

# *Ursopol<sup>®</sup> (kwas ursodeoksycholowy)*

*w rozpuszczaniu kamieni żółciowych  
u chorych z kamieniami  $\leq 15$  mm,  
przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich,  
z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego*

***Analiza ekonomiczna,  
wpływu na system ochrony zdrowia  
i racjonalizacyjna***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2014**



## Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów .....	7
Streszczenie .....	8
1. Analiza ekonomiczna .....	16
1.1. Cel analizy.....	17
1.2. Problem decyzyjny .....	17
1.2.1. Populacja .....	17
1.2.2. Oceniana interwencja.....	17
1.2.3. Komparatory.....	18
1.2.4. Efekty zdrowotne .....	19
1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Ursopol i wnioskowane warunki objęcia refundacją.	28
1.3. Metodyka analizy .....	29
1.3.1. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna .....	30
1.3.2. Perspektywa analizy .....	30
1.3.3. Horyzont czasowy.....	31
1.3.4. Dyskontowanie.....	31
1.3.5. Model ekonomiczny .....	31
1.3.6. Ocena przeżycia.....	33
1.3.7. Użyteczności stanów zdrowia.....	35
1.3.7.1. Przegląd systematyczny.....	35
1.3.8. Ocena kosztów i zużytych zasobów.....	39
1.3.8.1. Analiza kosztów .....	40
1.3.9. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.....	46
1.3.10. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	47
1.3.11. Walidacja modelu.....	50
1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	51
1.4.1. Metodyka .....	51
1.4.1.1. Cel.....	51
1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	51

1.4.1.3. Źródła danych wtórnych.....	51
1.4.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	52
1.4.1.5. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	52
1.5. Wyniki analizy podstawowej.....	55
1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów i efektów porównywanych opcji.....	55
1.5.1.1. Zestawienie kosztów.....	56
1.5.1.1.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	56
1.5.1.1.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	57
1.5.1.2. Zestawienie wyników zdrowotnych.....	58
1.5.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.....	59
1.5.2.1.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	59
1.5.2.1.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	60
1.5.3. Analiza progowa.....	61
1.6. Analiza wrażliwości.....	63
1.6.1.1. Wyniki analizy wrażliwości.....	64
1.6.1.2. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	65
1.6.1.3. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P).....	69
1.7. Dyskusja i wnioski końcowe.....	73
2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	75
2.1. Analiza wpływu na budżet płatnika.....	76
2.1.1. Cel.....	76
2.1.2. Metodyka.....	76
2.1.3. Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych.....	76
2.1.4. Perspektywa analizy.....	77
2.1.5. Horyzont czasowy.....	77
2.1.6. Porównywane scenariusze.....	77
2.1.7. Populacja docelowa.....	78

2.1.7.1. Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej .....	78
2.1.7.2. Prognozowana liczba pacjentów leczonych .....	81
2.1.8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	89
2.1.9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	89
2.1.10. Ocena kosztów i zużytych zasobów.....	90
2.1.10.1. Zużycie zasobów .....	90
2.1.10.2. Analiza kosztów .....	94
2.1.11. Wyniki analizy wpływu na budżet .....	99
2.1.11.1. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia .....	100
2.1.11.2. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet .....	100
2.1.11.3. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet .....	101
2.1.11.4. Wariant podstawowy .....	103
2.1.11.4.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów .....	103
2.1.11.4.2. Perspektywa płatnika publicznego.....	104
2.1.11.5. Wariant minimalny .....	106
2.1.11.5.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów .....	106
2.1.11.5.2. Perspektywa płatnika publicznego.....	107
2.1.11.6. Wariant maksymalny.....	108
2.1.11.6.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów .....	108
2.1.11.6.2. Perspektywa płatnika publicznego.....	110
2.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	112
2.3. Aspekty etyczne i społeczne .....	112
2.4. Wnioski końcowe .....	114
3. Analiza racjonalizacyjna.....	116
3.1. Cel.....	117
3.2. Metodyka .....	117
3.3. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA.....	117
3.4. Proponowane rozwiązania .....	118

3.4.1. Objęcie refundacją odpowiedników preparatu referencyjnego cetuksymab (Erbitux®) ..	119
3.4.2. Objęcie refundacją odpowiedników preparatu referencyjnego fumaranu tenofowiru dizoproksylu (Viread®) .....	120
3.4.3. Ustalenie wspólnej grupy limitowej peginterferonów alfa (2a i ab).....	122
3.4.4. Zestawienie zbiorcze .....	127
3.5. Bilans wydatków płatnika.....	127
3.6. Wnioski końcowe .....	128
4. Piśmiennictwo .....	130
5. Załączniki .....	134
5.1. Użyteczności dla populacji ogólnej.....	135
5.2. Wycena punktu rozliczeniowego w zakresie gastroenterologii .....	138
5.3. Wkład autorów w opracowanie raportu .....	139
5.4. Spis tabel .....	140
5.5. Spis wykresów .....	144

## Wykaz skrótów

ALT	aminotransferaza alaninowa (ALT, SGPT, ALAT, z ang. <i>Alanine Transaminase, Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase, Alanine Aminotransferase</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych;
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa (AST, ASAT, AspAT, GOT, SGOT, AAT, z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase, Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> )
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i> )
CEA	Analiza kosztów efektywności (z ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego;
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-utility analysis</i> )
ESWL	litotrypsja zewnątrzustrojową falą uderzeniową (z ang. <i>Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health technology assessment</i> )
IS	Istotne statystycznie
ITT	<i>intention-to-treat</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia;
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	Liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed To Treat</i> )
NS	Nieistotne statystycznie
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i> )
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów;
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
UDCA	kwas ursodeoksycholowy (z ang. <i>Ursodeoxycholic Acid</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

### ANALIZA EKONOMICZNA

#### Cel

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania kwasu ursodeoksycholowego (produkt leczniczy Ursopol) stosowanego w leczeniu kamicy żółciowej.

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego (*VP Valeant Sp. z o. o. sp. j.*), w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o wprowadzenie refundacji produktów leczniczych:

- Ursopol 0,15g  $\times$  50 kapsułek,
- Ursopol 0,3 g  $\times$  50 kapsułek.

#### Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Ursopol, przeprowadzono dla populacji zgodnej z treścią aktualnej charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Ursopol 2013*), tj. dla wskazania obejmującego rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u dorosłych pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

W analizie przyjęto, że chorzy kwalifikujący się do leczenia kwasem ursodeoksycholowym to osoby z przeciwwskazaniami do wykonania cholecystektomii oraz chorzy, którzy z innych przyczyn nie decydują się na wykonanie tego zabiegu. Mogą oni jednakże mieć wykonywane (okresowo) rozbijanie kamieni (litotrypsja), związane z występowaniem ataków choroby, wymagających także leczenia przeciwbólowego. UDCA często stosowany jest właśnie po zabiegu litotrypsji, w celu rozpuszczenia powstałych w wyniku rozbicia mniejszych kamieni. W analizie przyjęto, że populacja docelowa obejmuje także chorych, którzy w razie konieczności mogą mieć wykonaną cholecystektomię (trwałe wyleczenie) i w związku z tym, po niepowodzeniu

leczenia UDCA, część z tych chorych będzie miała jednak wykonany zabieg usunięcia pęcherzyka żółciowego.

W analizie porównywano zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego z brakiem analogicznego leczenia farmakologicznego. Stosowanie UDCA ma na celu rozpuszczenie, lub przynajmniej zmniejszenie wielkości kamieni żółciowych. W badaniach klinicznych zaobserwowano zanik kamieni zarówno po zastosowaniu UDCA, jaki też (z mniejszą częstością) w grupach otrzymujących placebo.

W obu porównywanych scenariuszach, dalsze postępowanie obejmuje zastosowanie cholecystektomii, lub w przypadku braku takiej możliwości – jedynie monitorowanie chorych. Nie uwzględniono stosowania leczenia związanego z atakami kamicy żółciowej (litotrypsji zewnątrżustrojową falą uderzeniową – brak wystarczających danych dot. stosowania w takiej sytuacji w Polsce; leczenia przeciwbólowego – koszty nie istotne z perspektywy płatnika lub brak danych), co jest podejściem konserwatywnym, ponieważ można oczekiwać, że działanie produktu Ursopol zmniejsza częstość tych zdarzeń, co powinno generować oszczędności w scenariuszu nowym.

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość życia chorych, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years*, QALY).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych



i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W wykonanej analizie kosztów-użyteczności przyjęto dożywotni horyzont czasowy, aby uwzględnić długofalowe skutki farmakologicznej terapii kamieni żółciowych, w szczególności w obliczu możliwości nawrotów choroby.

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;
- koszty: 5% rocznie, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

Model decyzyjny opracowany na potrzeby analizy ma charakter łańcucha Markowa, przy długości cyklu wynoszącej 0,5 roku. Zawiera on 2 ramiona, odpowiadające porównywanym scenariuszom. Zastosowaną w modelu metodą obliczeniową jest jednopoziomowa symulacja Monte Carlo, zwana mikrosymulacją, służąca analizie zmienności indywidualnej pacjentów. Przyjęto, że roczny cykl modelu jest okresem wystarczającym, aby uwzględnić wszystkie zdarzenia, które mogą mieć miejsce w przebiegu i procesie leczenia kamicy żółciowej.

Zdarzenia, które mogą wystąpić w cyklu, uwzględnione w modelu to:

- zanik kamieni (także w przypadku braku leczenia farmakologicznego);
- nawrót kamicy (po uzyskaniu zaniku kamieni);
- wykonanie cholecystektomii i przejście do dożywotnego stanu bez kamieni żółciowych;
- brak możliwości wykonania cholecystektomii i przejście do dożywotnego stanu z obecnymi kamieniami;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

W analizie podstawowej, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniono zużycie zasobów, na podstawie, którego zostały następnie obliczone koszty związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyceńskich istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej, jako nieznaczającej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

W leczeniu obejmującym wszystkie uwzględnione w analizie wskazania można wyróżnić następujące składowe koszty:

- koszty UDCA, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów z badań klinicznych;
- koszty monitorowania chorych z kamicy żółciową;
- koszty wycięcia pęcherzyka żółciowego (cholecystektomii).

Ocena użyteczności w modelu polega na uwzględnieniu użyteczności odpowiadającej populacji ogólnej oraz jej obniżenia związanego z obecnością kamieni żółciowych (okresowe silne bóle) oraz z wykonaniem zabiegu cholecystektomii.

Użyteczności dla populacji ogólnej: Zacerpnięto z badania *Golicki 2010*, którego celem była ocena stanu zdrowia reprezentatywnej próby ogólnej populacji polskiej za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia EQ-5D. Redukcja użyteczności

związana z wycięciem pęcherzyka żółciowego została zaczerpnięta z badania Cook 1994. W modelu naliczana jednokrotnie w cyklu występującym po wykonaniu zabiegu. Redukcja użyteczności związane z obecnością kamieni żółciowych została zaczerpnięta z badania Cook 1994.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1), przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

## Wyniki

### Analiza podstawowa

W przypadku perspektywy płatnika publicznego, efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość wynosi 11,587 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta w scenariuszu nowym oraz 11,456 QALY scenariuszu aktualnym, co oznacza dodatkowy efekt równy 0,131 QALY na korzyść terapii z wykorzystaniem produktu Ursopol. Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego są wyższe o 2,5 tys. zł w ramieniu otrzymującym Ursopol, w porównaniu do scenariusza bez stosowania farmakoterapii i wynoszą odpowiednio [redacted] oraz [redacted] w horyzoncie dożywo-tnim.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania produktu Ursopol u chorych z kamicą żółciową, wynosi **18 763,55 zł** z perspektywy płatnika publicznego.

W przypadku perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość wynosi 11,587 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta w scenariuszu nowym oraz 11,456 QALY scenariuszu aktualnym, co oznacza dodatkowy efekt równy 0,131 QALY na korzyść terapii z wykorzystaniem produktu Ursopol. Całkowite koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców są wyższe o 5,1 tys. zł w ramieniu otrzymującym Ursopol, w porównaniu do scenariusza bez stosowania farmakoterapii i wynoszą odpowiednio [redacted] oraz [redacted] w horyzoncie dożywo-tnim.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania produktu Ursopol u chorych z kamicą żółciową, wynosi **39 177,32 zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

### Analiza wrażliwości

W przypadku obu przyjętych perspektyw, we wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu preparatu Ursopol uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu do scenariusza aktualnego, przy czym wysokość wskaźnika ICUR w każdym wariantcie pozostawała poniżej obowiązującej wartości progu o-ptyczalności.

### Wnioski końcowe

Analiza kosztów-użyteczności wykazała, że refundowanie leczenia kamicy żółciowej u wybranych chorych kwasem ursodeoksycholowym (Ursopol), wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi w postaci poprawy jakości życia chorych, przy dodatkowych, ale stosunkowo niewielkich nakładach ze strony płatnika publicznego. Uzyskane dla obu perspektyw wartości parametru ICUR wskazują na wysoką efektywność kosztową preparatu Ursopol.

## ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

## Cel

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w populacji dorosłych chorych z kamicą żółciową.

## Metodyka

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została oparta na wykonanej wcześniej analizie problemu decyzyjnego (Aestimo 2014). Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010. Niniejszy dokument jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012).

Populacja docelowa dla produktu Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) jest zgodna z aktualną charakterystyką produktu leczniczego (ChPL Ursopol 2013) tj. dla wskazania obejmującego rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u dorosłych pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym i nowym.

Scenariusz aktualny odpowiada sytuacji obecnej, w której chorzy z kamicą żółciową nie otrzymują aktywnego leczenia farmakologicznego.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Ursopol, w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w kategorii A1 we wskazaniu obejmującym rozpuszczenie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się udziałem pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia farmakologicznego (Jaffe 1993).

W wariantcie podstawowym liczebność populacji docelowej w 2015 roku 18 218, natomiast w 2016 roku – 18 348 chorych. W wariantcie minimalnym liczebność populacji docelowej w 2015 roku wynosi 16 194, natomiast w 2016 roku – 16 309 chorych. Natomiast liczebność populacji docelowej oszacowanej dla wariantu maksymalnego wyniesie w 2015 oraz 2016 roku odpowiednio 20 242 oraz 20 387.

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Ursopol, w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanego umieszczenia go w wykazie leków refundowanych. Założono przy tym, że mogłoby to nastąpić od początku 2015 roku.

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz zapisami rozporządzenia Ministra

Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

## Wyniki

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia zostały przedstawione odrębnie w wariantach z dodatkowym podziałem na perspektywę kosztową (PPP+P i PPP).

### Wariant podstawowy (PPP+P)

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie chorych z populacji docelowej, w latach 2015-2016, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie 1,15-1,16 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 32,80-52,15 mln zł rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Ursopol wyniosą [redacted] w scenariuszu aktualnym, lub [redacted] w scenariuszu nowym. Natomiast pozostałe koszty terapii wyniosą w scenariuszu aktualnym od [redacted] do [redacted], a w scenariuszu nowym od [redacted] do [redacted].

Łączne wydatki z perspektywy PPP+P w latach 2015 i 2016, zwiększą się o, odpowiednio, 31,64 mln zł, i 50,99 mln zł. Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, w związku z umieszczeniem leku Ursopol w wykazie leków refundowanych wyniosą w latach 2015 i 2016, odpowiednio, [redacted], i [redacted].

### Wariant podstawowy (PPP)

Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie chorych z populacji docelowej, w latach 2015-2016,

w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie 1,15-1,16 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 17,60-27,67 mln zł rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Ursopol wyniosą [redacted] w scenariuszu aktualnym, lub [redacted] w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki pozostałe koszty terapii wyniosą w scenariuszu aktualnym od [redacted] do [redacted], a w scenariuszu nowym od [redacted] do [redacted].

Łączne wydatki z perspektywy PPP w latach 2015 i 2016, zwiększą się o, odpowiednio, 16,45 mln zł, i 26,51 mln zł. Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, w związku z umieszczeniem leku Ursopol w wykazie leków refundowanych wyniosą w latach 2015 i 2016, odpowiednio, [redacted], i [redacted].

### Wariant minimalny (PPP+P)

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie chorych z populacji docelowej, w latach 2015-2016, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie 1,03-1,03 zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 29,15-46,35 mln zł rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Ursopol wyniosą [redacted] w scenariuszu aktualnym, lub [redacted] w scenariuszu nowym. Natomiast pozostałe koszty terapii wyniosą w scenariuszu aktualnym od [redacted] do [redacted], a w scenariuszu nowym od [redacted] do [redacted].

Łączne wydatki z perspektywy PPP+P w latach 2015 i 2016, zwiększą się o, odpowiednio, 28,13 mln zł, i 45,32 mln zł. Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, w związku z umieszczeniem leku Ursopol w wykazie leków refundowanych wyniosą w latach 2015 i 2016, odpowiednio, [redacted], i [redacted].

**Wariant minimalny (PPP)**

Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie chorych z populacji docelowej, w latach 2015-2016, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 1,03 mln zł do 1,03 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 15,65-24,59 mln zł rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Ursopol wyniosą [REDACTED] w scenariuszu aktualnym, lub [REDACTED] w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na pozostałe koszty terapii wyniosą w scenariuszu aktualnym od [REDACTED] do [REDACTED], a w scenariuszu nowym od [REDACTED] do [REDACTED].

Łączne wydatki z perspektywy PPP w latach 2015 i 2016, zwiększą się o, odpowiednio, 14,62 mln zł, i 23,56 mln zł. Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, w związku z umieszczeniem leku Ursopol w wykazie leków refundowanych wyniosą w latach 2015 i 2016, odpowiednio, [REDACTED], i [REDACTED].

**Wariant maksymalny (PPP+P)**

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P), łączne wydatki ponoszone na leczenie chorych z populacji docelowej, w latach 2015-2016, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 1,28 mln zł do 1,29 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 36,44-57,94 mln zł rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Ursopol wyniosą [REDACTED] w scenariuszu aktualnym, lub [REDACTED] w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na pozostałe koszty terapii wyniosą w scenariuszu aktualnym od [REDACTED] do [REDACTED], a w scenariuszu nowym od [REDACTED] do [REDACTED].

Łączne wydatki z perspektywy PPP+P w latach 2015 i 2016, zwiększą się o, odpowiednio, 35,16 mln zł,

i 56,65 mln zł. Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, w związku z umieszczeniem leku Ursopol w wykazie leków refundowanych wyniosą w latach 2015 i 2016, odpowiednio, [REDACTED], i [REDACTED].

**Wariant maksymalny (PPP)**

Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), łączne wydatki ponoszone na leczenie chorych z populacji docelowej, w latach 2015-2016, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od 1,28 mln zł do 1,29 mln zł rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: 19,56-30,74 mln zł rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Ursopol wyniosą [REDACTED] w scenariuszu aktualnym, lub [REDACTED] w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na pozostałe koszty terapii wyniosą w scenariuszu aktualnym od [REDACTED] do [REDACTED], a w scenariuszu nowym od [REDACTED] do [REDACTED].

Łączne wydatki z perspektywy PPP w latach 2015 i 2016, zwiększą się o, odpowiednio, 18,28 mln zł, i 29,45 mln zł. Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, w związku z umieszczeniem leku Ursopol w wykazie leków refundowanych wyniosą w latach 2015 i 2016, odpowiednio, [REDACTED], i [REDACTED].

**Wnioski końcowe**

Celem niniejszej analizy było oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w populacji dorosłych chorych z kamicą żółciową.

Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie leku Ursopol (Ursopol 0,3 g x 50 kaps.; Ursopol 0,15 g x 50 kaps.) w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w kategorii A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Ursopol, będzie realizowane w ramach listy leków refundowanych w populacji dorosłych chorych z kamicą żółciową. Refundacja produktu Ursopol zakłada utworzenie odrębnej grupy limitowej, gdzie podstawę limitu będzie stanowił Ursopol 0,3 x 50 kaps. Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 4) Ustawy refundacyjnej (*Ustawa 2011*), lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, który nie zakwalifikował się do poziomów odpłatności określonych

w pkt 1-3, kwalifikuje się do 30% odpłatności. W związku z tym w analizie założono, 30% rodzaj odpłatności w przypadku refundacji kwasu ursodeoksycholowego. W analizie nie przewidziano zastosowania instrumentów dzielenia ryzyka.

Pozytywna decyzja odnośnie zmiany sposobu finansowania ze środków budżetowych produktu leczniczego Ursopol wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego na poziomie 16,45 – 26,51 mln zł rocznie w okresie dwóch lat (2015-2016) przyjętego horyzontu czasowego.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie wnioskowanej technologii do wykazu leków refundowanych nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.



## ANALIZA RACJONALIZACYJNA

## Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) we wskazaniu obejmującym rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych u chorych z kamieniami  $\leq 15$  mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.

## Metodyka

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Ursopol w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanego wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ursopol będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika publicznego, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano następujące rozwiązania mające na celu optymalizację wydatków płatnika publicznego w różnych obszarach terapeutycznych:

- objęciu refundacją odpowiedników obecnie refundowanych preparatów referencyjnych (oryginalnych), zawierających substancje czynne: cetuksymab i fumaran tenofowiru dizoproksylu. Wybór leków jest uzasadniony upłynięciem terminu ochrony

patentowej dla preparatów oryginalnych (odpowiednio Erbitux® i Viread®)

- ustaleniu wspólnego limitu finansowania preparatów interferonów alfa w postaci pegylowanej – peginterferonu alfa-2a (Pegasys®) i peginterferonu alfa-2b (PegIntron®).

## Wyniki

Analiza wpływu na budżet wykazała dodatkowe koszty dla płatnika publicznego, związane z podjęciem refundacji produktu leczniczego Ursopol w ramach wykazu leków refundowanych:

- 16,45 mln zł w 1. roku refundacji,
- 26,51 mln zł w 2. roku refundacji,

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, iż poprzez wdrożenie zaproponowanych rozwiązań można uwolnić środki finansowe płatnika publicznego w wysokości 22,91 mln zł rocznie. Uwolnione środki publiczne przewyższają oszacowane w analizie wpływu na budżet wydatki płatnika publicznego na refundację Ursopol 2,9 mln zł w analizowanym horyzoncie czasowy, (2015 r i 2016 r).

## Wnioski

Przeprowadzona w ramach niniejszego opracowania analiza racjonalizacyjna wykazała, że proponowane rozwiązania pozwolą na uwolnienie środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet dla produktu Ursopol.

# Analiza ekonomiczna

Rozdział

I



## 1.1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania kwasu ursodeoksycholowego (Ursopol), którego wskazanie obejmuje rozpuszczenie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u dorosłych pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana (*ChPL Ursopol 2013*).

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego (*VP Valeant Sp. z o.o. sp. j.*), w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie produktu Ursopol refundacją w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

## 1.2. Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny analizy został zdefiniowany w ramach wykonanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014*) według schematu PICO:

- populacja docelowa (P);
- wnioskowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

W następnych rozdziałach przedstawiono kluczowe elementy rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

### 1.2.1. Populacja

Zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego, zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ursopol, wskazane jest w celu rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u dorosłych pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana (*ChPL Ursopol 2013*). W dalszej części raportu populację docelową określano jako chorych z kamicą żółciową.

### 1.2.2. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest stosowanie preparatu Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) u dorosłych chorych z kamicą żółciową.

Kwas ursodeoksycholowy jest kwasem żółciowym fizjologicznie występującym w niewielkich ilościach w żółci. Hamuje wchłanianie cholesterolu w jelitach i zmniejsza wydzielanie cholesterolu do żółci, dzięki czemu zmniejsza wysycenie żółci cholesterollem. Prawdopodobnie na skutek rozpraszania się cholesterolu i tworzenia ciekłych kryształów dochodzi do stopniowego rozpuszczania się złągów cholesterolowych.

Działanie kwasu ursodeoksycholowego w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczej hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych.

Kwas ursodeoksycholowy jest fizjologicznym składnikiem żółci. Po podaniu doustnym jest szybko wchłaniany w jelicie czczym i górnym odcinku jelita krętego (transport bierny) oraz w odcinku dalszym jelita krętego (transport czynny). Wchłonięciu ulega 60-80% podanej dawki. Niemal cała wchłonięta część kwasu ursodeoksycholowego jest sprzęgana w wątrobie z aminokwasami glicyną i tauryną, a następnie wydzielana do żółci. Około 60% kwasu ursodeoksycholowego jest metabolizowane w trakcie pierwszego przejścia przez wątrobę. Część kwasu ursodeoksycholowego jest rozkładana przez bakterie jelitowe do kwasu 7-ketolitocholowego i kwasu litocholowego (działającego hepatotoksycznie i powodującego uszkodzenie mięszu wątroby u wielu gatunków zwierząt). U ludzi kwas litocholowy wchłania się z przewodu pokarmowego w bardzo małym stopniu. Po wchłonięciu ulega detoksykacji poprzez siarkowanie w wątrobie, a następnie jest wydzielany do żółci i ostatecznie wydalany z kałem.

Produkt leczniczy Ursopol (150 mg, 300 mg) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 2 listopada 1998 roku. Pozwolenie to zostało przedłużone dla Ursopol 150 mg 29 grudnia 2003 oraz dla Ursopol 300mg – 23 stycznia 2004 roku (*ChPL Ursopol 2013*).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014*).

### 1.2.3. Komparatory

Interwencją ocenianą w niniejszym raporcie jest kwas ursodeoksycholowy (Ursopol), który zgodnie z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego wskazany jest w celu rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana (*ChPL Ursopol 2013*).

Zasadniczą metodą leczenia kamicy dróg żółciowych jest chirurgiczne usunięcie pęcherzyka żółciowego, jednak w wypadku istnienia przeciwwskazań do takiego zabiegu lub w przypadku braku zgody pacjenta na takie postępowanie, do leczenia wprowadzić można leki mające na celu rozpuszczenie złogów, takie jak kwas ursodeoksycholowy. Inne leki z tej grupy, jak kwas chenodezoksycholowy wycofane zostały z użycia z uwagi na ich hepatotoksyczne działanie (*Gąsiorowska 2013*). W chwili obecnej żaden preparat kwasu ursodeoksycholowego nie jest w warunkach polskich refundowany ze środków publicznych (*MZ 24/06/2014*). Komparatorem dla kwasu ursodeoksycholowego nie są zabiegi cholecystektomii (jest to leczenie optymalne, farmakologiczne rozpuszczanie kamieni stosowane jest u pacjentów bez możliwości jego zastosowania) lub rozkruszania kamieni żółciowych (kwas ursodeoksycholowy może być stosowany jako leczenie dodatkowe celem rozpuszczania pozostałych złogów).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, wobec braku refundacji preparatów kwasu ursodeoksycholowego i braku innych technologii opcjonalnych służących rozpuszczaniu złogów (uwzględniając, że kwas ursodeoksycholowy nie jest stosowany w celu leczenia ataków kolki żółciowej), należy dokonać porównania z naturalnym przebiegiem choroby (brak leczenia/placebo).

Dostępne badania kliniczne wskazują również na możliwość zastosowania kwasu ursodeoksycholowego w celu rozpuszczaniu złogów, które nie uległy samoistnej ewakuacji po zabiegu litotrypsji celem skruszenia większych kamieni (*Aestimo 2014*). Litotrypsja nie stanowi leczenia alternatywnego dla kwasu ursodeoksycholowego.

Szczegółowe informacje dotyczące doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014*).

#### 1.2.4. Efekty zdrowotne

Ocena efektów zdrowotnych w analizie została oparta na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa, wykonanych w ramach przeprowadzonej wcześniej analizy efektywności klinicznej (*Aestimo 2014*).

W analizie skuteczności klinicznej UDCA w porównaniu do placebo uwzględniono tylko punkty końcowe opisujące zdolność tego leku do rozpuszczania kamieni żółciowych, a więc odsetek chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych, odsetek chorych z częściowym rozpuszczeniem kamieni lub odsetek chorych, u których odnotowano zarówno częściowe rozpuszczenie kamieni żółciowych, jak również ich zanik. W analizowanych badaniach kryteria częściowego rozpuszczenia kamieni żółciowych podano w dwóch badaniach, *Fromm 1983* oraz *TCGSG 1980*. W pierwszym z tych badań

przez częściowe rozpuszczenie kamieni rozumiano zmniejszenie ich objętości o  $>50\%$ , natomiast w drugim przez częściowe rozpuszczenie rozumiano zmniejszenie wymiarów lub liczby kamieni o  $>40\%$ . W próbie *DNBLS* zaznaczono, że całkowity zanik kamieni żółciowych był głównym punktem oceny skuteczności tego badania.

Gdy kilka badań prezentowało dane z takiego samego okresu leczenia, wyniki agregowano przy pomocy metaanalizy – obliczenia wykonano zarówno w obrębie wyróżnionych grup badań (chorzy z lub bez ESWL), jak i w obrębie wszystkich analizowanych publikacji.

W trzech badaniach, *Fromm 1983*, *Nakagawa 1977* oraz *TCGSG 1980*, przedstawiono informacje odnośnie odsetka chorych, u których odnotowano zmniejszenie wielkości kamieni żółciowych lub ich całkowity zanik (punkt końcowy określany również jako odpowiedź na leczenie). W badaniu *TCGSG1980* przedstawiono również wyniki w podgrupie chorych z kamieniami żółciowymi wyjściowo o średnicy  $\leq 15$  mm. Dane te zebrano w tabelach poniżej (Tabela 1 i Tabela 2).

Tabela 1. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych.

Badanie	Okres leczenia	UDCA			Placebo			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>UDCA bez ESWL</b>								
<i>Fromm 1983</i>	12 miesięcy	10	5	50,0%	11	0	0%	<b>12,05 (1,47; 118,85); NNT = 2 (2; 6)</b>
	24 miesiące	10	7	70,0%	9	0	0%	<b>13,57 (1,84; 131,34); NNT = 2 (2; 4)</b>
<i>Nakagawa 1977</i>	6 miesięcy	15	4*	26,7%*	13	0	0%	7,84 (0,88; 79,51); NS
<i>TCGSG 1980</i>	6 miesięcy	29	10*	34,5%	20	1	5%	<b>6,90 (1,33; 40,56); NNT = 4 (3; 16)</b>

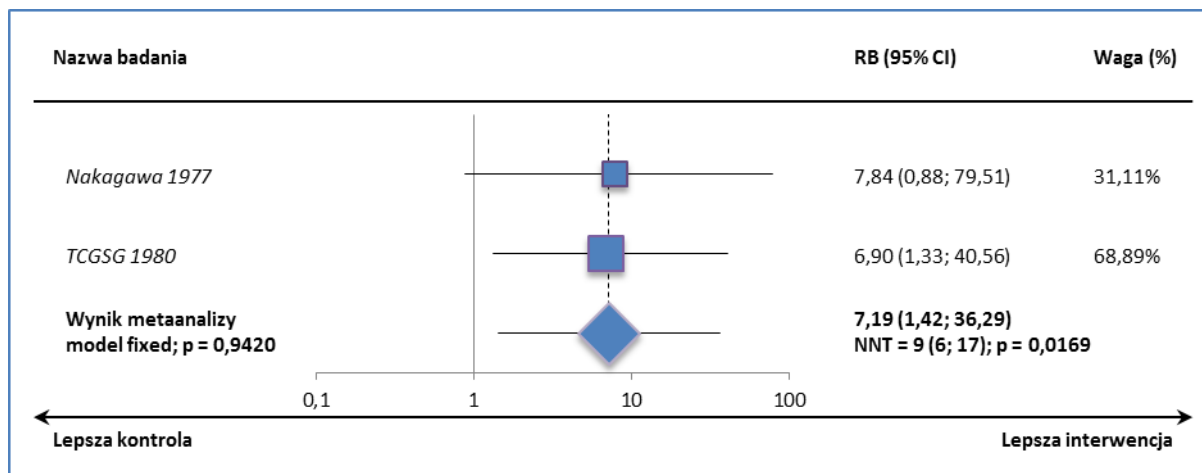
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Pacjenci poddani terapii UDCA uzyskiwali zniżej zmniejszenie lub całkowity zanik kamieni żółciowych. W okresie do 12 miesięcy leczenia, takie rozpuszczenie kamieni żółciowych uzyskało 5 (50%) chorych z badania *Fromm 1983* którzy otrzymywali UDCA, podczas gdy w grupie placebo nie odnotowano żadnego przypadku częściowego lub całkowitego zaniku kamieni żółciowych. Korzyść względna uzyskania opisywanego zdarzenia (całkowitego lub częściowego rozpuszczenia kamieni żółciowych) w grupie UDCA wobec grupy placebo wyniosła 12,05 (95% CI: 1,47; 118,85), natomiast wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 6) co oznacza że lecząc 2 chorych UDCA zamiast placebo w okresie 12 miesięcy, zyskamy jeden dodatkowy przypadek całkowitego lub częściowego rozpuszczenia kamieni żółciowych.

W badaniu *Fromm 1983* podano również wyniki po 24 miesiącach terapii – UDCA w tym okresie charakteryzowało się podobną skutecznością jak w czasie do 12 miesięcy, wykazując znamienne większe prawdopodobieństwo zmniejszenia lub całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych wobec leczenia kontrolnego:  $RB = 13,57$  (95% CI: 1,84; 131,34). Lecząc 2 chorych UDCA zamiast placebo w okresie do 24 miesięcy, zyskamy dodatkowy przypadek uzyskania częściowego lub całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych,  $NNT = 2$  (95% CI: 2; 4).

W badaniu *Nakagawa 1977* przedstawiono informacje o chorych uzyskujących opisany punkt końcowy podczas 6-miesięcznej terapii – całkowite lub częściowe rozpuszczenie kamieni żółciowych odnotowano u 4 (26,7%) chorych z grupy leczonej UDCA oraz u żadnego chorego otrzymującego placebo; obserwowane różnice nie były jednak znamienne statystycznie. Wyniki po 6 miesiącach terapii przedstawili również autorzy badania *TCGSG 1980*, opisany punkt końcowy uzyskało 10 (34,5%) chorych z grupy UDCA oraz 1 (5%) chory z grupy placebo, co stanowiło znamienne statystycznie różnicę. Metaanalizę danych z obu tych badań przedstawiono na wykresie poniżej.

*Wykres 1. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego lub częściowego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola, badania Nakagawa 1977 oraz TCGSG 1980.*



Zastosowanie UDCA zwiększało ponad 7-krotnie prawdopodobieństwo uzyskania częściowego lub całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych, w porównaniu do grupy kontrolnej:  $RB = 7,19$  (95% CI: 1,42; 36,29) i wynik ten był znamienne statystycznie ( $p = 0,0169$ ). Lecząc 9 chorych UDCA zamiast placebo w okresie 6 miesięcy, zyskamy jeden dodatkowy przypadek wystąpienia całkowitego lub częściowego rozpuszczenia kamieni żółciowych,  $NNT = 9$  (95% CI: 6; 17). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (z ang. *fixed*), z uwagi na brak istotnej heterogeniczności ( $p = 0,9420$ ) analizowanych badań.

- **Chorzy z kamieniami żółciowymi o średnicy  $\leq 15$  mm**

Tabela 2. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych; podgrupa chorych wyjściowo z kamieniami o średnicy  $\leq 15$  mm.

Badanie	Początkowa średnica kamieni żółciowych	Okres leczenia	UDCA			Placebo			RB (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<b>UDCA bez ESWL</b>									
TCGSG 1980	$\leq 15$ mm	6 miesięcy	23	10*	43,5%*	12	1	8,3%*	<b>5,22 (1,10; 30,37); NNT = 3 (2; 39)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy badania TCGSG 1980 zaprezentowali wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wielkości kamieni żółciowych. W podgrupie chorych z kamieniami o średnicy  $\leq 15$  mm u 43,5% chorych leczonych UDCA i 8,3% chorych z grupy placebo uzyskano całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych po 6 miesiącach terapii. Oszacowana korzyść względna wystąpienia tego punktu końcowego w grupie UDCA w porównaniu do placebo wyniosła 5,22 (95% CI: 1,10; 30,37), a wynik był istotny statystycznie. Lecząc 3 chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy  $\leq 15$  mm UDCA przez 6 miesięcy, zamiast podawać placebo, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku całkowitego lub częściowego zaniku kamieni, NNT = 3 (95% CI: 2; 39).

Odsetek chorych, u których stwierdzono całkowity zanik kamieni żółciowych był punktem końcowym ocenianym we wszystkich analizowanych badaniach. Liczbę oraz odsetek chorych, u których stwierdzono całkowite rozpuszczenie kamieni żółciowych, przedstawiono w tabeli poniżej. Ponadto w badaniach Nakagawa 1977 i TCGSG 1980 przedstawiono wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie początkowej wielkości kamieni żółciowych (dane te zawiera Tabela 4).

Tabela 3. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity zanik kamieni żółciowych.

Badanie	Okres leczenia	UDCA			Placebo**			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>UDCA bez ESWL</b>								
Fromm 1983	12 miesięcy	10	1	10%	11	0	0%	3,29 (0,30; 38,33); NS
	24 miesiące	10	3	30%	9	0	0%	6,33 (0,72; 64,88); NS
Marks 1994 <sup>^</sup>	9 miesięcy	6*	4*	66,7%*	11*	6*	54,5%*	1,22 (0,49; 2,67); NS
Nakagawa 1977	6 miesięcy	15	2	13%*	13	0	0%	4,35 (0,44; 47,09); NS
TCGSG 1980	6 miesięcy	29	7	24%*	20	1	5%*	4,83 (0,89; 29,19); NS
Tuncer 2012	6 miesięcy	22	9	40,9%	13	0	0%	<b>11,40 (1,41; 111,49);</b>

Badanie	Okres leczenia	UDCA			Placebo**			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
								<b>NNT = 3 (2; 7)</b>
<b>UDCA po ESWL</b>								
<i>DNBLS</i>	6 miesięcy	296	61	20,6%	304	28	9,2%	<b>2,24 (1,48; 3,40); NNT = 9 (6; 18)</b>
<i>Maher 1990</i>	6 miesięcy	58	21	36%	58	10	17%	<b>2,10 (1,11; 4,07); NNT = 6 (3; 36)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w badaniu *Tuncer 2012* nie zastosowano placebo (brak zaślepienia), a kontrolę stanowił brak terapii;

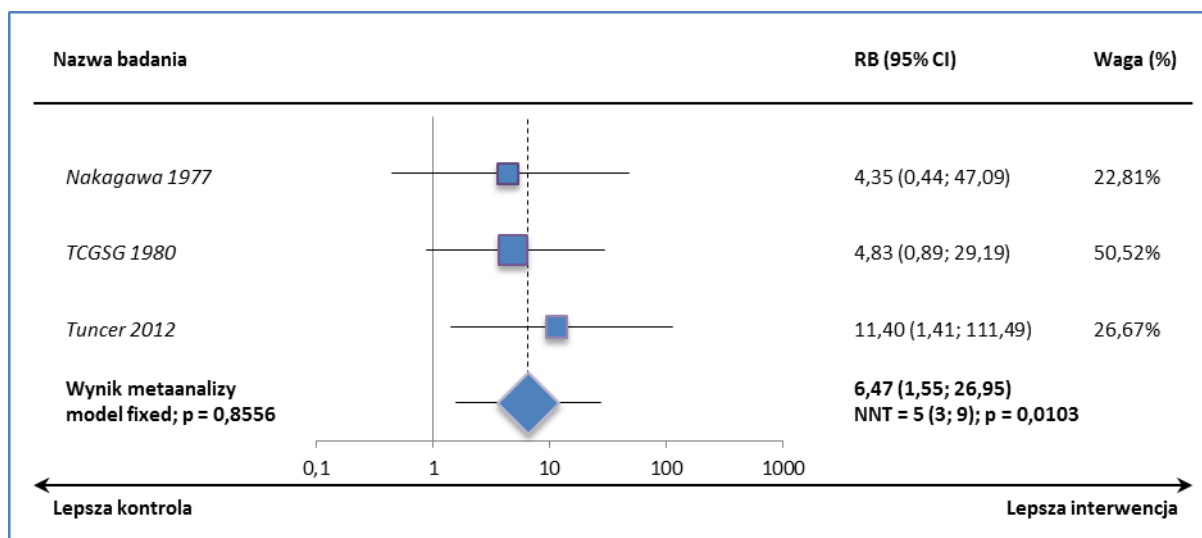
^ w badaniu *Marks 1994* obliczono odsetki chorych uzyskujących całkowite rozpuszczenie kamieni żółciowych po 9 miesiącach sumując chorych uzyskujących zanik kamieni po 3 miesiącach oraz w okresie 3-9 miesięcy, przeliczając wynik na populację ITT pomniejszoną o chorych którzy opuścili badanie do 9-tego miesiąca;

NS nieistotne statystycznie.

W przypadku poszczególnych badań oceniających UDCA w porównaniu do placebo, w większości przypadków nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami – jedynie w próbie *Tuncer 2012* odnotowano znamienne większe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitego rozpuszczenia kamieni w grupie otrzymującej UDCA, w porównaniu do kontroli, RB = 11,40 (95% CI: 1,41; 111,49); NNT = 3 (95% CI: 2; 7), w czasie 6 miesięcy terapii.

Wyniki metaanalizy danych dla badań przedstawiających ocenę efektywności UDCA u chorych bez ESWL, po 6 miesiącach leczenia przedstawiono na wykresie poniżej.

*Wykres 2. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (bez ESWL), badania Nakagawa 1977, TCGSG 1980 oraz Tuncer 2012.*



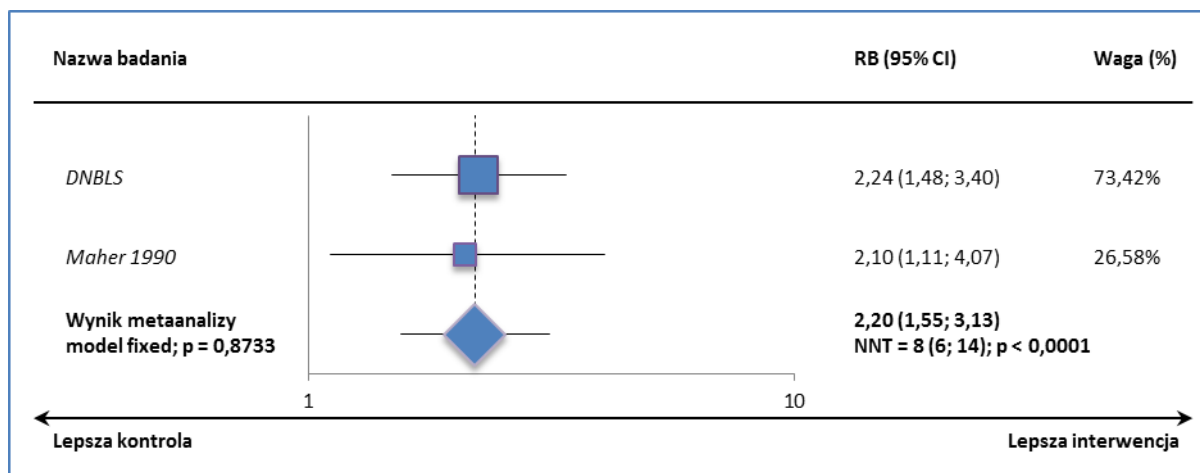
Wynik przeprowadzonej metaanalizy wskazywał na prawie 7-krotne zwiększenie prawdopodobieństwa całkowitego zaniku kamieni żółciowych w przypadku zastosowania UDCA w porównaniu do



placebo i wynik ten był znamieny statystycznie:  $RB = 6,47$  (95% CI: 1,55; 26,95),  $p = 0,0103$ . Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 3; 9), co oznacza że lecząc 5 chorych UDCA zamiast leczenia kontrolnego (placebo lub brak leczenia) zyskamy jeden dodatkowy przypadek całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych. Ponieważ nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,8556$ ), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (z ang. *fixed*).

Rozpatrując badania, gdzie UDCA podawano po zabiegu ESWL, w badaniach *DNBLS* oraz *Maher 1990* wykazano znamienne większe prawdopodobieństwo całkowitego zaniku kamieni żółciowych w porównaniu do placebo, podczas półrocznej terapii. Wspólny okres leczenia pozwolił na metaanalizę danych z tych dwóch badań, której wyniki zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 3. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (po zabiegu ESWL), badania *DNBLS*, *Maher 1990*.

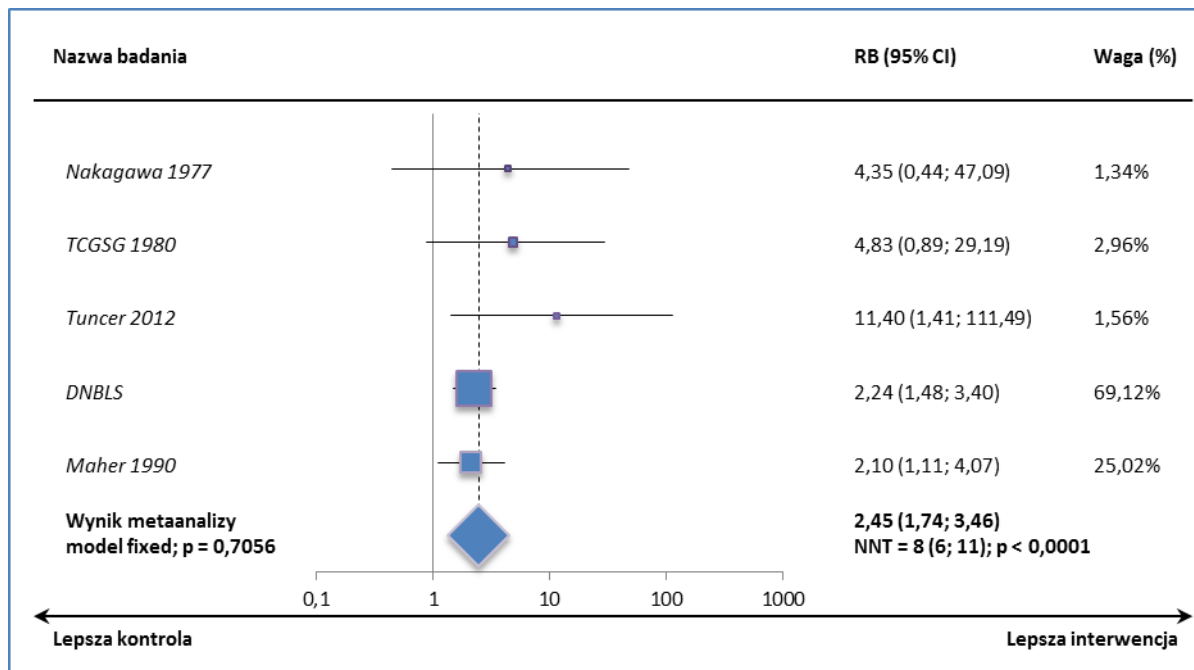


U pacjentów, gdzie skuteczność UDCA wobec placebo oceniano po zabiegu ESWL, metaanaliza danych wykazała znamienne ( $p < 0,0001$ ) większe prawdopodobieństwo całkowitego zaniku kamieni żółciowych podczas terapii kwasem ursodeoksycholowym, niż w przypadku braku takiego leczenia:  $RB = 2,20$  (95% CI: 1,55; 3,13). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 8 (95% CI: 6; 14), co oznacza, że lecząc 8 chorych po ESWL kwasem ursodeoksycholowym zamiast placebo przez 6 miesięcy, zyskamy jeden dodatkowy przypadek całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych. W przeprowadzonych obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, gdyż nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,8733$ ).

Przeprowadzono również metaanalizę danych, w której uwzględniono badania oceniające chorych otrzymujących UDCA bez wcześniejszej terapii ESWL oraz badania przedstawiające ocenę u chorych po ESWL. Wyniki tych obliczeń zestawiono na wykresie poniżej.



Wykres 4. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (bez względu na zabieg ESWL), badania Nakagawa 1977, TCGSG 1980, Tuncer 2012, DNBSL oraz Maher 1990.



Metaanaliza uzyskanych danych wskazywała na ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo całkowitego zaniku kamieni żółciowych u chorych leczonych UDCA w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (lub chorych nieleczonych), podczas półrocznej terapii bez względu na zabieg ESWL: RB = 2,45 (95% CI: 1,74; 3,46) i wynik ten był znamieny statystycznie,  $p < 0,0001$ . Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 8 (95% CI: 6; 11), więc lecząc 8 chorych UDCA zamiast placebo w czasie 6 miesięcy, zyskamy jeden dodatkowy przypadek całkowitego rozpuszczenia kamieni żółciowych. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (z ang. *fixed*), z uwagi na brak istotnej heterogeniczności ( $p = 0,7056$ ) analizowanych danych.

- **Chorzy z kamieniami żółciowymi o średnicy  $\leq 10$  mm i  $\leq 15$  mm**

Tabela 4. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity zanik kamieni żółciowych; podgrupa chorych wyjściowo z kamieniami o średnicy  $\leq 10$  mm i  $\leq 15$  mm.

Badanie	Początkowa średnica kamieni żółciowych	Okres leczenia	UDCA			Placebo			RB (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<b>UDCA bez ESWL</b>									
Nakagawa 1977	$\leq 10$ mm	6 miesięcy	6	2	33,3%*	5	0	0%	4,23 (0,50; 43,99); NS
TCGSG 1980	$\leq 15$ mm	6 miesięcy	23	7*	30,4%*	12	1	8,3%*	3,65 (0,72; 21,86); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *TCGSG 1980* podgrupie chorych z kamieniami o średnicy  $\leq 15$  mm u więcej chorych leczonych UDCA niż placebo uzyskano całkowity zanik kamieni żółciowych po 6 miesiącach terapii (30,4% vs 8,3%), wyniki nie były istotne statystycznie. Natomiast w badaniu *Nakagawa 1977* u chorych z początkową średnicą kamieni  $\leq 10$  mm całkowity zanik stwierdzono tylko u chorych leczonych UDCA, w grupie placebo nie odnotowano tego punktu końcowego (33,3% vs 0%), jednak również w tym przypadku różnica nie uzyskała progu istotności statystycznej. W obu badaniach wszystkie przypadki zaniku kamieni żółciowych wystąpiły w podgrupie chorych z mniejszymi kamieniami ( $\leq 15$  mm i  $\leq 10$  mm, odpowiednio *TCGSG 1980* i *Nakagawa 1977*). Autorzy odnotowali zależność pomiędzy rozmiarem kamieni a efektywnością UDCA w ich rozpuszczaniu – nie stwierdzono zaniku kamieni większych niż 10 mm (*Nakagawa 1977*) oraz kamieni większych niż 15 mm (*TCGSG 1980*).

W trzech badaniach (*Fromm 1983*, *TCGSG 1980* oraz *Nakagawa 1977*) podano informacje o liczbie i odsetku chorych, u których zaobserwowano częściowe rozpuszczenie kamieni żółciowych. Dane te zebrano w tabeli poniżej. W próbie *TCGSG 1980* przedstawiono również wyniki w podgrupie chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy  $\leq 15$  mm, wyniki zawiera Tabela 6.

Tabela 5. Liczba i odsetek chorych uzyskujących częściowy zanik kamieni żółciowych.

Badanie	Okres leczenia	interwencja			kontrola			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
<b>UDCA bez ESWL</b>								
<i>Fromm 1983</i>	12 miesięcy	10	4	40%	11	0	0%	<b>9,86 (1,15; 98,73);</b> <b>NNT = 3 (2; 13)</b>
	24 miesiące	10	4	40%	9	0	0%	8,14 (0,98; 81,49); NS
<i>Nakagawa 1977</i>	6 miesięcy	15	2	13%	13	0	0%	4,35 (0,44; 47,09); NS
<i>TCGSG 1980</i>	6 miesięcy	29	3	10%	20	0	0%	4,86 (0,50; 51,18); NS

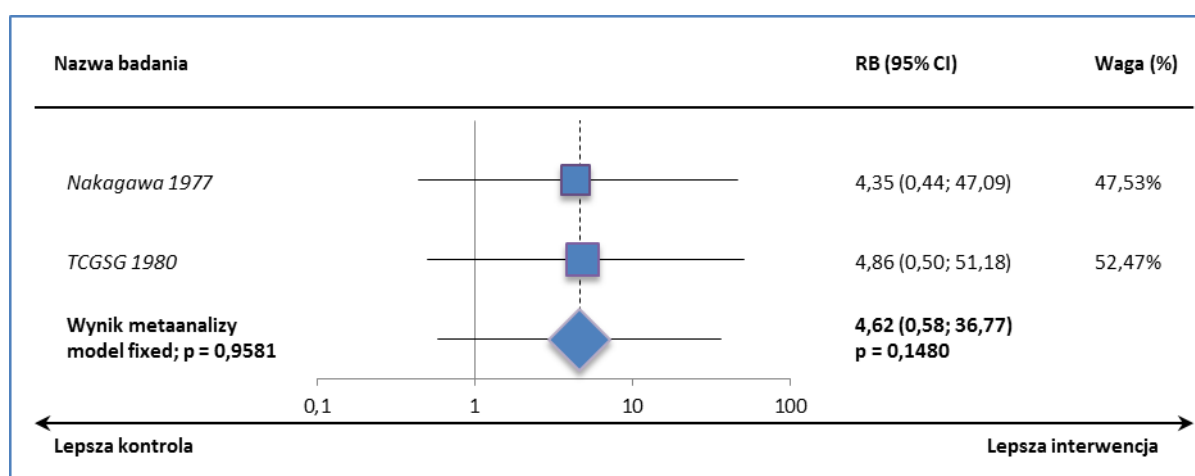
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Ogółem, obserwowano podobny odsetek chorych z częściowym zmniejszeniem kamieni żółciowych u chorych otrzymujących UDCA lub placebo – jedynie w badaniu *Fromm 1983*, w 12-miesięcznym okresie leczenia odnotowano znamienne większe prawdopodobieństwo częściowego zaniku kamieni żółciowych u chorych otrzymujących UDCA w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, RB = 9,86 (95% CI: 1,15; 98,73). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 3 (95% CI: 2; 13) co ozna-

cza, że lecząc 3 chorych UDCA zamiast placebo w czasie 1 roku, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek częściowego rozpuszczenia kamieni żółciowych.

Wykorzystując dane z badań *Nakagawa 1977* oraz *TCGSG 1980*, prezentujące dane z okresu leczenia 6 miesięcy, przeprowadzono metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania częściowego rozpuszczenia kamieni żółciowych w grupie UDCA w porównaniu do kontroli, której wyniki zestawiono na wykresie poniżej.

Wykres 5. Metaanaliza prawdopodobieństwa częściowego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (bez ESWL), badania *Nakagawa 1977* oraz *TCGSG 1980*.



W wyniku metaanalizy danych nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w prawdopodobieństwie wystąpienia częściowego rozpuszczenia kamieni żółciowych: RB = 4,62 (95% CI: 0,58; 36,77), p = 0,1480. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (z ang. *fixed*), z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,9581).

- **Chorzy z kamieniami żółciowymi o średnicy  $\leq 15$  mm**

Tabela 6. Liczba i odsetek chorych uzyskujących częściowy zanik kamieni żółciowych; podgrupa chorych wyjściowo z kamieniami o średnicy  $\leq 15$  mm.

Badanie	Początkowa średnica kamieni żółciowych	Okres leczenia	UDCA			Placebo			RB (95% CI)*
			N	n	%	N	n	%	
<b>UDCA bez ESWL</b>									
<i>TCGSG 1980</i>	$\leq 15$ mm	6 miesięcy	23	3	13,0%*	12	0	0%	3,72 (0,40; 38,99); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NS nieistotne statystycznie.

Częściowy zanik kamieni żółciowych w podgrupie chorych z początkową średnicą kamieni  $\leq 15$  mm uzyskano tylko po 6 miesiącach terapii UDCA, w grupie placebo nie odnotowano tego punktu końcowego (13,0% vs 0%), ale różnica nie była istotna statystycznie.

#### **1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Ursopol i wnioskowane warunki objęcia refundacją**

W chwili obecnej produkt leczniczy Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) nie jest refundowany ze środków publicznych.

Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie produktu leczniczego Ursopol (150 mg  $\times$  50 kapsułek, 300 mg  $\times$  50 kapsułek) w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w kategorii A 1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Ursopol, będzie realizowane w ramach listy leków refundowanych w populacji dorosłych chorych z kamicą żółciową.

W analizie nie przewidziano zastosowania instrumentów dzielenia ryzyka.

### 1.3. Metodyka analizy

Analizę ekonomiczną dla kwasu ursodeoksycholowego stosowanego w warunkach polskich przeprowadzono na drodze modelowania z uwzględnieniem porównania dwóch scenariuszy: aktualnego, w którym chorzy z kamicą żółciową nie stosują dodatkowego leczenia farmakologicznego w celu rozpuszczenia kamieni żółciowych obecnych w pęcherzyku żółciowym (np. jako kontynuacja leczenia po zabiegu rozbijania kamieni żółciowych za pomocą litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową), i scenariusza nowego, w którym chorzy ci w tym celu stosują kwas ursodeoksycholowy. Leczenie to może być kontynuowane przez okres maksymalnie 2 lat, przy czym, po uzyskaniu pożądanego efektu w postaci zaniku kamieni, istnieje możliwość zastosowania UDCA ponownie, w przypadku nawrotów.

Na potrzeby analizy opracowano deterministyczny model decyzyjny, wykonany w programie *TreeAge Pro® 2014 Build-Id: 14.1.0.0-v20140113* (TreeAge Software Inc., Williamstown, USA). Ma on strukturę modelu Markowa ze stałą długością cyklu wynoszącą 0,5 roku. Horyzont czasowy analizy obejmuje etap leczenia kwasem ursodeoksycholowym (maksymalnie 4 6-miesięczne cykle), a następnie leczenie standardowe (cholecystektomią i monitorowanie chorego) do zgonu pacjenta. Nie uwzględniono stosowania leczenia związanego z atakami kamicy żółciowej (litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową – brak wystarczających danych dot. stosowania w takiej sytuacji w Polsce; leczenia przeciwbólowego – koszty nie istotne z perspektywy płatnika lub brak danych), co jest podejściem konserwatywnym, ponieważ można oczekiwać, że działanie produktu Ursopol zmniejszy częstotliwość tych zdarzeń, co powinno generować oszczędności w scenariuszu nowym.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTM 2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012).

### 1.3.1. Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Brak jest dowodów na wpływ analizowanego schorzenia i stosowania UDCA na długość przeżycia chorych z kamicą żółciową, jednakże należy oczekiwać, że obecność kamieni istotnie negatywnie wpływa na jakość życia tych chorych (dolegliwości bólowe). Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość życia chorych, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania dwóch opcji terapeutycznych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów ( $C_A$  i  $C_B$ ) oraz wyników zdrowotnych ( $E_A$  i  $E_B$ ) obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$ICUR [\text{zł}/QALY] = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}.$$

Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu w analizach ekonomicznych (AOTM 2010). Oszacowanie kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość jest także zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012).

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) za jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 111 381 zł ( $3 \times 37 127$  zł; *GUS 31/10/2013*).

### 1.3.2. Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę

wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

### 1.3.3. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W wykonanej analizie kosztów-użyteczności przyjęto dożywotni horyzont czasowy, aby uwzględnić długofalowe skutki farmakologicznej terapii kamieni żółciowych, w szczególności w obliczu możliwości nawrotów choroby.

### 1.3.4. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;
- koszty: 5% rocznie, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

Dyskontowanie w modelu uwzględniano po pierwszym roku w skali rocznej (tj. roczną stopę dyskontową naliczano na koniec danego roku).

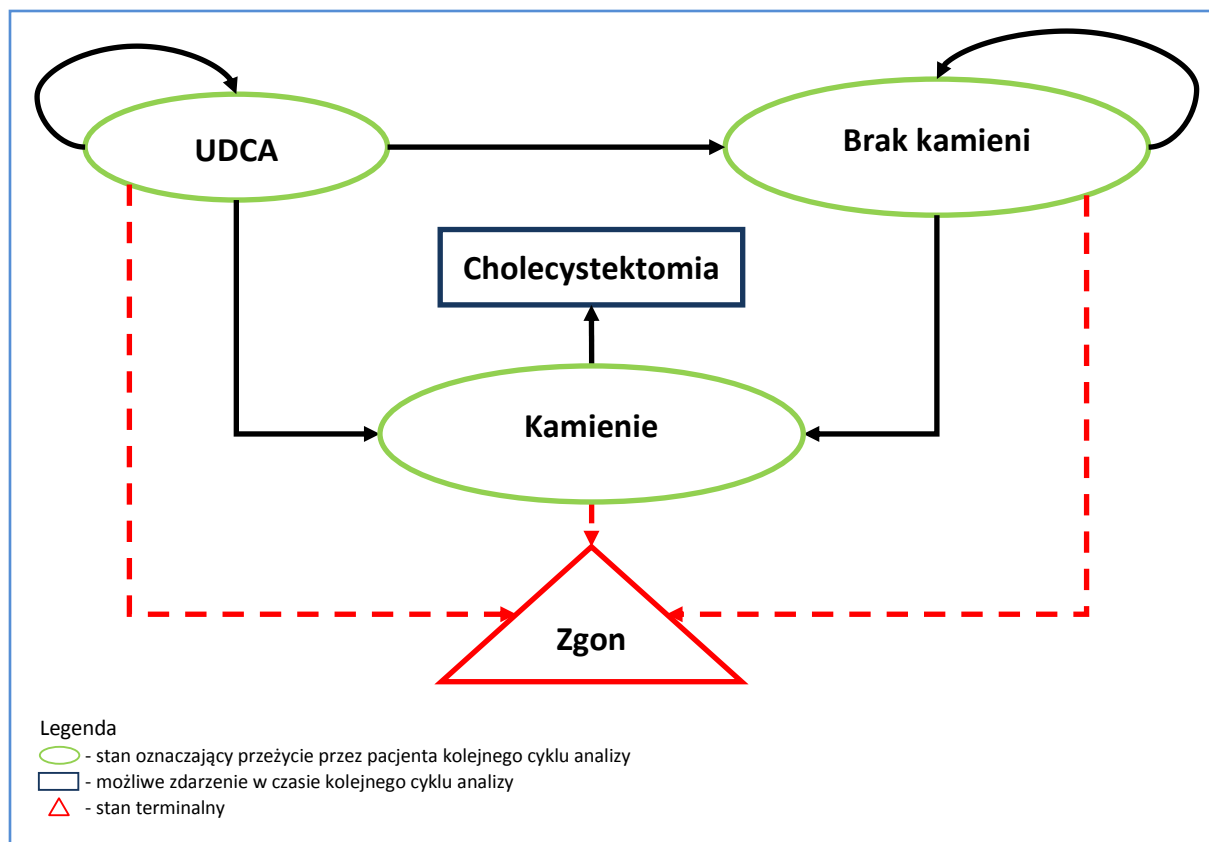
### 1.3.5. Model ekonomiczny

Model decyzyjny opracowany na potrzeby analizy ma charakter łańcucha Markowa, przy długości cyklu wynoszącej 0,5 roku. Zawiera on 2 ramiona, odpowiadające porównywanym scenariuszom. Zastosowaną w modelu metodą obliczeniową jest jednopoziomowa symulacja Monte Carlo, zwana mikrosymulacją, służąca analizie zmienności indywidualnej pacjentów. W przeciwieństwie do metody kohortowej, mikrosymulacja wykonywana jest sekwencyjnie, zgodnie z zadaną liczbą iteracji, z których każda odpowiada jednemu wirtualnemu pacjentowi, przechodzącemu, zgodnie ze zdefiniowanymi w modelu stanami i prawdopodobieństwami, ścieżkami zdarzeń tworzonymi przez gałęzie i węzły drzewa decyzyjnego. Każda iteracja w ramach symulacji obejmuje losowanie wartości zmiennych definiujących indywidualne charakterystyki pacjentów (np. płeć, wiek), a wirtualni pacjenci kolejno są wprowadzani do modelu i przechodzą ścieżkami zdarzeń, opisanymi prawdopodobieństwami przejścia. Kohorta o określonej liczebności analizowana jest wielokrotnie pacjent po pacjencie, a pod-

czas ich przechodzenia między stanami modelu w każdym cyklu gromadzone są cząstkowe wartości kosztów i efektów, które sumują się po zaistnieniu warunku terminacji i stanowią element końcowego zbioru wyników modelowania zadanej próby, na podstawie którego obliczane są statystyki (m.in. średnie), wykorzystane dalej do obliczenia wartości inkrementalnego wskaźnika kosztów użyteczności (ICUR).

Poniższy uproszczony schemat prezentuje główne relacje między zdarzeniami i stanami zdrowia w modelu.

Wykres 6. Schemat modelu zastosowanego w analizie.



W obu porównywanych scenariuszach obserwowani są pacjenci dorośli. Przyjęto, że roczny cykl modelu jest okresem wystarczającym, aby uwzględnić wszystkie zdarzenia, które mogą mieć miejsce w przebiegu i procesie leczenia kamicy żółciowej.

Zdarzenia, które mogą wystąpić w cyklu, uwzględnione w modelu to:

- zanik kamieni (także w przypadku braku leczenia farmakologicznego);
- nawrót kamicy (po uzyskaniu zaniku kamieni);
- wykonanie cholecystektomii i przejście do dożywotniego stanu bez kamieni żółciowych;



- brak możliwości wykonania cholecystektomii i przejście do dożywnego stanu z obecnymi kamieniami;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

W dalszych rozdziałach przedstawiono parametry modelu ekonomicznego.

### 1.3.6. Ocena przeżycia

Ocena przeżycia w populacji chorych z kamicą żółciową została wykonana w oparciu o dane dotyczące śmiertelności ogólnej w polskiej populacji. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w polskiej populacji ogólnej w podziale na wiek i płeć, zaczerpnięte z tablic trwania życia za 2012 rok publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (dostęp *on-line*: <http://www.stat.gov.pl>), przedstawia poniższa tabela.

*Tabela 7. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w podziale na wiek i płeć w populacji Polski wg tablic trwania życia GUS z 2012 roku.*

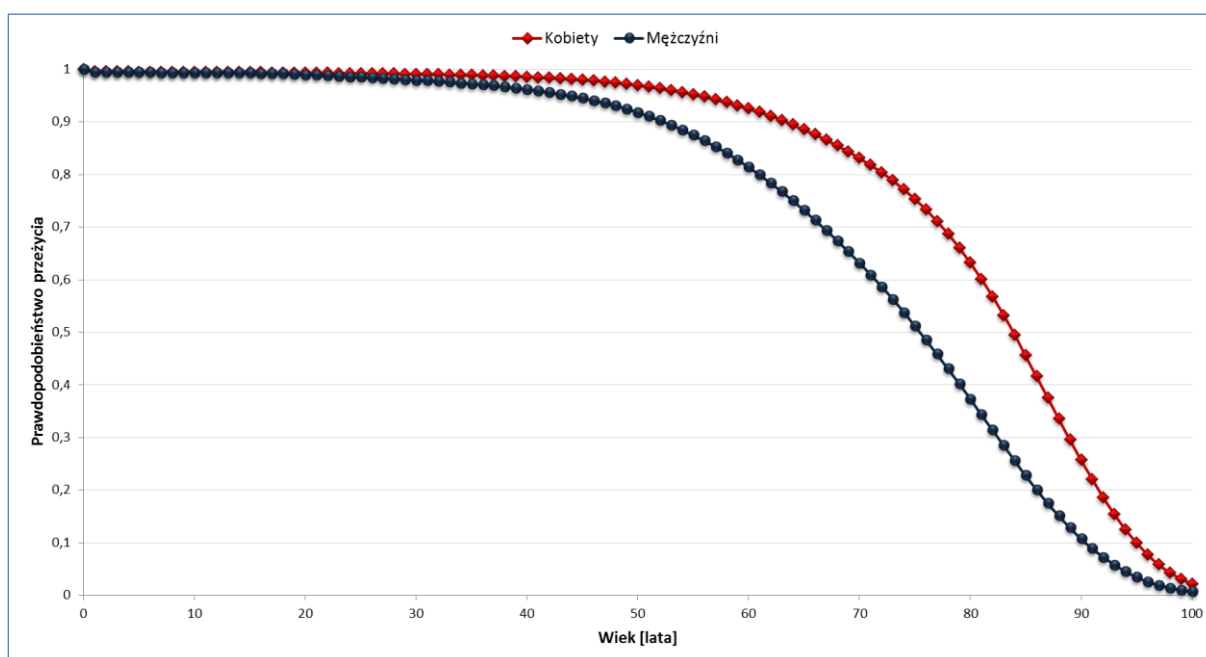
Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)	Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)	Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)
0	0,00503	0,00426	34	0,00162	0,00047	68	0,03088	0,01353
1	0,00031	0,00021	35	0,00178	0,00053	69	0,03298	0,01464
2	0,00025	0,00015	36	0,00196	0,00058	70	0,03529	0,01591
3	0,0002	0,00012	37	0,00216	0,00065	71	0,03785	0,0174
4	0,00016	0,0001	38	0,00238	0,00073	72	0,04072	0,01914
5	0,00014	0,0001	39	0,00261	0,00082	73	0,04394	0,02121
6	0,00012	0,00009	40	0,00287	0,00091	74	0,04754	0,02366
7	0,00012	0,00009	41	0,00316	0,00103	75	0,05157	0,02655
8	0,00012	0,00009	42	0,00348	0,00115	76	0,05604	0,02994
9	0,00012	0,00008	43	0,00384	0,00129	77	0,06098	0,03387
10	0,00012	0,00009	44	0,00425	0,00145	78	0,06641	0,03837
11	0,00012	0,0001	45	0,0047	0,00164	79	0,07234	0,04348
12	0,00013	0,00011	46	0,00521	0,00185	80	0,07877	0,04921
13	0,00016	0,00013	47	0,00578	0,00208	81	0,0857	0,05555
14	0,00022	0,00016	48	0,0064	0,00233	82	0,09316	0,06253
15	0,00033	0,00018	49	0,00708	0,00261	83	0,10115	0,07014

Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)	Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)	Wiek	P. zgonu (M)	P. zgonu (K)
16	0,00047	0,00021	50	0,00781	0,00291	84	0,1097	0,0784
17	0,00064	0,00023	51	0,00859	0,00324	85	0,11883	0,08733
18	0,0008	0,00024	52	0,00941	0,00358	86	0,12859	0,09698
19	0,00091	0,00024	53	0,01029	0,00394	87	0,13901	0,10737
20	0,00097	0,00024	54	0,01122	0,00433	88	0,15012	0,11856
21	0,00099	0,00023	55	0,0122	0,00475	89	0,16199	0,13062
22	0,001	0,00023	56	0,01325	0,00519	90	0,17458	0,14352
23	0,00102	0,00023	57	0,01436	0,00567	91	0,18808	0,15752
24	0,00106	0,00022	58	0,01554	0,00619	92	0,20235	0,17245
25	0,00109	0,00022	59	0,01678	0,00675	93	0,21739	0,1883
26	0,00111	0,00022	60	0,01809	0,00735	94	0,2332	0,20508
27	0,00111	0,00024	61	0,01946	0,00798	95	0,24977	0,22278
28	0,00112	0,00027	62	0,02088	0,00864	96	0,26709	0,24138
29	0,00114	0,00031	63	0,02236	0,00933	97	0,28515	0,26086
30	0,0012	0,00033	64	0,02389	0,01006	98	0,30392	0,2812
31	0,00127	0,00036	65	0,02549	0,01083	99	0,32337	0,30236
32	0,00136	0,00039	66	0,02717	0,01166	100	0,34347	0,32429
33	0,00148	0,00043	67	0,02896	0,01255			

K – kobiety; M – mężczyźni.

Poniżej przedstawiono krzywe przeżycia całkowitego dla obu płci w polskiej populacji ogólnej, opracowane na podstawie danych za rok 2012.

Wykres 7. Skumulowane przeżycie całkowite wykorzystane w analizie – dane GUS.



### 1.3.7. Użyteczności stanów zdrowia

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY. Liczbę zyskanych QALY w każdej z porównywanych strategii obliczano poprzez ważenie czasu spędzonego w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu wartościami użyteczności dla poszczególnych stanów i zdarzeń klinicznych. Użyteczności przyjęte w niniejszej analizie omówiono w kolejnych podrozdziałach.

#### 1.3.7.1. Przegląd systematyczny

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby, w trzech bazach informacji medycznych:

- Medline przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier;
- CEA Registry.

Wyszukiwanie badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z kamica żółciową zostało przeprowadzone 6 czerwca 2014 roku. Poszukiwano badań, w których oceny użyteczności dokonano

z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, na podstawie oszacowań ekspertów, lub badań, w których przytoczono wartości użyteczności związane ze stanami bólowymi występującymi w przebiegu kamicy żółciowej oraz badań, w których przytoczono podstawowe indeksy użyteczności dla kamicy żółciowej. Nie włączano abstraktów konferencyjnych oraz badań, w których nie podano wartości indeksów, redukcji użyteczności lub podano jedynie użyteczności do stanów innych niż poszukiwane np. związanych z zabiegami chirurgicznymi. Do oceny włączono publikacje w języku polskim i angielskim, nie zastosowano natomiast ograniczeń czasowych. Dodatkowo przeprowadzono szybki przegląd zasobów Internetu (google.com).

Szczegółowa strategia wyszukiwania przedstawiona została w poniższej tabeli.

*Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z kamicy żółciową - Pubmed.*

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wynik
1	eq5d OR "eq-5d" OR QALY OR ( utility OR utilities) AND (cost OR costs OR index))))	27 504
2	gallstone OR gallstones OR cholelithiasis OR gallbladder	64 354
3	#1 AND #2	50
Data przeszukania: 6 czerwiec 2014 rok		

*Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z kamicy żółciową - Embase.*

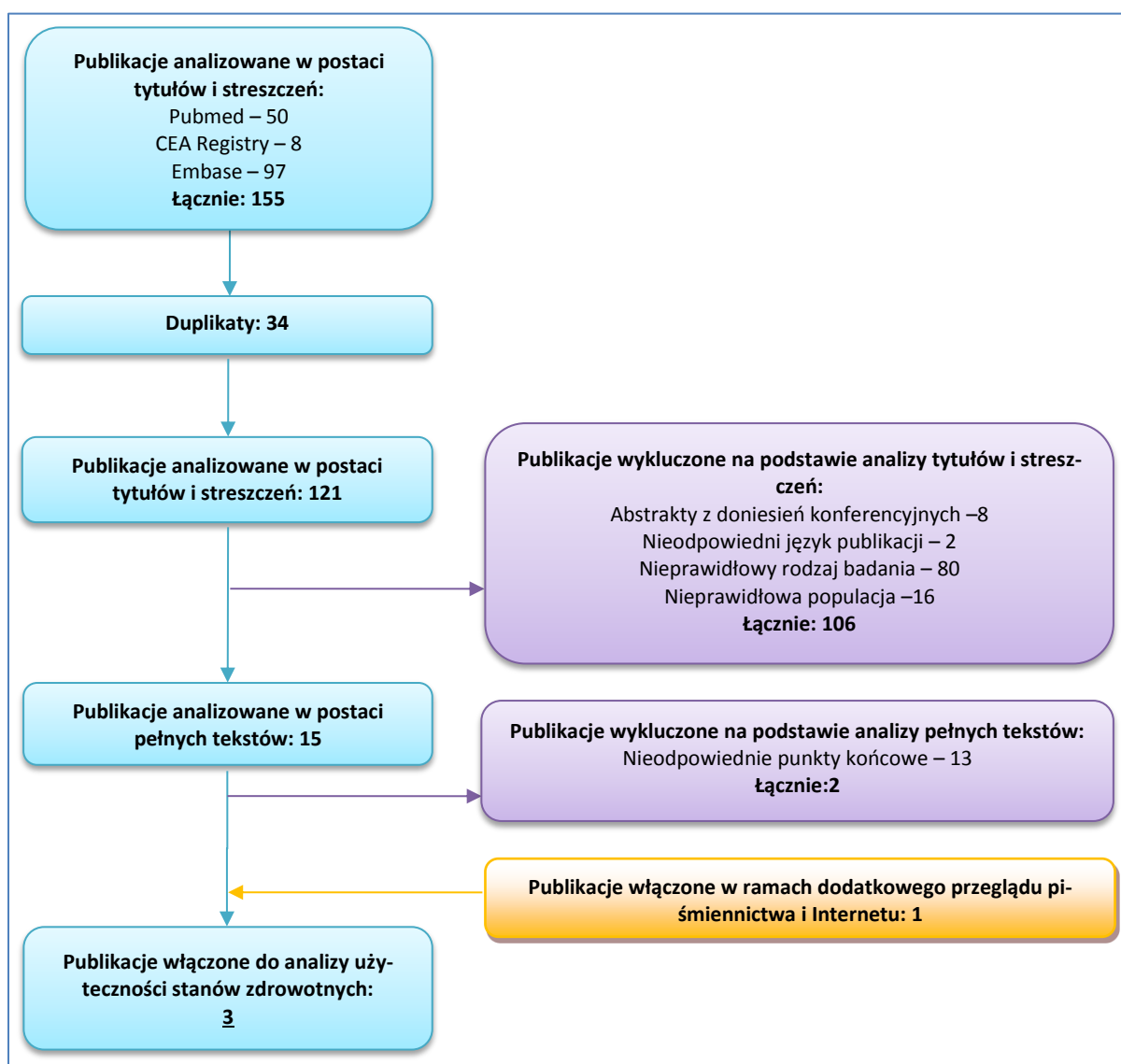
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wynik
1	eq5d OR "eq-5d" OR QALY OR ( utility OR utilities) AND (cost OR costs OR index)))) AND [em-base]/lim	35 628
2	gallstone OR gallstones OR cholelithiasis OR gallbladder AND [Embase]/lim	60 388
3	#1 AND #2	97
Data przeszukania: 6 czerwiec 2014 rok		

*Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z kamicy żółciową – CEA Registry.*

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wynik
1	cholelithiasi	2
2	gallstone	6
Data przeszukania: 6 czerwiec 2014 rok		

W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii wyszukiwania w dniu 6 czerwca 2014 roku uzyskano łącznie 155 trafień (Pubmed – 50, CEA Registry – 8, Embase – 97) obejmujących 121 publikacji oraz 34 duplikaty. Po przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 16 publikacji, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło 2 publikacje. W wyniku szybkiego przeglądu zasobów Internetu do analizy włączono dodatkowo 1 publikację. Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji z dnia 3 czerwca 2014 roku.



Pochodzące z odnalezionych badań poszukiwane wartości użyteczności dla zdarzeń związanych z cukrzycą typu 2 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych publikacjach dla kamicy żółciowej.

Badanie	Rodzaj badania / metoda	Populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartość użyteczności
			Otwarta cholecystektomia	0,81 (95%CI 0,77-0,86)
			Laparoskopowa cholecystektomia	0,90 (95%CI 0,87-0,93)
			Silny ból / ciężka biegunka/ nudności / zmęczenie	0,47 (95% CI 0,40-0,54)
Cook 1994	CUA, TTO/RS	Populacja ogólna	Silny ból (okresowo)	0,88 (95%CI 0,86-0,90)
			Silna biegunka	0,81 (95%CI 0,78-0,85)
			Umiarkowany ból/ silna biegunka	0,68 (95%CI 0,63-0,74)
			Umiarkowany ból	0,90 (95%CI 0,87-0,92)
			Ogółem	0,89 (SD 0,13; 95% CI 0,87-0,91)
			Kobiety	0,88 (SD 0,12; CI95% 0,85-0,91)
			Mężczyźni	0,90 (SD 0,14; CI95% 0,86-0,94)
			<65 roku życia	0,91 (SD 0,13; CI95% 0,88-0,94)
			$\geq 65$ roku życia	0,85 (SD 0,12, CI95% 0,81-0,89)
			Brak kamieni żółciowych	0,93 (SD 0,11; CI95% 0,89-0,97)
			Jeden kamień żółciowy	0,92 (SD 0,14; CI95% 0,88-0,97)
			Wiele kamienie żółciowych	0,88 (SD 0,10; CI95% 0,84-0,92)
			Cholecystektomia	0,84 (SD 0,14; CI95% 0,79-0,89)
			Przynajmniej średnie wykształcenie	0,90 (SD 0,12; CI95% 0,87-0,93)
			Podstawowe wykształcenie	0,88 (SD 0,14; CI95% 0,84-0,92)
			W związku małżeńskim	0,91 (SD 0,11; CI95% 0,88-0,94)
			Singiel	0,84 (SD 0,15; CI95% 0,85-0,91)
			BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	0,90 (SD 0,14; CI95% 0,86-0,94)
			BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	0,88 (SD 0,12; CI95% 0,85-0,91)
Hsu 2013	Badanie mające na celu ukazanie różnic w wartościach użyteczności wśród chorych na kamicy żółciową, TTO	Chorzy z kamicią żółciową, powyżej 30 roku życia (n=120, w tym n=30 bez kamicy żółciowej)		

Badanie	Rodzaj badania / metoda	Populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	Wartość użyteczności
			Cholesterol < 200 mg/dL	0,90 (SD 0,14; CI95% 0,87-0,94)
			Cholesterol $\geq$ 200 mg/dL	0,87 (SD 0,12; CI95% 0,83-0,91)
			Triglicerydy < 200 mg/dL	0,90 (SD 0,13; CI95% 0,87-0,93)
			Triglicerydy $\geq$ 200 mg/dL	0,87 (SD 0,12; CI95% 0,83-0,91)
			Stężenie glukozy w osoczu na czczo < 126 mg/dL	0,90 (SD 0,13; CI95% 0,87-0,93)
			Stężenie glukozy w osoczu na czczo $\geq$ 126 mg/dL	0,88 (SD 0,13; CI95% 0,84-0,92)
			AST < 40 U/L	0,89 (SD 0,13; CI95% 0,86-0,92)
			AST $\geq$ 40 U/L	0,87 (SD 0,15; CI95% 0,78-0,96)
			ALT < 40 U/L	0,89 (SD 0,13; CI95% 0,86-0,92)
			ALT $\geq$ 40 U/L	0,89 (SD 0,14; CI95% 0,81-0,97)
			Brak dodatkowych chorób przewlekłych	0,90 (SD 0,13; CI95% 0,87-0,93)
			Obecność dodatkowych chorób przewlekłych	0,87 (SD 0,13; CI95% 0,83-0,91)
Winstein 1990	CEA	Chorzy z kamicą żółciową z objawami kolki żółciowej, z niezwapnionymi kamieniami żółciowymi o średnicy nieprzekraczającej 20 mm kwalifikujący się do cholecystektomii.	Objawy (z ang. <i>symptoms</i> ) lub przewlekły ból (z ang. <i>chronic pain</i> ) -rok wystąpienia	0,95
			Rekonwalescencja po operacji w domu	0,7
			Czas spędzony w szpitalu	0,5

### 1.3.8. Ocena kosztów i zużytych zasobów

W analizie podstawowej, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniono zużycie zasobów, na podstawie którego zostały następnie obliczone koszty związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyceńskich istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej jako nieznaczącej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:

- Zarządzenie Nr NFZ 82/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 82/2013);
- Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 4/2014).

W leczeniu obejmującym wszystkie uwzględnione w analizie wskazania można wyróżnić następujące składowe koszty:

- koszty UDCA, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów z badań klinicznych;
- koszty monitorowania chorych z kamicą żółciową;
- koszty wycięcia pęcherzyka żółciowego (cholecystektomii).

Szczegółową kalkulację kosztów przedstawiono w dalszej części raportu.

#### **1.3.8.1. Analiza kosztów**

W scenariuszu aktualnym analizy założono, że chorzy z kamicą żółciową nie otrzymują aktywnego leczenia farmakologicznego. Jednakże ze względu na naturalny przebieg choroby na jednego chorego przynajmniej raz na pół roku przypada wizyta ambulatoryjna. W poniższej tabeli przedstawiono wycenę pojedynczego świadczenia w zakresie ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 82/2013).

*Tabela 12. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 82/2013).*

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5

Wycenę punktu rozliczeniowego w zakresie gastroenterologii, równą 9,05 zł, obliczono w oparciu o dane pochodzących z wybranych ośrodków o różnym poziomie referencyjności z terenu całego kraju (patrz: Tabela 98).



W poniższej tabeli przedstawiono koszt specjalistycznej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu aktualnym.

Tabela 13. Koszt jednej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu aktualnym (PPP/PPP+P).

Wycena punktowa świadczenia	Średnia cena punktu	Koszt świadczenia
3,5	9,05 zł	31,68 zł

W czasie 22 miesięcy leczenia na jednego chorego przypada 4 wizyty ambulatoryjne, czyli 0,5 wizyty na kwartał. Oznacza to, że średni koszt kwartalny monitorowania chorego z kamicą żółciową w scenariuszu aktualnym wynosi **15,84 zł** (PPP/PPP+P). W scenariuszu aktualnym nie występują koszty związane z leczeniem farmakologicznym.

Zgodnie z założeniami scenariusza nowego produktu leczniczy Ursopol będzie umieszczony w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w kategorii A1 z odpłatnością 30% w populacji dorosłych chorych z kamicą żółciową. W poniższej tabeli przedstawiono proponowane warunki refundacji produktu leczniczego Ursopol.

Tabela 14. Proponowana cena produktu Ursopol w scenariuszu nowym.

Preparat	Cena producenta [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa [zł/DDD]	Poziom odpłatności	Podstawa limitu	Limit [zł]
Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	■	■	■	■	30%	■	■
Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	■	■	■	■	30%	■	■

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny udział poszczególnych opakowań leku Ursopol w sprzedaży według danych IMS dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny.

Tabela 15. Sprzedaż poszczególnych opakowań produktu leczniczego Ursopol w 2014 roku (IMS, dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny).

Rodzaj opakowanie	Udziały
Ursopol 0,15 g x 20 kaps.	19,7%
Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	40,9%
Ursopol 0,3 g x 20 kaps.	0,0%

Rodzaj opakowanie	Udziały
Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	39,4%

Scenariusz nowy zakłada objęcie refundacją następujących opakowań leku Ursopol:

- Ursopol 0,3 g x 50 kaps.
- Ursopol 0,15 g x 50 kaps.

W związku z tym założono, że aktualne udziały w sprzedaży opakowania Ursopol 0,15 g x 20 kaps. w scenariuszu nowym zostanie przejęty przez rodzaj opakowania, który będzie refundowany, czyli Ursopol 0,15 g x 50 kaps.

W poniższej tabeli zostały przedstawione ceny jednostkowe kwasu ursodeoksycholowego w scenariuszu nowym. Średnie ceny jednostkowe obliczono jako średnią ważoną udziałami w sprzedaży poszczególnych opakowań leku.

Tabela 16. Ceny jednostkowe kwasu ursodeoksycholowego (PPP/PPP+P).

Rodzaj opakowania	Koszt opakowania [zł/opakowanie]	Zawartość opakowania [g/opakowanie]	Udział w sprzedaży	Koszt jednostkowy [zł/g]
<b>PPP</b>				
Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	■	15,0	39,4%	■
Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	■	7,5	60,6%*	■
<b>Koszt jednostkowy ważony udziałem w sprzedaży</b>				■
<b>PPP+P</b>				
Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	■	15,0	39,4%	■
Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	■	7,5	60,6%*	■
<b>Koszt jednostkowy ważony udziałem w sprzedaży</b>				■

\* suma aktualnych udziałów w sprzedaży opakowań Ursopol 0,15 g x 20 kaps. oraz Ursopol 0,15 g x 50 kaps.

Koszt terapii UDCA na jednego chorego na kwartał jest iloczynem średniego zużycia UDCA w kolejnych kwartałach leczenia (patrz: Tabela 60) oraz kosztu jednostkowego kwasu ursodeoksycholowego.

Tabela 17. Średnie kwartalne koszty UDCA na pacjenta z kamicą żółciową.

Parametr	Kwartał I	Kwartał II	Kwartał III	Kwartał IV	Kwartał V	Kwartał VI	Kwartał VII	Kwartał VIII	Średnia
<b>PPP</b>									
Zużycie UDCA [g/pacjent/kwartał]	64,25	64,25	64,25	48,96	48,96	48,96	48,96	16,32	50,61
Koszt jednostkowy [zł/g]									
Koszt/kwartał/pacjent [zł]									
<b>PPP+P</b>									
Zużycie UDCA [g/pacjent/kwartał]	64,25	64,25	64,25	48,96	48,96	48,96	48,96	16,32	50,61
Koszt jednostkowy [zł/g]									
Koszt/kwartał/pacjent									

W scenariuszu nowym, w którym chorzy z kamicą żółciową otrzymują leczenie UDCA przez pierwsze 3 miesiące co 4 tygodnie, a następnie co 3 miesiące należy u chorych kontrolować parametry czynności wątroby – aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz alaninowej (ALT) oraz gamma glutamyl transferazy w surowicy krwi. Świadczenia te rozliczane są w ramach świadczeń specjalistycznych 1-go typu.

Tabela 18. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych – świadczenie specjalistyczne 1-go typu (NFZ 82/2013).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5

Wycenę punktu rozliczeniowego w zakresie gastroenterologii, równą 9,05 zł, obliczono w oparciu o dane pochodzących z wybranych ośrodków o różnym poziomie referencyjności z terenu całego kraju (patrz: Tabela 98).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt specjalistycznej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu nowym.

*Tabela 19. Koszt jednej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu nowym – świadczenie specjalistyczne 1-go typu (PPP/PPP+P) .*

Wycena punktowa świadczenia	Średnia cena punktu	Koszt świadczenia
3,5	9,05 zł	31,68 zł

Dodatkowo po 6-10 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy również wykonać badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego – „rtg jamy brzusznej-przełądowe” jest badaniem wykonywanym w ramach świadczeń specjalistycznych 2-typu. Założono, że badanie to zostanie wykonane w 3 kwartale trwania terapii UDCA.

*Tabela 20. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych – świadczenie specjalistyczne 2-go typu( NFZ 82/2013).*

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0

Wycenę punktu rozliczeniowego w zakresie gastroenterologii, równą 9,05 zł, obliczono w oparciu o dane pochodzących z wybranych ośrodków o różnym poziomie referencyjności z terenu całego kraju (patrz: Tabela 98).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt specjalistycznej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu nowym.

*Tabela 21. Koszt jednej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu nowym – świadczenie specjalistyczne 2-go typu (PPP/PPP+P) .*

Wycena punktowa świadczenia	Średnia cena punktu	Koszt świadczenia
7,0	9,05 zł	63,35 zł

Liczba świadczeń w scenariuszu nowym w kolejnych kwartałach przedstawiono w Tabela 61. W poniższej tabeli przedstawiono kwartalne koszty monitorowania chorego z kamicą żółciową w czasie terapii UDCA.

Tabela 22. Kwartalne koszty monitorowania chorego w czasie terapii UDCA - scenariusz nowy (PPP/PPP+P).

Kwartał I	Kwartał II	Kwartał III	Kwartał IV	Kwartał V	Kwartał VI	Kwartał VII	Kwartał VIII	Średnia
126,70 zł	31,68 zł	63,35 zł	31,68 zł	31,68 zł	31,68 zł	31,68 zł	31,68 zł	<b>47,51 zł</b>

Całkowity koszt leczenia chorego z kamicą żółciową scenariuszu nowym jest sumą kosztu leku oraz kosztu związanego z monitorowaniem leczenia.

Tabela 23. Kwartalne koszty terapii UDCA - scenariusz nowy (PPP/PPP+P).

	Kwartał I	Kwartał II	Kwartał III	Kwartał IV	Kwartał V	Kwartał VI	Kwartał VII	Kwartał VIII	Średnia
<b>PPP</b>									
UDCA [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Monito- rowanie [zł]	126,70	31,68	63,35	31,68	31,68	31,68	31,68	31,68	<b>47,51</b>
Łącznie [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
<b>PPP+P</b>									
UDCA [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Monito- rowanie [zł]	126,70ł	31,68	63,35ł	31,68	31,68	31,68	31,68	31,68	<b>47,51</b>
Łącznie [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Średni kwartalny koszt terapii UDCA z perspektywy płatnika publicznego jest równy ██████, natomiast z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta wynosi ██████.

W poniższej tabeli przedstawiono wycenę świadczenia obejmującego wycięcia pęcherzyka żółciowego (cholecystektomii). Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono świadczenie wycięcie pęcherzyka żółciowego z powikłaniami.

Tabela 24. Wycięcie pęcherzyka żółciowego (NFZ 4/2014).

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia cena punktu	Koszt świadczenia
G25 Wycięcie pęcherzyka żółciowego *	63	52,00 zł	3 276,00 zł
G 24 Wycięcie pęcherzyka żółciowego z pw *	71	52,00 zł	3 692,00 zł

W analizie podstawowej koszt wycięcia pęcherzyka żółciowego wynosi 3 276,00 zł.

### 1.3.9. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej oraz zakres zmienności. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).

Tabela 25. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej i w analizie wrażliwości.

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Zakres zmienności w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Użyteczności dla populacji ogólnej		Tabela 97	Brak zmienności	-
Redukcja użyteczności	Wycięcie pęcherzyka żółciowego	-0,1	-0,013 ; -0,07	Zakres zmienności z badania Cook 1994
	Obecność kamieni żółciowych	-0,12	-0,14 ; -0,1	Zakres zmienności z badania Cook 1994
Prawdopodobieństwo nawrotów w kolejnych cyklach po zakończeniu leczenia		1 cykl: 0,0802; 2 cykl: 0,0802; 3 cykl: 0,0000; 4 cykl: 0,0556; 5 cykl: 0,0468; 6 cykl: 0,0468;	0,0516	W wariacie podstawowym przyjęto częstości nawrotów obliczone na podstawie badania Hood 1993, a w analizie wrażliwości przyjęto stałą wartość dla każdego cyklu, obliczona na podstawie badania Hood 1993
Prawdopodobieństwo rozpuszczenia kamieni	UDCA	1 cykl: 0,238 2 cykl: 0,039 3 cykl: 0,031 4 cykl: 0,014	1 cykl: 0,238 2 cykl: 0 3 cykl: 0 4 cykl: 0	Wykorzystano wartości pochodzące z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej. W analizie wrażliwości przyjęto minimalną skuteczność porównywanych opcji terapeutycznych.
	Brak leczenia	1 cykl: 0,096 2 cykl: 0 3 cykl: 0 4 cykl: 0	1 cykl: 0 2 cykl: 0 3 cykl: 0 4 cykl: 0	
Prawdopodobieństwo wycięcia pęcherzyka żółciowego		0,225	0,25; 0,20	Wartości skrajne z badania Jaffe 1993
Prawdopodobieństwo zgonu		Tabela 7	Brak zmienności	Terapia lekiem Ursopol nie wpływa na przeżycie
Koszty	Ursopol 300 mg × 50 kaps.		Brak zmienności	-
	Ursopol 150 mg × 50 kaps.		Brak zmienności	-
	Wycięcie pęcherzyka żółciowego	3 276,00 zł	3 692,00 zł	W analizie wrażliwości uwzględniono

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Zakres zmienności w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
<b>Monitorowanie</b>	Tabela 19, Tabela 21, Tabela 22	0 zł	możliwość wystąpienia powikłań. Brak kosztów monitorowania choroby poza farmakoterapią (UDCA)
<b>Wiek</b>	48,5	43,7; 53,7	Minimalny i maksymalny średni wiek chorych z badań: <i>Marks 1994; Fromm 1983</i>
<b>Rozkład płci chorych z kamica żółciową</b>	Kobiety: 68,1%	Kobiety: 63,6%, 82,9%	Minimalny i maksymalny odsetek kobiet z: <i>Marks 1994; Tuncer 2012</i>
<b>Dyskontowanie</b>	5%, 3,5%	5%, 0%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi <i>AOTM 2010</i>
<b>Zużycie zasobów</b>	Tabela 17	Brak zmienności	-

Powyższa tabela zawiera wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, tj. dla porównania wnioskowanej technologii w ramach analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

### 1.3.10. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 26. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<b>Populacja</b> (Rozdział 1.2.1)	Zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego, zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ursopol, wskazane jest w celu rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u dorosłych pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana ( <i>ChPL Ursopol 2013</i> ). W dalszej części raportu populację docelową określano jako chorych z kamcią żółciową.  W analizie przyjęto, że chorzy kwalifikujący się do leczenia kwasem ursodeoksycholowym to osoby z przeciwwskazaniami do wykonania cholecystektomii oraz chorzy, którzy z innych przyczyn nie decydują się na wykonanie tego zabiegu. Mogą oni jednakże mieć wykonywane (okresowo) rozbijanie kamieni (litotrypsja), związane z występowaniem ataków choroby, wymagających także leczenia przeciwbólowego. W części przypadków UDCA stanowi terapię uzupełniającą po litotrypsji. W analizie przyjęto, że populacja docelowa obejmuje także chorych, którzy w razie konieczności mogą mieć wykonaną cholecystektomię (trwałe wyleczenie) i w związku z tym, po niepowodzeniu leczenia UDCA, część z tych chorych będzie

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p><b>Porównywane scenariusze</b> (Rozdział 1.2.2, Rozdział 1.2.3)</p>	<p>miała jednak wykonany zabieg usunięcia pęcherzyka żółciowego.</p> <p>W analizie porównywano zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego z brakiem analogicznego leczenia farmakologicznego. Stosowanie UDCA ma na celu rozpuszczenie, lub przynajmniej zmniejszenie wielkości kamieni żółciowych. W badaniach klinicznych zaobserwowano zanik kamieni zarówno po zastosowaniu UDCA, jaki też (z mniejszą częstością) w grupach otrzymujących placebo.</p> <p>W obu porównywanych scenariuszach, dalsze postępowanie obejmuje zastosowanie cholecystektomii, lub w przypadku braku takiej możliwości – jedynie monitorowanie chorych. Nie uwzględniono stosowania leczenia związanego z atakami kamicy żółciowej (litotrypsji zewnątrzustrojową falą uderzeniową – brak wystarczających danych odnośnie częstości stosowania w takim przypadku w Polsce; leczenia przeciwbólowego – koszty nie istotne z perspektywy płatnika lub brak danych), co jest podejściem konserwatywnym, ponieważ można oczekiwać, że działanie produktu Ursopol zmniejsza częstość tych zdarzeń lub je opóźnia, co powinno generować oszczędności w scenariuszu nowym.</p>
<p><b>Aktualny sposób finansowania produktu Ursopol</b> (Rozdział 1.2.5)</p>	<p>W chwili obecnej produkt leczniczy Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) nie jest refundowany ze środków publicznych.</p>
<p><b>Wnioskowe warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Ursopol</b> (Rozdział 1.2.5)</p>	<p>Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie produktu leczniczego Ursopol (150 mg <math>\times</math> 50 kapsułek, 300 mg <math>\times</math> 50 kapsułek) w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w kategorii A 1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Ursopol, będzie realizowane w ramach listy leków refundowanych w populacji dorosłych chorych z kamicą żółciową.</p> <p>W analizie nie przewidziano zastosowania instrumentów dzielenia ryzyka.</p>
<p><b>Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna</b> (Rozdział 1.3.1)</p>	<p>Brak jest dowodów na wpływ analizowanego schorzenia i stosowania UDCA na długość przeżycia chorych z kamicą żółciową, jednakże należy oczekiwać, że obecność kamieni istotnie negatywnie wpływa na jakość życia tych chorych (dolegliwości bólowe). Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość życia chorych, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality adjusted life years, QALY</i>).</p>
<p><b>Perspektywa analizy</b> (Rozdział 1.3.2)</p>	<p>Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.</p>
<p><b>Horyzont czasowy</b> (Rozdział 1.3.3)</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W wykonanej analizie kosztów-użyteczności przyjęto dożywotni horyzont czasowy, aby uwzględnić długofalowe skutki farmakologicznej terapii kamieni żółciowych, w szczególności w obliczu możliwości nawrotów choroby.</p>
<p><b>Dyskontowanie</b> (Rozdział 1.3.4)</p>	<p>W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;</li> <li>➤ koszty: 5% rocznie, wyniki zdrowotne: 0%;</li> <li>➤ brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.</li> </ul>



Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>Dyskontowanie w modelu uwzględniano po pierwszym roku w skali rocznej (tj. roczną stopę dyskontową naliczano na koniec danego roku).</p> <p>Model decyzyjny opracowany na potrzeby analizy ma charakter łańcucha Markowa, przy długości cyklu wynoszącej 0,5 roku. Zawiera on 2 ramiona, odpowiadające porównywanym scenariuszom. Zastosowaną w modelu metodą obliczeniową jest jednopoziomowa symulacja Monte Carlo, zwana mikrosymulacją, służąca analizie zmienności indywidualnej pacjentów. W przeciwieństwie do metody kohortowej, mikrosymulacja wykonywana jest sekwencyjnie, zgodnie z zadaną liczbą iteracji, z których każda odpowiada jednemu wirtualnemu pacjentowi, przechodzącemu, zgodnie ze zdefiniowanymi w modelu stanami i prawdopodobieństwami, ścieżkami zdarzeń tworzonymi przez gałęzie i węzły drzewa decyzyjnego. Każda iteracja w ramach symulacji obejmuje losowanie wartości zmiennych definiujących indywidualne charakterystyki pacjentów (np. płeć, wiek), a wirtualni pacjenci kolejno są wprowadzani do modelu i przechodzą ścieżkami zdarzeń, opisanymi prawdopodobieństwami przejścia. Kohorta o określonej liczebności analizowana jest wielokrotnie pacjent po pacjencie, a podczas ich przechodzenia między stanami modelu w każdym cyklu gromadzone są częściowe wartości kosztów i efektów, które sumują się po zaistnieniu warunku terminacji i stanowią element końcowego zbioru wyników modelowania zadanej próby, na podstawie którego obliczane są statystyki (m.in. średnie), wykorzystane dalej do obliczenia wartości inkrementalnego wskaźnika kosztów użyteczności (ICUR).</p> <p>Przyjęto, że roczny cykl modelu jest okresem wystarczającym, aby uwzględnić wszystkie zdarzenia, które mogą mieć miejsce w przebiegu i procesie leczenia kamicy żółciowej.</p> <p>Zdarzenia, które mogą wystąpić w cyklu, uwzględnione w modelu to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zanik kamieni (także w przypadku braku leczenia farmakologicznego);</li> <li>• nawrót kamicy (po uzyskaniu zaniku kamieni);</li> <li>• wykonanie cholecystektomii i przejście do dożywotniego stanu bez kamieni żółciowych;</li> <li>• brak możliwości wykonania cholecystektomii i przejście do dożywotniego stanu z obecnymi kamieniami;</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny.</li> </ul> <p>Prawdopodobieństwo rozpuszczenia kamieni za pomocą UDCA lub w przypadku braku leczenia farmakologicznego zostało oszacowane na podstawie badań klinicznych: <i>Nakagawa 1977, TCGSG 1980, Tuncer 2012, DNBSL, Maher 1990</i></p> <p>Prawdopodobieństwo wykonania cholecystektomii zostało oszacowane na podstawie badania <i>Jaffe 1993</i>.</p> <p>W analizie podstawowej przyjęto średni wiek ważony liczebnością populacji chorych z badań klinicznych <i>Maher 1990, Tuncer 2012, Fromm 1983, Schoenfield 1990, Mark 1994s</i>. W analizie wrażliwości przyjęto wartości skrajne z badań na podstawie których oszacowano średni wiek chorych przyjęty w analizie podstawowej.</p> <p>W analizie podstawowej przyjęto średni odsetek kobiet/mężczyzn ważony liczebnością populacji chorych z badań klinicznych <i>Maher 1990, Tuncer 2012, Fromm 1983, Schoenfield 1990, Mark 1994s</i>. W analizie wrażliwości przyjęto wartości skrajne z badań na podstawie których oszacowano średni udział kobiet/mężczyzn wśród chorych przyjęty w analizie podstawowej.</p>
<p><b>Struktura modelu</b> (Rozdział 1.3.5)</p>	<p>W analizie podstawowej, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniono zużycie zasobów, na podstawie którego zostały następnie obliczone koszty związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyycznych istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej jako nieznaczącej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.</p> <p>Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania</p>
<p><b>Ocena kosztów</b> (Rozdział 1.3.8)</p>	

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Zarządzenie Nr NFZ 82/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 82/2013);</li> <li>➤ Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 4/2014).</li> </ul> <p>W leczeniu obejmującym wszystkie uwzględnione w analizie wskazania można wyróżnić następujące składowe kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ koszty UDCA, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów z badań klinicznych;</li> <li>➤ koszty monitorowania chorych z kamicą żółciową;</li> <li>➤ koszty wycięcia pęcherzyka żółciowego (cholecystektomii).</li> </ul> <p>Uwzględniono koszt dodatkowego, co najmniej 3 mies. okresu leczenia kwasem ursodeoksycholowego po radiologicznie lub ultrasonograficznie potwierdzonym rozpuszczeniu kamieni. W przypadku chorych wcześniej kończących terapię (po 6 miesiącach) doliczono pełny kwartał terapii, natomiast w przypadku pełnej terapii, gdzie posłużono się średnim czasem trwania leczenia (Fromm 1983), przyjęto, że obejmuje on już ten dodatkowy okres leczenia.</p>
<p><b>Wartość użyteczności</b></p>	<p>Ocena użyteczności w modelu polega na uwzględnieniu użyteczności odpowiadającej populacji ogólnej oraz jej obniżenia związanego z obecnością kamieni żółciowych (okresowe silne bóle) oraz z wykonaniem zabiegu cholecystektomii.</p> <p>Użyteczności dla populacji ogólnej: zaczerpnięto z badania <i>Golicki 2010</i>, którego celem była ocena stanu zdrowia reprezentatywnej próby ogólnej populacji polskiej za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia EQ-5D. W trakcie polskiego badania ewaluacyjnego kwestionariusza EQ-5D, przeprowadzono wywiady z pełnoletnimi gośćmi pacjentów szpitalnych w 8 ośrodkach medycznych w Warszawie, Skierniewicach i Puławach. Wyboru próby dokonano metodą warstwowego doboru losowego. Respondenci byli proszeni o wypełnienie kwestionariusza EQ-5D oraz udzielenie informacji dotyczących: wieku, płci, stanu cywilnego, wykształcenia, zatrudnienia, dochodu, warunków mieszkaniowych, wywiadu medycznego oraz uzależnienia od nikotyny. Wywiady przeprowadzono między lutym a majem 2008 roku.</p> <p>Redukcja użyteczności związane z wycięciem pęcherzyka żółciowego została zaczerpnięta z badania <i>Cook 1994</i>. W modelu naliczana jednokrotnie w cyklu występującym po wykonaniu zabiegu.</p> <p>Redukcja użyteczności związane z obecnością kamieni żółciowych została zaczerpnięta z badania <i>Cook 1994</i>.</p>

### 1.3.11. Walidacja modelu

Walidację wewnętrzną przeprowadzono z zastosowaniem standardowych procedur – testowania wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz analizy kodu programu. Ponadto wykonano przegląd opracowań ekonomicznych dla kwasu ursodeoksycholowego stosowanego we wnioskowanej populacji.

## 1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

### 1.4.1. Metodyka

#### 1.4.1.1. Cel

Przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

#### 1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

#### 1.4.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 5 czerwca 2014 roku zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie informacji medycznych Embase oraz Medline. Ponadto wykonane zostało przeszukanie uzupełniające zasobów Internetu (Google.com). Opracowania ekonomiczne były poszukiwane zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz populacji), przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 27. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'ursodeoxycholic acid'/exp OR 'ursodeoxycholic acid' AND [embase]/lim OR udca AND [embase]/lim OR 'ursodiol'/exp OR ursodiol AND [embase]/lim OR 'ursopol'/exp OR ursopol AND [embase]/lim	9 579
#2	'gallstone'/exp OR gallstone AND [embase]/lim OR 'gallstones'/exp OR gallstones AND [embase]/lim OR 'cholelithiasis'/exp OR cholelithiasis AND [embase]/lim	34 596
#3	'economic review' AND [embase]/lim OR 'economic analysis' AND [embase]/lim OR 'economic model' AND [embase]/lim OR 'cost analysis'/exp OR 'cost analysis' AND [embase]/lim OR 'cost-effectiveness'/exp OR 'cost-effectiveness' AND [embase]/lim OR 'pharmacoeconomic' AND [embase]/lim OR 'cost-minimization'/exp OR 'cost-minimization' AND [embase]/lim OR 'cea'/exp OR 'cea' AND [embase]/lim OR 'cma' AND [embase]/lim	210 390
#4	#1 AND #2 AND #3	31

Data przeszukania: 5 czerwiec 2014 rok

Tabela 28. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) – Medline.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	Ursodeoxycholic acid OR UDCA OR ursodiol OR ursopo	4 590
#2	"gallstone" OR "gallstones" OR "cholelithiasis"	36 804
#3	economic review OR economic analysis OR economic model OR cost analysis OR cost-effectiveness OR phamacoeconomic OR cost-minimization OR CEA OR CMA	106 773
#4	#1 AND #2 AND #3	9

Data przeszukania: 5 czerwiec 2014 rok

W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii wyszukiwania w dniu 5 czerwca 2014 roku uzyskano łącznie 40 trafień (Pubmed – 9, Embase – 31).

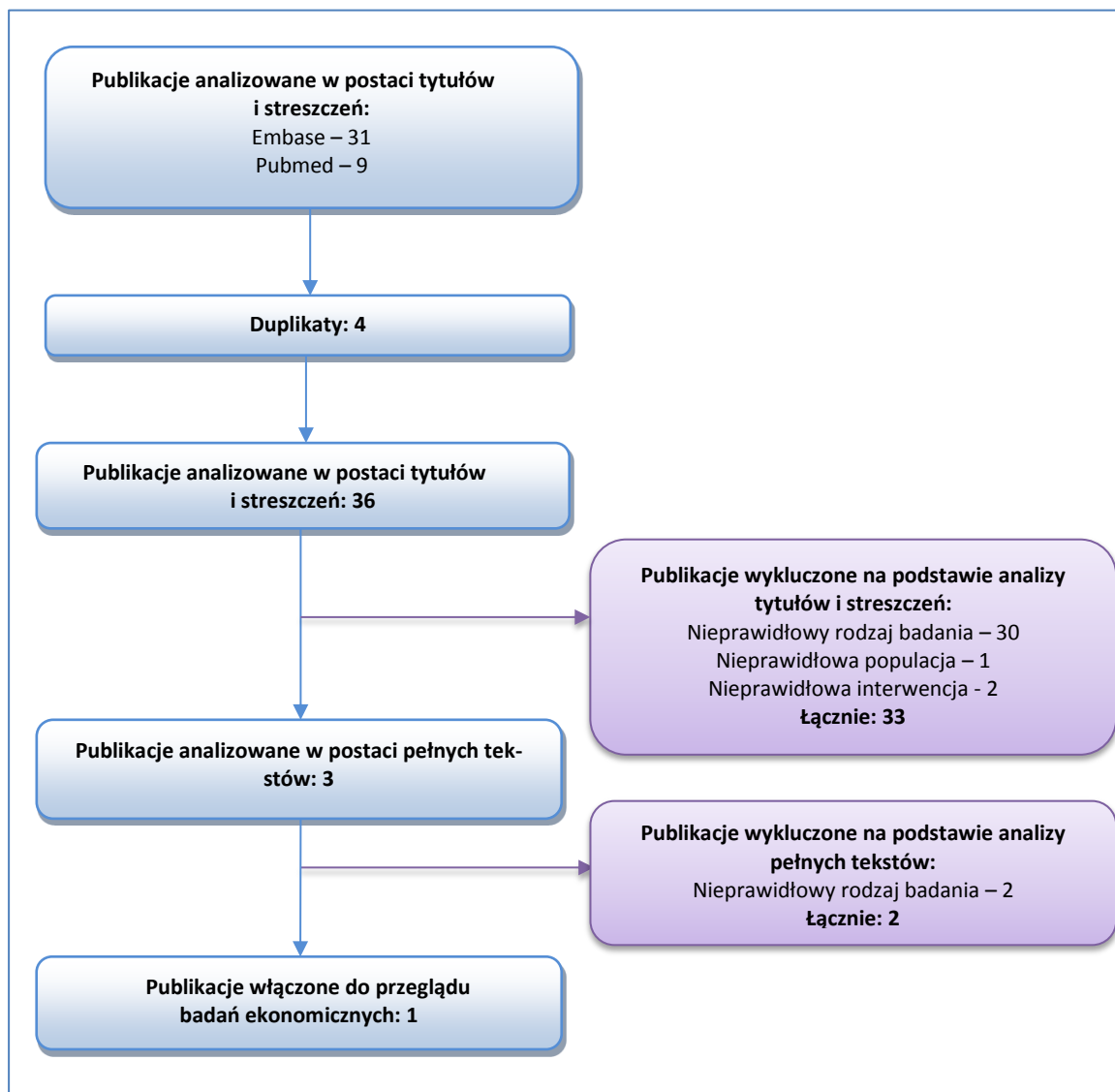
#### 1.4.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności stosowania kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu kamicy żółciowej. Nie stosowano dodatkowych kryteriów włączenia lub wykluczenia.

#### 1.4.1.5. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii wyszukiwania w dniu 5 czerwca 2014 roku uzyskano łącznie 40 trafień (Pubmed – 9, Embase – 31) obejmujących 26 publikacji i 4 duplikaty. Po przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 3 publikacje, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniła 1 publikacja. Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego w dniu 5 czerwca 2014 roku wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono 1 publikację.

Analiza *Weinstein 1990* miała na celu ocenę kosztów efektywności zastosowania terapii kwasem ursodeoksycholowym w porównaniu z zabiegiem cholecystektomii w leczeniu pacjentów z objawami kolki żółciowej, niezwapnionymi kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 20 mm potwierdzonymi za pomocą procedury cholecystografii. Wyniki analizy zostały przedstawione oddzielnie dla mężczyzn i kobiet w wieku 50 oraz 70 lat. W ramach analizy porównywano cztery strategie leczenia: zabieg cholecystektomii, terapię kwasem ursodeoksycholowym z możliwością przeprowadzenia zabiegu operacyjnego w przypadku nawracającej kamicy żółciowej, terapię kwasem ursodeoksycholowym stosowanej tak długo jak jest skuteczna (do 2 lat lub do całkowitego rozpuszczenia kamieni), oraz w przypadku bezobjawowego przebiegu choroby wyłącznie jej monitorowania. We wszystkich

strategiach w przypadku wystąpienia ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego lub innych powikłań stosowany jest zabieg operacyjny. W poniższej tabeli przedstawiono wybrane parametry analizy *Weinstein 1990*.

Tabela 29. Parametr analizy *Weinstein 1990*.

Parametr	Wartość
Kraj / waluta	bd. /dolar amerykański [\$] (wg kursu z1987 roku)
Populacja	Chorzy z objawami kolki żółciowej, niezwapnionymi kamieniami żółciowymi o średnicy nieprzekraczającej 20 mm w wieku 50 lat oraz 70 lat.
Interwencja	zabieg cholecystektomii vs kwas ursodeoksycholowy + w razie konieczności zabieg operacyjny vs kwas ursodeoksycholowy (do 2 lat lub do rozpuszczenia kamieni) vs obserwacja
Rodzaj badania	CEA
Horyzont	Dożywotni
Perspektywa	Społeczna
Dyskontowanie	5%
Wyniki	Dni życia skorygowane o jakość zyskane (stracone) w stosunku do zabiegu operacyjnego (z ang. <i>Quality-adjusted days gained (lost) relative to surgery</i> ); Przewidywane koszty życia (z ang. <i>Expected lifetime cost</i> )

W poniższej tabeli zostały przedstawione wyniki analizy *Weinstein 1990*.

Tabela 30. Przewidywany koszt życia - wyniki analizy ekonomicznej *Weinstein 1990*.

Terapia	Wiek: 50 lat		Wiek: 70 lat	
	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety
Obserwacja	4 066\$	4 467\$	2 999\$	3 610\$
Kwas ursodeoksycholowy (do 2 lat lub do rozpuszczenia kamieni żółciowych)	5 703\$	5 814\$	5 959\$	6 268\$
Kwas ursodeoksycholowy + w razie konieczności zabieg operacyjny	5 730\$	5 840\$	6 000\$	6 313\$
Zabieg cholecystektomii	5 426\$	5 437\$	6 998\$	7 002\$

Terapia ursodiolem w leczeniu zarówno kobiet jak i mężczyzn mających po 50 lat jest droższa niż zabieg operacyjny (5 703\$ vs 5 426\$ w podgrupie mężczyzn oraz 5 814\$ vs 5 437\$ w podgrupie kobiet). Jednakże w grupie 70-latków leczenie za pomocą kwasu ursodeoksycholowego jest terapią tańszą i bardziej efektywną w porównaniu do zabiegu cholecystektomii (5 959\$ vs 6 998\$ w podgrupie oraz 6 268\$ vs 7 002\$ w podgrupie kobiet).

## 1.5. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii farmakologicznego leczenia kamicy żółciowej (kwas ursodeoksycholowy lub brak leczenia farmakologicznego);
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora;
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Ursopol, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (111 381 zł/QALY);
- zestawienie tabelaryczne wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej;
- wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Analizę podstawową przeprowadzono równolegle:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).

### 1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów i efektów porównywanych opcji

W analizie kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem składowych kosztu całkowitego) oraz efektów zdrowotnych porównywanych strategii leczenia, uzyskane w modelu ekonomicznym. W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki uzyskane w analizie podstawowej, natomiast zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości zamieszczono w Rozdziale 1.6.

### 1.5.1.1. Zestawienie kosztów

#### 1.5.1.1.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

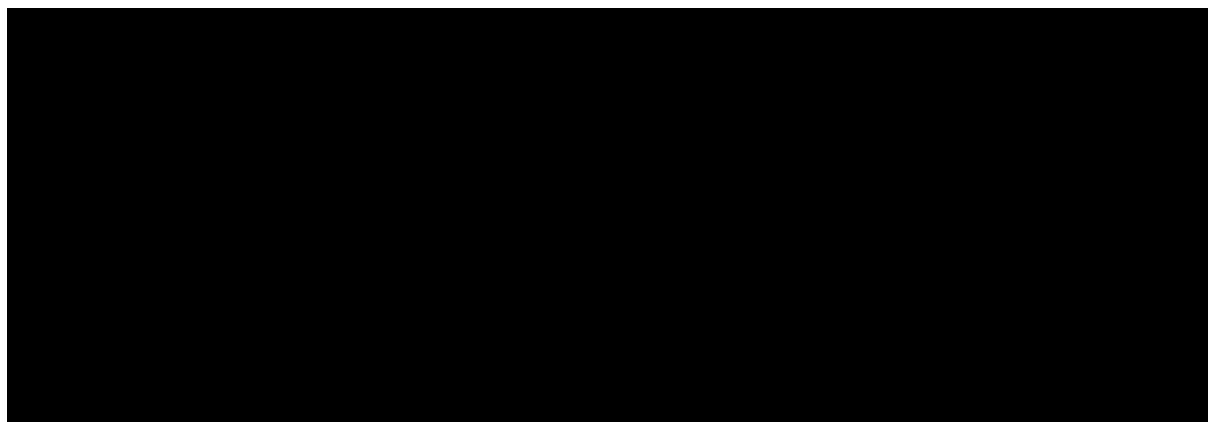
Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

Tabela 31. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia kamicy żółciowej, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny
Koszt UDCA	██████████	████
Koszty monitorowania i diagnostyki	450,48	261,90
Koszt cholecystektomii	1 676,77	2 048,95
Razem	██████████	██████████

Całkowity dyskontowany koszt leczenia chorego z kamicy żółciową z perspektywy płatnika publicznego, przypadający na jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym, wynosi ██████████ w ramieniu z kwasem ursodeoksycholowym, lub ██████████ u chorych nie otrzymujących leczenia farmakologicznego.

Wykres 10. Zestawienie składowych kosztów porównywanych strategii leczenia kamicy żółciowej (PPP).



Kwota refundacji produktu leczniczego Ursopol stanowi ponad 50% całkowitych kosztów w scenariuszu z leczeniem farmakologicznym kamieni cholesterolowych. Natomiast koszty związane z koniecz-



nością wykonania zabiegów cholecystektomii są o 22% wyższe w grupie chorych nie stosujących UDCA. Koszty monitorowania/diagnostyki, w obu scenariuszach stanowią ok 10% całości kosztów i są ok. 2 razy niższe w grupie bez leczenia farmakologicznego.

#### 1.5.1.1.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

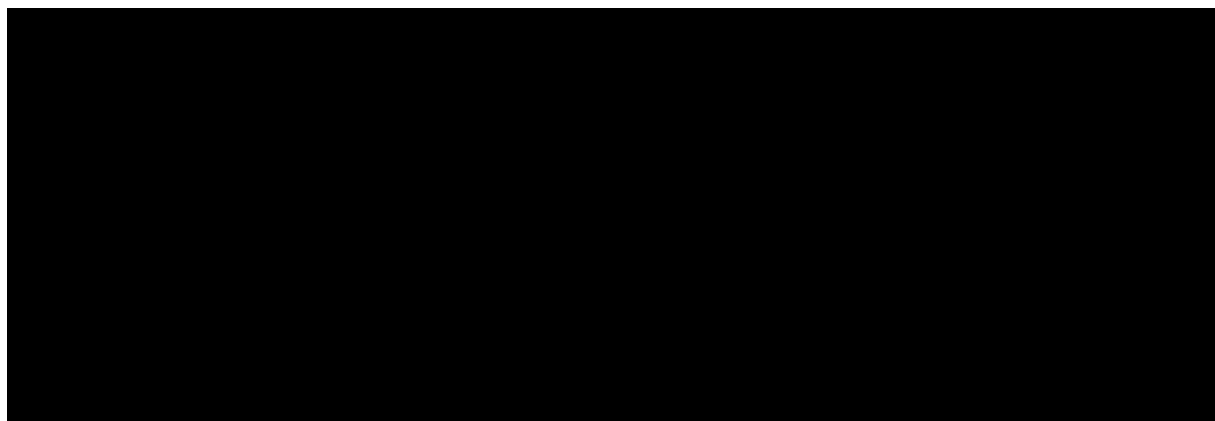
Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, przyjmując perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P). Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

*Tabela 32. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia kamicy żółciowej, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP+P).*

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny
Koszt UDCA	██████████	██████████
Koszty monitorowania i diagnostyki	450,48	261,90
Koszt cholecystektomii	1 676,77	2 048,95
Razem	██████████	██████████

Całkowity dyskontowany koszt leczenia chorego z kamicy żółciową z perspektywy płatnika publicznego, przypadający na jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym, wynosi ██████████ w ramieniu z kwasem ursodeoksycholowym, lub ██████████ u chorych nie otrzymujących leczenia farmakologicznego.

*Wykres 11. Zestawienie składowych kosztów porównywanych strategii leczenia kamicy żółciowej (PPP+P).*



Kwota zakupu produktu leczniczego Ursopol stanowi ponad 50% całkowitych kosztów w scenariuszu z leczeniem farmakologicznym kamieni cholesterolowych. Natomiast koszty związane z koniecznością wykonania zabiegów cholecystektomii są o 22% wyższe w grupie chorych nie stosujących UDCA. Koszty monitorowania/diagnostyki są ok. 2 razy niższe w grupie bez leczenia farmakologicznego.

### 1.5.1.2. Zestawienie wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie dyskontowanych (na poziomie 3,5% rocznie) i niedyskontowanych wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia kamicy żółciowej.

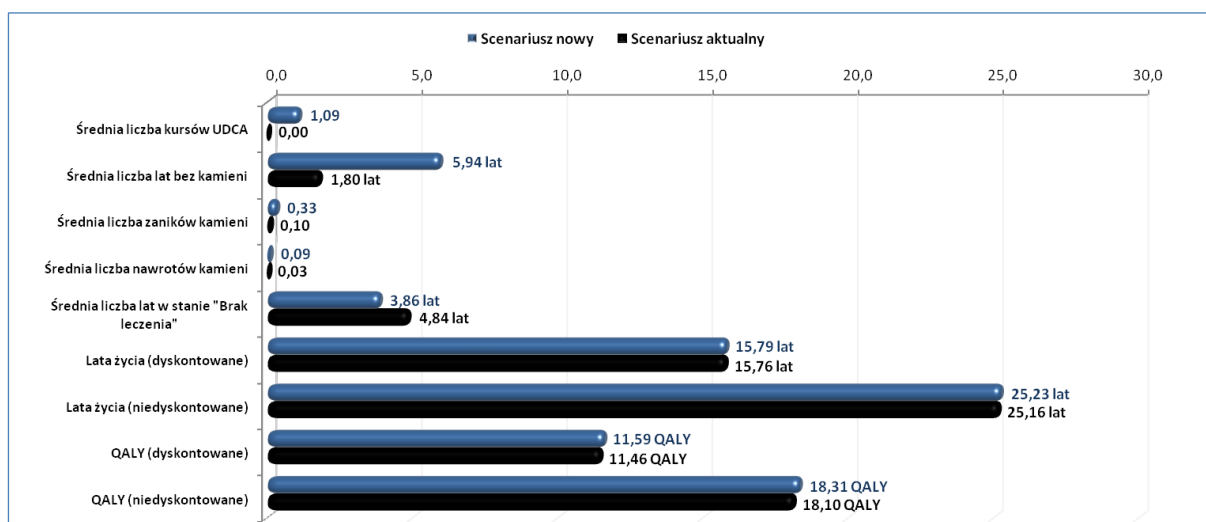
Tabela 33. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia kamicy żółciowej.

Wyniki zdrowotne		Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny
Średnia liczba kursów UDCA		1,090	0,000
Średnia liczba lat bez kamieni		5,94 lat	1,80 lat
Średnia liczba zaników kamieni		0,329	0,099
Średnia liczba nawrotów kamieni		0,091	0,027
Średnia liczba lat w stanie "Brak leczenia"*		3,86 lat	4,84 lat
Czas przeżycia całkowitego [lata]	dyskontowane (3,5%)	15,79 lat	15,76 lat
	niedyskontowane	25,23 lat	25,16 lat
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	dyskontowane (3,5%)	11,59 QALY	11,46 QALY
	niedyskontowane	18,31 QALY	18,10 QALY

\* brak możliwości wykonania cholecystektomii i stosowania UDCA.

Uzyskane wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 12. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia kamicy żółciowej.



Zastosowanie produktu Ursopol zamiast braku farmakoterapii prowadzi do wydłużenia czasu bez obecności kamieni żółciowych (o 4,1 roku). Efekt zdrowotny netto terapii z wykorzystaniem UDCA, wyrażony w latach życia skorygowanych o jakość, wynosi 0,131 QALY licząc w wartościach dyskontowanych.

### 1.5.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla zastosowania produktu Ursopol przedstawiono w podziale na perspektywę płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

#### 1.5.2.1.1. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

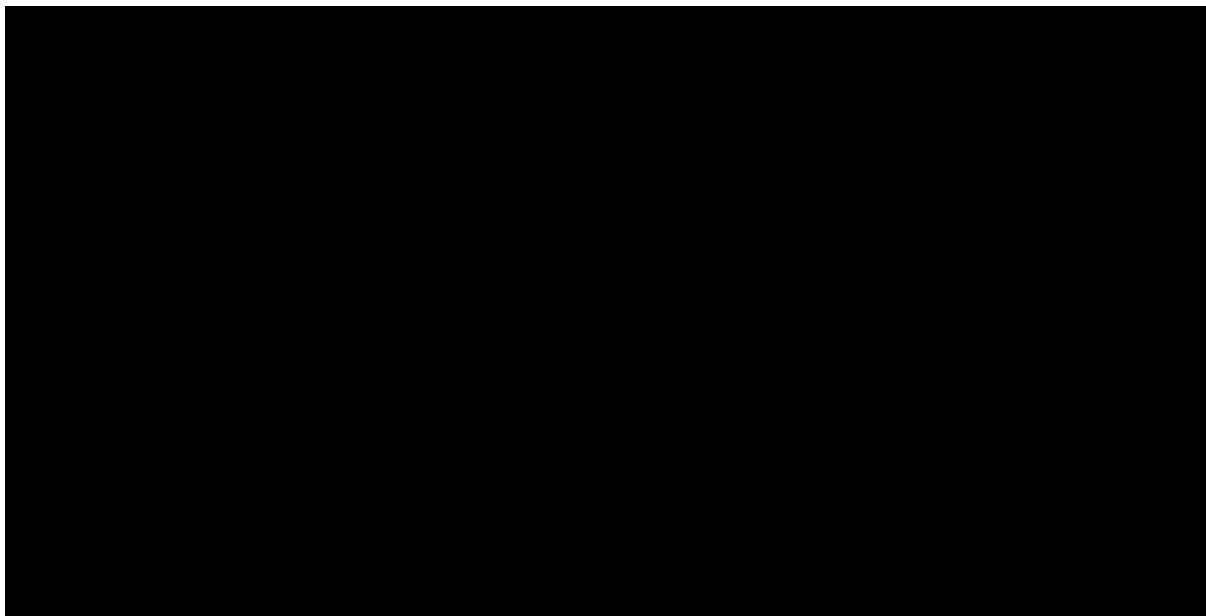
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta z kamicią żółciową w porównywanych scenariuszach, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania produktu Ursopol oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; PPP).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Scenariusz nowy	██████████	11,5870	2 459,57	0,1311	18 763,55
Scenariusz aktualny	██████████	11,4559			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania produktu Ursopol u chorych z kamicą żółciową, wynosi **18 763,55 zł** z perspektywy płatnika publicznego.

Wykres 13. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; PPP).



Efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość wynosi 11,587 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta w scenariuszu nowym oraz 11,456 QALY scenariuszu aktualnym, co oznacza dodatkowy efekt równy 0,131 QALY na korzyść terapii z wykorzystaniem produktu Ursopol. Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego są wyższe o 2,5 tys. zł w ramieniu otrzymującym Ursopol, w porównaniu do scenariusza bez stosowania farmakoterapii i wynoszą odpowiednio [redacted] w horyzoncie dożywotnim.

#### 1.5.2.1.2. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta z kamicą żółciową w porównywanych scenariuszach, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania produktu Ursopol oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR), przyjmując perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP+P).

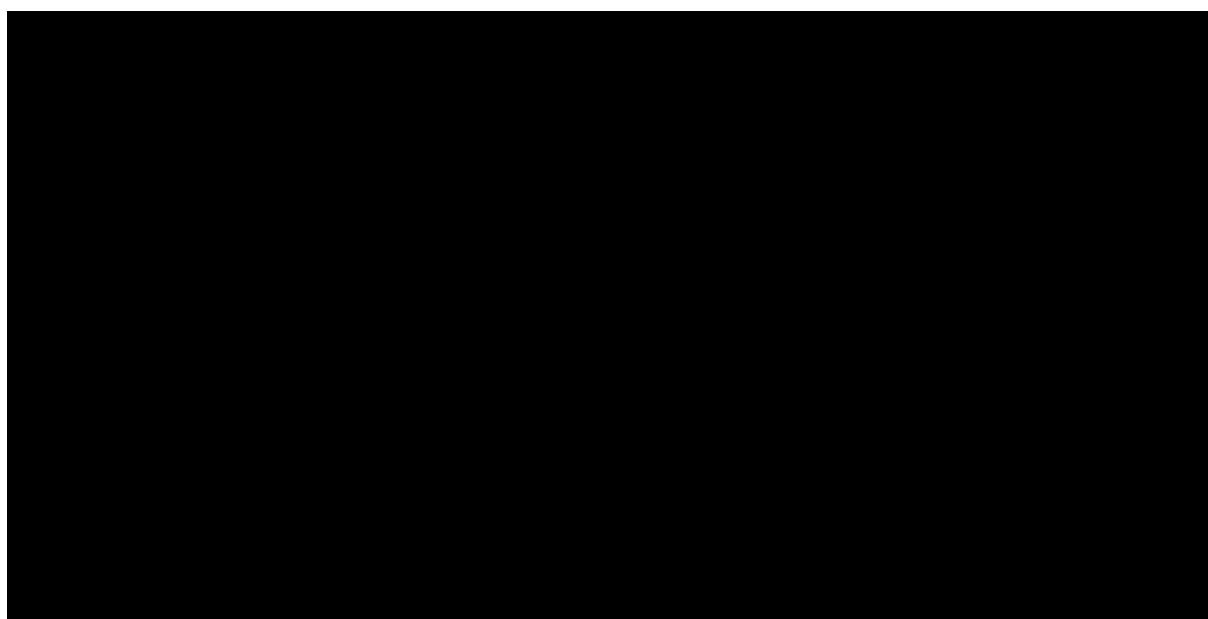
Tabela 35. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; PPP+P).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Scenariusz nowy	[redacted]	11,5870	5 135,46	0,1311	39 177,32

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Scenariusz aktualny	██████████	11,4559			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania produktu Ursopol u chorych z kamicą żółciową, wynosi **39 177,32** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Wykres 14. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; PPP+P).



Efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość wynosi 11,587 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta w scenariuszu nowym oraz 11,456 QALY scenariuszu aktualnym, co oznacza dodatkowy efekt równy 0,131 QALY na korzyść terapii z wykorzystaniem produktu Ursopol. Całkowite koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców są wyższe o 5,1 tys. zł w ramieniu otrzymującym Ursopol, w porównaniu do scenariusza bez stosowania farmakoterapii i wynoszą odpowiednio ██████████ w horyzoncie dożywotnim.

### 1.5.3. Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając:

- ceny zbytu netto dostępnych opakowań produktu leczniczego Ursopol (50 kapsułek po 0,15 g i 50 kapsułek po 0,3 g), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastosowania produktu Ursopol, jest równy wysokości progu kosztowej

efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (111 381 zł/QALY);

- ceny zbytu netto dostępnych opakowań produktu leczniczego Ursopol (50 kapsułek po 0,15 g i 50 kapsułek po 0,3 g), przy których różnica pomiędzy kosztami strategii z i bez UDCA jest równa zero.

Wyniki analizy progowej ceny produktu Ursopol w ramach analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Analiza progowa ceny produktu Ursopol.

Wariant		Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]
<b>Ursopol 0,15 g x 50 kaps.</b>					
<b>Cena podstawowa</b>		■	■	■	■
<b>Cena progowa</b>	<b>PPP</b>	324,69	350,67	368,20	390,06
	<b>PPP+P</b>	271,13	292,82	307,46	324,54
<b>Ursopol 0,3 g x 50 kaps.</b>					
<b>Cena podstawowa</b>		■	■	■	■
<b>Cena progowa</b>	<b>PPP</b>	660,41	713,24	748,90	780,12
	<b>PPP+P</b>	322,76	348,58	366,01	387,66

Cena zbytu netto produktu leczniczego Ursopol, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY z perspektywy płatnika publicznego jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, wynosi 324,69 zł (0,15 g x 50 kaps.) oraz 660,41 zł (0,3 g x 50 kaps.). Cena mniejszego opakowania jest ceną minimalną, ponieważ poprzez związanie limitem z opakowaniem 0,3 g x 50 kaps., jej cena może być wyższa, ale nie wpłynie to na wysokość kosztów (dopłatę) z perspektywy płatnika publicznego. Ceny progowe preparatów kwasu ursodeoksycholowego, uzyskane w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy wynoszą, odpowiednio 271,13 zł (0,15 g x 50 kaps.) oraz 322,76 zł (0,3 g x 50 kaps.). ■■■■■

## 1.6. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości wykonano celem identyfikacji parametrów modelu obarczonych niepewnością oraz oceny wpływu zmiany wartości tych parametrów na wynik końcowy analizy podstawowej. W analizie wrażliwości wyniki obliczono przy założeniu zakresów zmienności niepewnych parametrów, określonych m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości:

- I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%;
- II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%;
- III. Brak dyskontowania;
- IV. Wyjściowy wiek chorych – minimum;
- V. Wyjściowy wiek chorych – maksimum;
- VI. Odsetek wykonań cholecystektomii – minimum;
- VII. Odsetek wykonań cholecystektomii – maksimum;
- VIII. Prawdopodobieństwo zaniku kamieni – minimum;
- IX. Prawdopodobieństwo zaniku kamieni – maksimum;
- X. Alternatywne prawdopodobieństwo nawrotu kamieni;
- XI. Użyteczności – minimum;
- XII. Użyteczności – maksimum;
- XIII. Alternatywny koszt cholecystektomii;

#### XIV. Brak kosztów monitorowania choroby poza farmakoterapią (UDCA).

##### *1.6.1.1. Wyniki analizy wrażliwości*

Analizę wrażliwości dla podstawowej analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono oddzielnie ze względu na perspektywę liczenia kosztów (PPP, PPP+P).

Wyniki przedstawiono w kolejnych podrozdziałach z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności,
- cen zbytu netto produktów Ursopol 0,15 g x 50 kaps. i Ursopol 0,3 g x 50 kaps., przy których ICUR osiąga wartość progową (111 381 zł/QALY).

W każdym wariancie, wyniki zobrazowano graficznie na wykresach typu tornado, przedstawiających uszeregowane malejąco procentowe zmiany wartości ICUR względem wariantu podstawowego oraz wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.



### 1.6.1.2. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

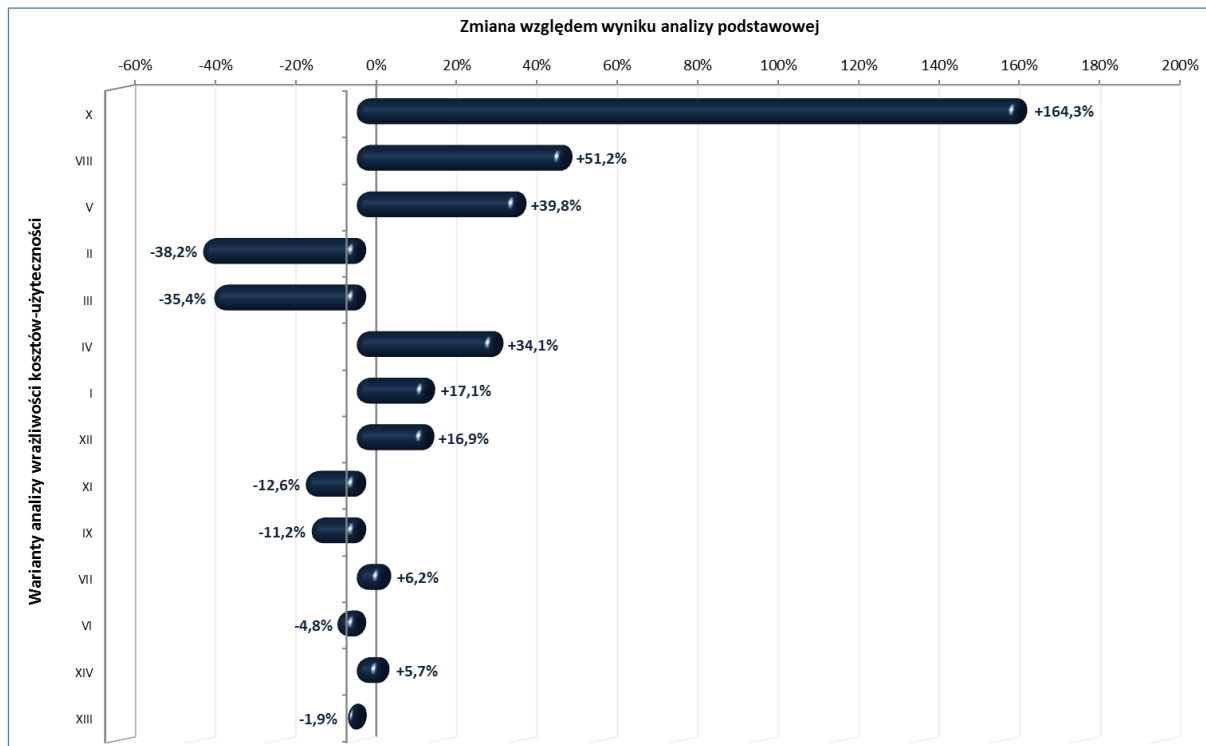
Tabela 37. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (PPP).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty [zł]	Efekt [QALY]	Inkrementalny		ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Ursopol [zł]	
			Koszt [zł]	Efekt [QALY]			0,15 g x 50	0,3 g x 50
<b>Wariant podstawowy</b>	SN	██████	<b>11,5870</b>					
	SA	██████	<b>11,4559</b>	<b>2 459,57</b>	<b>0,1311</b>	<b>18 763,55</b>	-	<b>324,69</b>
I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	SN	██████	9,8525					
	SA	██████	9,7406	2 459,57	0,1119	21 973,81	+17,11%	276,27
II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	SN	██████	18,3150					
	SA	██████	18,1030	2 459,57	0,2119	11 606,10	-38,15%	529,07
III. Brak dyskontowania	SN	██████	18,3150					
	SA	██████	18,1030	2 569,63	0,2119	12 125,43	-35,38%	498,15
IV. Wyjściowy wiek chorych – minimum	SN	██████	12,8717					
	SA	██████	12,7734	2 473,81	0,0983	25 158,05	+34,08%	240,52
V. Wyjściowy wiek chorych – maksimum	SN	██████	10,0165					
	SA	██████	9,9239	2 429,72	0,0926	26 232,56	+39,81%	229,42

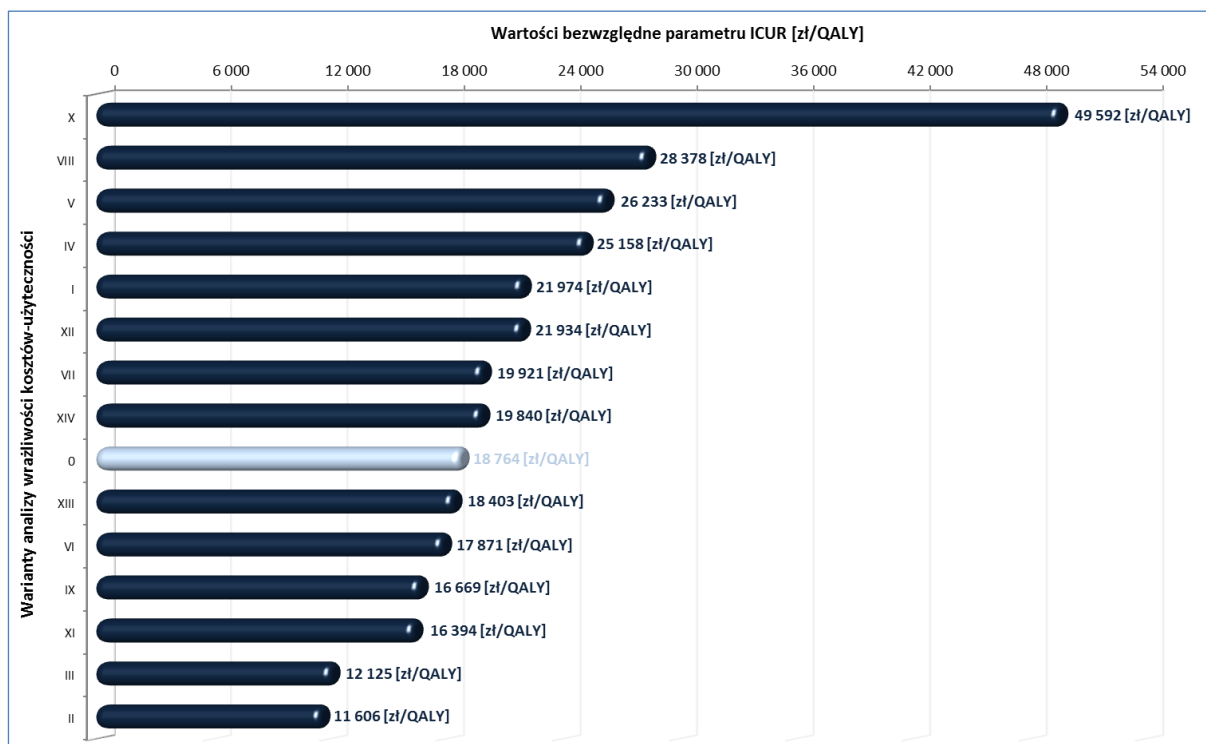
Wariant analizy wrażliwości		Koszty [zł]	Efekt [QALY]	Inkrementalny		ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Ursopol [zł]	
				Koszt [zł]	Efekt [QALY]			0,15 g x 50	0,3 g x 50
VI.	Odsetek wykonanych cholecystektomii – minimum	SN	██████	11,5537					
		SA	██████	11,4157	2 467,18	0,1381	17 870,61	-4,76%	342,15
VII.	Odsetek wykonanych cholecystektomii – maksimum	SN	██████	11,6190					
		SA	██████	11,4960	2 449,52	0,1230	19 920,58	+6,17%	304,39
VIII.	Prawdopodobieństwo zaniku kamieni – minimum	SN	██████	11,5464					
		SA	██████	11,4559	2 568,80	0,0905	28 378,11	+51,24%	220,77
IX.	Prawdopodobieństwo zaniku kamieni – maksimum	SN	██████	11,5556					
		SA	██████	11,4199	2 262,86	0,1358	16 669,15	-11,16%	341,67
X.	Alternatywne prawdopodobieństwo nawrotu kamieni	SN	██████	11,5021					
		SA	██████	11,4423	2 965,77	0,0598	49 592,20	+164,30%	125,15
XI.	Użyteczności – minimum	SN	██████	11,5036					
		SA	██████	11,3535	2 459,57	0,1500	16 393,98	-12,63%	372,59
XII.	Użyteczności – maksimum	SN	██████	11,6705					
		SA	██████	11,5583	2 459,57	0,1121	21 933,85	+16,90%	276,79
XIII.	Alternatywny koszt cholecystektomii	SN	██████	11,5870					
		SA	██████	11,4559	2 412,31	0,1311	18 403,01	-1,92%	325,76
XIV.	Brak kosztów monitorowania choroby poza farmakoterapią (UDCA)	SN	██████	11,5870					
		SA	██████	11,4559	2 600,70	0,1311	19 840,23	+5,74%	321,49

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu preparatu Ursopol uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu do scenariusza aktualnego, przy czym wysokość wskaźnika ICUR w każdym wariantcie pozostawała poniżej obowiązującej wartości progu opłacalności.

Wykres 15. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – zmiana wartości ICUR (PPP).



Wykres 16. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – zestawienie wartości ICUR (PPP).



Zestawienie wartości wskaźnika ICUR wskazuje na niewielką asymetrię wyników, z przewagą wartości wyższych niż w wariancie podstawowym. Jednakże względne zmiany wartości ICUR są stosunkowo nie wielkie i nie powodują przekroczenia progu opłacalności. Uzyskane w analizie wrażliwości wyniki wskazują, że wartość wskaźnika ICUR zależy w największym stopniu od zmian parametrów dotyczących częstości nawrotów kamieni żółciowych (im szybciej dochodzi do nawrotów kamieni, tym mniej opłacalne stosowanie dodatkowej terapii, która je usuwa tylko czasowo), oceny skuteczności leku Ursopol, dyskontowania i wieku chorych.

### 1.6.1.3. Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

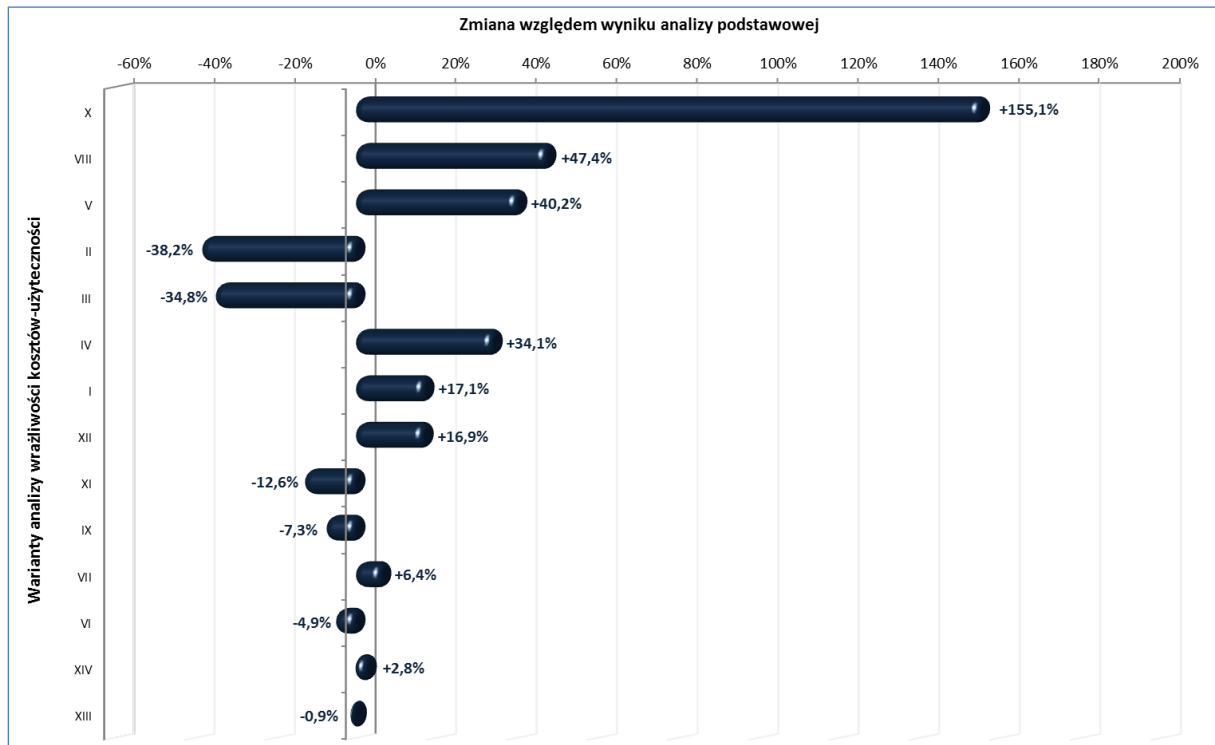
Tabela 38. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty [zł]	Efekt [QALY]	Inkrementalny		ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Ursopol [zł]	
			Koszt [zł]	Efekt [QALY]			0,15 g x 50	0,3 g x 50
<b>Wariant podstawowy</b>	SN	██████	<b>11,5870</b>					
	SA	██████	<b>11,4559</b>	<b>5 135,46</b>	<b>0,1311</b>	<b>39 177,32</b>	-	271,13
I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	SN	██████	9,8525					
	SA	██████	9,7406	5 135,46	0,1119	45 880,16	+17,11%	230,54
II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	SN	██████	18,3150					
	SA	██████	18,1030	5 135,46	0,2119	24 232,93	-38,15%	442,90
III. Brak dyskontowania	SN	██████	18,3150					
	SA	██████	18,1030	5 414,89	0,2119	25 551,51	-34,78%	416,92
IV. Wyjściowy wiek chorych – minimum	SN	██████	12,8717					
	SA	██████	12,7734	5 164,30	0,0983	52 519,72	+34,06%	200,93
V. Wyjściowy wiek chorych – maksimum	SN	██████	10,0165					
	SA	██████	9,9239	5 086,53	0,0926	54 917,03	+40,18%	191,74

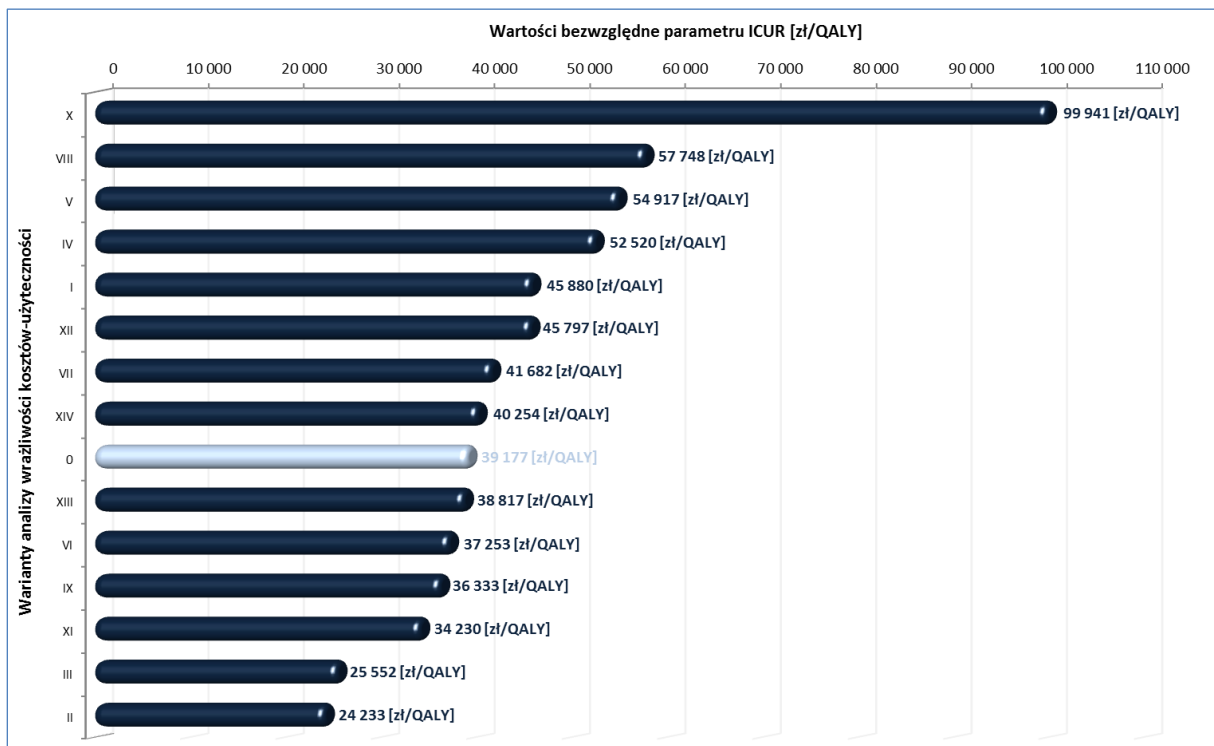
Wariant analizy wrażliwości		Koszty [zł]	Efekt [QALY]	Inkrementalny		ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Ursopol [zł]	
				Koszt [zł]	Efekt [QALY]			0,15 g x 50	0,3 g x 50
VI.	Odsetek wykonanych cholecystektomii – minimum	SN	██████	11,5537					
		SA	██████	11,4157	5 143,06	0,1381	37 252,96	-4,91%	285,82
VII.	Odsetek wykonanych cholecystektomii – maksimum	SN	██████	11,6190					
		SA	██████	11,4960	5 125,40	0,1230	41 682,09	+6,39%	254,08
VIII.	Prawdopodobieństwo zaniku kamieni – minimum	SN	██████	11,5464					
		SA	██████	11,4559	5 227,36	0,0905	57 747,78	+47,40%	184,58
IX.	Prawdopodobieństwo zaniku kamieni – maksimum	SN	██████	11,5556					
		SA	██████	11,4199	4 932,31	0,1358	36 333,43	-7,26%	285,40
X.	Alternatywne prawdopodobieństwo nawrotu kamieni	SN	██████	11,5021					
		SA	██████	11,4423	5 976,78	0,0598	99 941,02	+155,10%	105,77
XI.	Użyteczności – minimum	SN	██████	11,5036					
		SA	██████	11,3535	5 135,46	0,1500	34 229,78	-12,63%	311,39
XII.	Użyteczności – maksimum	SN	██████	11,6705					
		SA	██████	11,5583	5 135,46	0,1121	45 796,73	+16,90%	230,97
XIII.	Alternatywny koszt cholecystektomii	SN	██████	11,5870					
		SA	██████	11,4559	5 088,20	0,1311	38 816,78	-0,92%	272,04
XIV.	Brak kosztów monitorowania choroby poza farmakoterapią (UDCA)	SN	██████	11,5870					
		SA	██████	11,4559	5 276,59	0,1311	40 254,00	+2,75%	268,45

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu preparatu Ursopol uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu do scenariusza aktualnego, przy czym wysokość wskaźnika ICUR, z wyjątkiem jednego wariantu (alternatywna wartość prawdopodobieństwa nawrotu) pozostawała poniżej obowiązującej wartości progu opłacalności.

Wykres 17. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – zmiana wartości ICUR (PPP+P).



Wykres 18. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – zestawienie wartości ICUR (PPP+P).



Zestawienie wartości wskaźnika ICUR wskazuje na niewielką asymetrię wyników, z przewagą wartości wyższych niż w wariancie podstawowym. Jednakże względne zmiany wartości ICUR są stosunkowo nie wielkie i nie powodują przekroczenia progu opłacalności. Uzyskane w analizie wrażliwości wyniki wskazują, że wartość wskaźnika ICUR zależy w największym stopniu od zmian parametrów dotyczących częstości nawrotów kamieni żółciowych (im szybciej dochodzi do nawrotów kamieni, tym mniej opłacalne stosowanie dodatkowej terapii, która je usuwa tylko czasowo), oceny skuteczności leku Ursopol, dyskontowania i wieku chorych.



## 1.7. Dyskusja i wnioski końcowe

Kamica żółciowa jest schorzeniem w przebiegu którego dochodzi do powstawania złożeń w obrębie dróg żółciowych (zarówno wewnątrz, jak i zewnątrzwątrobowych), powodujących utrudnienie odpływu żółci i tym samym wywołujących objawy kolki żółciowej. Z uwagi na częstość występowania, kamica żółciowa stanowi istotny problem zdrowotny, który przez ryzyko swoich powikłań i dotkliwość objawów klinicznych znacząco wpływać może na komfort życia chorych (*Shaffer 2006*).

Interwencją ocenianą w niniejszym raporcie jest kwas ursodeoksycholowy (Ursopol), który zgodnie z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego wskazany jest w celu rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana (*ChPL Ursopol 2013*).

Wobec braku refundacji preparatów kwasu ursodeoksycholowego i braku innych technologii opcjonalnych służących rozpuszczaniu złożeń (uwzględniając, że kwas ursodeoksycholowy nie jest stosowany w celu leczenia ataków kolki żółciowej), dokonano porównania z naturalnym przebiegiem choroby (brak leczenia/placebo).

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość życia chorych, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years*, QALY).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W wykonanej analizie kosztów-użyteczności przyjęto dożywotni horyzont czasowy, aby uwzględnić długofalowe skutki farmakologicznej terapii kamieni żółciowych, w szczególności w obliczu możliwości nawrotów choroby.

W analizie kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem składowych kosztu całkowitego) oraz efektów zdrowotnych porównywanych strategii leczenia, uzyskane w modelu ekonomicznym.

W przypadku perspektywy płatnika publicznego, efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość wynosi 11,587 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta w scenariuszu nowym oraz 11,456 QALY scenariuszu aktualnym, co oznacza dodatkowy efekt równy 0,131 QALY na korzyść terapii z wykorzystaniem produktu Ursopol. Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego są wyższe

o 2,5 tys. zł w ramieniu otrzymującym Ursopol, w porównaniu do scenariusza bez stosowania farmakoterapii i wynoszą odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED] w horyzoncie dożywotnim. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania produktu Ursopol u chorych z kamicą żółciową, wynosi 18 763,55 zł z perspektywy płatnika publicznego.

W przypadku perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość wynosi 11,587 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta w scenariuszu nowym oraz 11,456 QALY scenariuszu aktualnym, co oznacza dodatkowy efekt równy 0,131 QALY na korzyść terapii z wykorzystaniem produktu Ursopol. Całkowite koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców są wyższe o 5,1 tys. zł w ramieniu otrzymującym Ursopol, w porównaniu do scenariusza bez stosowania farmakoterapii i wynoszą odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED] w horyzoncie dożywotnim. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania produktu Ursopol u chorych z kamicą żółciową, wynosi 39 177,32 zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Zarówno z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta jak i z perspektywy płatnika publicznego we wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu preparatu Ursopol uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu do scenariusza aktualnego, przy czym wysokość wskaźnika ICUR w każdym wariantcie pozostawała poniżej obowiązującej wartości progu opłacalności.

Analiza kosztów-użyteczności wykazała, że refundowanie leczenia kamicy żółciowej u wybranych chorych kwasem ursodeoksycholowym (Ursopol), wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi w postaci poprawy jakości życia chorych, przy dodatkowych, ale stosunkowo niewielkich nakładach ze strony płatnika publicznego. Uzyskane dla obu perspektyw wartości parametru ICUR wskazują na wysoką efektywność kosztową preparatu Ursopol.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Ursopol w populacji chorych z kamicą żółciową nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy zmiany zasad diagnostyki.

# **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Rozdział

**II**

## 2.1. Analiza wpływu na budżet płatnika

### 2.1.1. Cel

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w populacji dorosłych chorych z kamicą żółciową.

### 2.1.2. Metodyka

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została oparta na wykonanej wcześniej analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2014*) oraz analizie kosztów wykonanej w ramach analizy ekonomicznej dla leku Ursopol.

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się udziałem pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia farmakologicznego (*Jaffe 1993*).

Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*) oraz zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*).

### 2.1.3. Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

W chwili obecnej produkt leczniczy Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) nie jest refundowany ze środków publicznych.

Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie następujących opakowań leku:

- Ursopol 0,3 g x 50 kaps.
- Ursopol 0,15 g x 50 kaps.

w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w kategorii A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Ursopol, będzie realizowane w ramach listy leków refundowanych w populacji dorosłych chorych z kamicą żółciową. Ponieważ obecnie, we wnioskowanym wskazaniu nie są refundowane inne leki, refundacja produktu Ursopol wymaga utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej, gdzie podstawę limitu będzie stanowił Ursopol 0,3 × 50 kaps. Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 4) Ustawy refundacyjnej (*Ustawa 2011*), lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, który nie zakwalifikował się do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3, kwalifikuje się do 30% odpłatności. W związku z tym w analizie założono, 30% rodzaj odpłatności w przypadku refundacji kwasu ursodeoksycholowego.

W analizie nie przewidziano zastosowania instrumentów dzielenia ryzyka.

#### 2.1.4. Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

#### 2.1.5. Horyzont czasowy

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Ursopol, w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanego umieszczenia go w wykazie leków refundowanych. Założono przy tym, że mogłoby to nastąpić od początku 2015 roku.

#### 2.1.6. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym i nowym.

**Scenariusz aktualny** odpowiada sytuacji obecnej, w której chorzy z kamicą żółciową nie otrzymują aktywnego leczenia farmakologicznego.

**Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Ursopol, w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w kategorii

A1 we wskazaniu obejmującym rozpuszczenie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

### 2.1.7. Populacja docelowa

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Ursopol w postaci kapsułek (150 mg, 300 mg), (*ChPL Ursopol 2013*), wskazanie do stosowania kwasu ursodeoksycholowego brzmi:

- rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

W dalszej części analizy populację docelową określano jako chorych z kamicą żółciową.

#### 2.1.7.1. Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

**Kamica żółciowa** jest schorzeniem w przebiegu którego dochodzi do powstawania złogów w obrębie dróg żółciowych (zarówno wewnątrz, jak i zewnątrzwątrobowych), powodujących utrudnienie odpływu żółci i tym samym wywołujących objawy kolki żółciowej. Z uwagi na częstość występowania, kamica żółciowa stanowi istotny problem zdrowotny, który przez ryzyko swoich powikłań i dotkliwość objawów klinicznych znacząco wpływać może na komfort życia chorych (*Shaffer 2006*).

Kamica dróg żółciowych jest schorzeniem szeroko występującym w populacji osób dorosłych, w zależności od źródła częstość jej występowania jest szacowana w krajach zachodnich na poziomie 7,9% wśród mężczyzn oraz 16,6% populacji kobiet. Chorobowość spowodowana przez kamicę żółciową w krajach zindustrializowanych wynosi 10 do 20% populacji ogólnej (*Reshetnyak 2012*). Podobne dane odnaleziono dla populacji polskiej, w której chorobowość związana z kamicą dotyczy 20% populacji (*Gąsiorowska 2013*). Kamienie pęcherzyka żółciowego występują u około 10-15% mieszkańców Europy, a u około 10% objawowych chorych stwierdza się także zalegające konkrementy w drogach żółciowych (*Pachmann 2013*). Spostrzeżenia epidemiologiczne dotyczące kamieni pęcherzyka żółciowego z krajów europejskich są wiążące dla Polski (*Kozicki 2012*). Roczna zapadalność na kamicę pęcherzykową w grupie pacjentek otyłych wynosi 2% (*Shaffer 2006*). Badanie *Tomecki 1995* miało na celu ustalenie częstości występowania oraz potencjalnych czynników ryzyka kamicy żółciowej w trzech miejskich obszarach Polski. Do badania włączono 10 133 osoby w wieku od 16 do 70 lat (6 071 kobiet oraz 4 062 mężczyzn). W ramach badania zbierano dane o płci, wieku, masie ciała, zwyczajach żywieniowych, dolegliwościach, przewlekłych farmakoterapii, chorobach rodzinnych oraz w przypadku kobiet informacji o stosowanych terapiach hormonalnych oraz liczbie ciąży i porodów.

W populacji docelowej kamienie żółciowe zostały zdiagnozowane u 1 411 (10,7%) osób, wśród których grupa kobiet liczyła 1 083. Częstość występowania została oszacowana na 180,5/1 000 w populacji kobiet oraz 82,0/1 000 w populacji mężczyzn (Tomecki 1995). W populacji miejskiej Katowic wykonano badanie przesiewowe częstości występowania kamieni żółciowych w populacji osób aktywnych zawodowo. Za pomocą wywiadu oraz podczas badania USG kamicę żółciową wykryto u 11,99% (n = 344) osób (Kalina 1992). Zbliżoną wartość uzyskano w populacji osób powyżej 60 roku życia (n = 1 065), kamienie żółciowe zostały zdiagnozowane u 13,9% osób oraz u kolejnych 12,8% był już wcześniej wykonany zabieg operacyjny (Lirussi 1999).

W przebiegu kamicy żółciowej, w warunkach nadmiernego wydzielania żółci, zwiększonej motoryki pęcherzyka żółciowego i nadmiernej ekskrecji śluzu, na drodze precypitacji, dochodzi do formowania konkrementów nazywanych potocznie kamieniami żółciowymi, które różnią się swoim składem chemicznym. Najczęściej spotyka się (Gąsiorowska 2013, Reshetnyak 2012):

- kamienie cholesterolowe (do 75% kamieni);
- kamienie barwnikowe (zawierające sole bilirubiny, fosforany i wodorowęglany);
- kamienie mieszane (złożone z wymienionych wyżej komponentów).

Z uwagi na lokalizację złogów wyróżnić można kamicę pęcherzykową oraz kamicę przewodową. Częstość występowania kamicy przewodowej u chorych z kamicą pęcherzyka żółciowego wynosi od 5 do 10% (Gąsiorowska 2013).

U <20% chorych złogi żółciowe są uwapnione i widoczne na RTG przeglądowym jamy brzusznej (Gąsiorowska 2013).

Objawami kamicy dróg żółciowych jest tzw. kolka żółciowa, czyli napadowa ostra bolesność podżebrza prawego związana z nadmiernym rozdęciem pęcherzyka żółciowego. Objawy te ustępują stopniowo, z tendencją do częstych nawrotów. U 2/3 chorych kamica żółciowa ma przebieg bezobjawowy, natomiast u 1/3 chorych dolegliwości bólowe pod postacią kolki żółciowej nawracają co kilka dni, tygodni do kilku miesięcy. Nasilenie pierwszych i kolejnych napadów bólu jest zwykle podobne (Gąsiorowska 2013). W publikacji Behari 2012 zebrano dane o częstości objawowych kamieni żółciowych w populacji chorych na podstawie badań: Gracie 1982, McSherry 1985, Wada 1993, Cucchiaro 1990, oraz Halldestam 2004. W badaniu Gracie 1982 populację docelową stanowili wykładowcy Uniwersytetu w Michigan, u których zdiagnozowano kamienie żółciowe (n = 123). Po 5, 10 oraz 15 latach obserwacji objawy kamicy żółciowej zaobserwowano odpowiednio u 10%, 15% oraz 18%. Corocznie u około 2% chorych stwierdzano występowanie bólu (w okresie obserwacji równym 15 lat) (Gracie 1982). Z kolei w badaniu, w którym okres obserwacji był równy 20 lat, odsetek osób z objawową ka-

micą żółciową wyniósł 18%, ponadto w ciągu pierwszych 5 lat obserwacji corocznie prawdopodobieństwo pojawienia się bólu było równe 2%, w kolejnych 5 latach obserwacji wynosiło 1%, a w następnych 5 letnich okresach obserwacji było na poziomie 0,5% (*Friedman 1982*). W badaniu *McSherry 1985* w grupie 135 bezobjawowych chorych z kamicą żółciową u 10% pojawiły się objawy (okres obserwacji równy 46,3 miesięcy) (*McSherry 1985*). Zbliżone odsetki również odnotowano w próbie *Wada 1993*, *Cucchiaro 1990* oraz *Halldestam 2004*, co zostało przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 39. Odsetek chorych z objawową kamicą żółciową na podstawie publikacji Behari 2012.

Źródło	Liczba chorych [n]	Okres obserwacji [lata]	Odsetek chorych z bólem (%)
<i>Gracie 1982</i>	123	15	18,00%
<i>McSherry 1985</i>	135	4	10,00%
<i>Friedman 1989</i>		20	18,00%
<i>Cucchiaro 1990</i>	125	5	25,00%
<i>Wada 1993</i>	680	13	20,00%
<i>Halldestam 2004</i>	123	7	6,00%

Kamica pęcherzyka żółciowego pozostaje całe życia bezobjawowa u blisko 80-85% chorych (*Pachmann 2013*).

Zalecanym sposobem leczenia objawowej kamicy żółciowej jest leczenie operacyjne (*Gąsiorowska 2013*), jednakże u części chorych istnieją przeciwwskazania do tej metody. Odsetek chorych, będących kandydatami do farmakologicznej terapii doustnej wynosi około 20-25% (*Jaffe 1993*).

Klasyfikacja morfologiczna kamieni żółciowych opiera się na głównym składniku ich budowy. W zależności od składu kamieni żółciowych ich wielkość jest zróżnicowana. Do japońskiego badania *TCGSG 1980* włączano nie objawowych chorych z potwierdzonymi kamieniami żółciowymi, przepuszczalnymi dla promieni RTG, z lub bez wapnienia. W charakterystyce publikacji do próby *TCGSG 1980* przedstawiono podział pacjentów ze względu na średnicę kamieni.

Tabela 40. Zróżnicowanie wielkości kamieni żółciowych na podstawie TCGSG 1980.

Średnica	Liczba pacjentów
$\leq 5$ mm	17
5-15 mm	32
15<	23



W populacji kobiet z próby *Lirussi 1999* kamienie żółciowe o średnicy nieprzekraczającej 15 mm odnotowano u 52% chorych. (*Lirussi 1999*).

W przebiegu kamicy żółciowej u części chorych występują zaburzenia lub zanik czynnościowej sprawności pęcherzyka żółciowego. Do próby *Larsen 2007* włączono 100 kolejnych chorych z objawową kamicią żółciową. W ramach badania w celu oceny funkcji dróg żółciowych u chorych została wykonana scyntygrafia. Czynność pęcherzyka żółciowego została zachowana u 19 chorych (34%).

Na podstawie opisanych wyżej odnalezionych danych, w następnym rozdziale wykonano oszacowanie liczebności populacji docelowej dla kwasu ursodeoksycholowego stosowanego w celu rozpuszczenia cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

#### 2.1.7.2. Prognozowana liczba pacjentów leczonych

Populację docelową w niniejszym raporcie stanowią chorzy z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

Ludność Polski powyżej 18 roku życia w latach 2007-2012 została zaczerpnięta z roczników demograficznych publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny. Za pomocą regresji liniowej wyznaczono ogólny trend liczby ludności w Polsce i przeprowadzono ekstrapolację danych (2004-2011) by oszacować liczebność populacji polskiej w najbliższych latach (2013-2016).

Tabela 41. Ludność w Polsce – dane GUS oraz prognoza.

	Dane GUS				Prognoza		
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Populacja ogólna Polski	38200037	38538447	38533299	38614643	38709749	38804855	38899961
Populacja $\geq 18$ roku życia	30956737	31391896	31874878	31902939	32133613	32364287	32594960

Kamica żółciowa według różnych źródeł występuje w Polsce u 11% - 20% populacji. Ze względu na rozbieżność w wartości częstości tego schorzenia do oszacowania liczebności chorych z kamicią żółciową przyjęto średnią arytmetyczną z odsetków występowania kamicy żółciowej w Polsce z odnalezionych źródeł, co zostało przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 42. Częstość kamicy żółciowej w Polsce.

Źródło	Częstość kamicy żółciowej
Gąsiorowska 2013	20%
Tomecki 1995	10,70%
Kalina 1992	11,99%
Pachmann 2013	10-15%
<u>Średnia</u>	<u>13,80%</u>

Iloczyn średniego odsetka osób z kamicy żółciową w Polsce (13,8%) oraz liczebności Polski ( $\geq 18$  r.ż.) w kolejnych latach jest liczbą dorosłych chorych na kamicy żółciową w Polsce.

Tabela 43. Liczebność dorosłych chorych z kamicy żółciową w Polsce.

Parametr	2014	2015	2016
Liczebność populacji Polski od 18 roku życia	32 133 613	32 364 287	32 594 960
<i>Odsetek chorych z kamicy żółciową</i>			13,80%
Liczba dorosłych chorych z kamicy żółciową	4 433 635	4 465 462	4 497 290

Z uwagi na lokalizację złogów wyróżnić można kamicy pęcherzykową oraz kamicy przewodowej. Rozpoznanie kamicy przewodowej, nawet, gdy nie wywołuje ono dolegliwości jest wskazaniem do leczenia inwazyjnego – endoskopowego lub operacyjnego. Częstość występowania kamicy przewodowej u chorych z kamicy pęcherzyka żółciowego wynosi od 5 do 10%, czyli średnio 7,5% (Gąsiorowska 2013).

Tabela 44. Liczebność dorosłych chorych z pęcherzykową kamicy żółciową w Polsce.

Parametr	2014	2015	2016
Liczba dorosłych chorych z kamicy żółciową	4 433 635	4 465 462	4 497 290
<i>Odsetek chorych z pęcherzykową kamicy żółciową</i>			92,5%
Liczba dorosłych chorych z pęcherzykową kamicy żółciową	4 101 113	4 130 553	4 159 993

Kolejnym etapem zawężenia populacji chorych z kamicy żółciową było określenie odsetka chorych z objawową chorobą, ponieważ pacjenci wolni od objawów nie wymagają jakiegokolwiek terapii (Pachmann 2013). Odsetek osób, u których pojawiają się dolegliwości bólowe w zależności od okresu obserwacji wynosi od 6 do 33% spośród chorych z kamicy żółciową.

Tabela 45. Częstość objawowej kamicy żółciowej w Polsce.

Źródło	Częstość objawowej kamicy żółciowej
<i>Gracie 1982</i>	18,00%
<i>McSherry 1985</i>	10,00%
<i>Friedman 1989</i>	18,00%
<i>Cucchiaro 1990</i>	25,00%
<i>Wada 1993</i>	20,00%
<i>Halldestam 2004</i>	6,00%
<i>Gąsiorowska 2013</i>	33,3%
<i>Pachmann 2013</i>	15-20%
<u>Średnia</u>	<u>18,48%</u>

Średni odsetek chorych z objawową kamicy żółciową obliczony na podstawie dostępnych danych wyniósł 18,48%.

Tabela 46. Liczebność dorosłych chorych z objawową pęcherzykową kamicy żółciową w Polsce.

Parametr	2014	2015	2016
Liczba dorosłych chorych z pęcherzykową kamicy żółciową	4 101 113	4 130 553	4 159 993
<i>Odsetek chorych z objawami</i>			18,48%
Liczba dorosłych chorych z objawową pęcherzykową kamicy żółciową	757 851	763 292	768 732

Zalecanym sposobem leczenia objawowej kamicy żółciowej jest leczenie operacyjne (*Gąsiorowska 2013*). Jednakże u części pacjentów występują przeciwwskazania do zabiegu chirurgicznego. Odsetek chorych, będących kandydatami do farmakologicznej terapii doustnej wynosi około 20-25% (*Jaffe 1993*). W wariantcie podstawowym analizy przyjęto średni odsetek chorych kwalifikujących się do farmakoterapii – 22,50%.

*Tabela 47. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicą żółciową w Polsce, kwalifikujących się do doustnej terapii farmakologicznej – wariant podstawowy.*

Parametr	2014	2015	2016
Liczba dorosłych chorych z objawową pęcherzykową kamicą żółciową	757 851	763 292	768 732
Odsetek chorych, będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego			22,5%
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego	170 517	171 741	172 965

W wariantcie minimalnym analizy przyjęto, że do leczenia farmakologicznego kwalifikuje się 20% chorych z kamicą żółciową (Jaffe 1993).

*Tabela 48. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicą żółciową w Polsce, kwalifikujących się do doustnej terapii farmakologicznej – wariant minimalny.*

Parametr	2014	2015	2016
Liczba dorosłych chorych z objawową pęcherzykową kamicą żółciową	757 851	763 292	768 732
Odsetek chorych, będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego			20,0%
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego	151 570	152 658	153 746

Natomiast w wariantcie maksymalnym analizy założono, że do leczenia farmakologicznego kwalifikuje się 25% chorych z kamicą żółciową (Jaffe 1993).

*Tabela 49. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicą żółciową w Polsce, kwalifikujących się do doustnej terapii farmakologicznej – wariant maksymalny.*

Parametr	2014	2015	2016
Liczba dorosłych chorych z objawową pęcherzykową kamicą żółciową	757 851	763 292	768 732
Odsetek chorych, będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego			25,0%
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego	189 463	190 823	192 183

Mając populację chorych z objawową kamicą żółciową, podjęto próbę oszacowania, jaki odsetek chorych spełnia szczegółowe wskazania do refundacji proponowane dla produktu Ursopol, czyli obecność kamieni cholesterolowych o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich oraz zachowaną czynność pęcherzyka żółciowego.

Do próby Larsen 2007 było włączonych 100 kolejnych pacjentów z objawową kamicą żółciową. Spośród nich zachowaną normalną czynność pęcherzyka żółciowego wykazano u 34%.

Tabela 50. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicą żółciową w Polsce, kwalifikujących się do doustnej terapii farmakologicznej z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.

Parametr	2014	2015	2016
<u>Wariant podstawowy</u>			
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego	170 517	171 741	172 965
<i>Odsetek chorych z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego</i>			34,0%
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego	57 976	58 392	58 808
<u>Wariant minimalny</u>			
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego	151 570	152 658	153 746
<i>Odsetek chorych z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego</i>			34,0%
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego	51 534	51 904	52 274
<u>Wariant maksymalny</u>			
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego	189 463	190 823	192 183
<i>Odsetek chorych z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego</i>			34,0%
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego	64 417	64 880	65 342

W następnym kroku oszacowania populacji docelowej należało ustalić odsetek chorych z kamicą żółciową, u którego występuje cholesterolowy typ kamieni. Cholesterolowy typ kamieni żółciowych jest najczęstszy, dotyczy on 75% kamieni (Gąsiorowska 2013, Reshetnyak 2012). Liczebność populacji chorych z objawowymi cholesterolowymi kamieniami żółciowymi stanowi iloczyn liczby chorych z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego i odsetka chorych z cholesterolowym typem kamieni.

Tabela 51. Liczebność dorosłych chorych z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi w Polsce.

Parametr	2014	2015	2016
<u>Wariant podstawowy</u>			
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego	57 976	58 392	58 808
<i>Odsetek chorych z cholesterolowym typem kamieni</i>			75,00%
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z cholesterolowymi kamieniami	43 482	43 794	44 106
<u>Wariant minimalny</u>			
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego	51 534	51 904	52 274
<i>Odsetek chorych z cholesterolowym typem kamieni</i>			75,00%
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z cholesterolowymi kamieniami	38 650	38 928	39 205
<u>Wariant maksymalny</u>			
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego	64 417	64 880	65 342
<i>Odsetek chorych z cholesterolowym typem kamieni</i>			75,00%
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z cholesterolowymi kamieniami	48 313	48 660	49 007

U <20% chorych złogi żółciowe są uwapnione i widoczne na RTG przeglądowym jamy brzusznej, w ten sposób można też uwidoczniać pęcherzyki porcelanowe (Gąsiorowska 2013). Co z tym idzie u pozostałych chorych, czyli u ok 80.00%, kamienie żółciowe są przepuszczalne dla promieniowania rentgenowskich.

Tabela 52. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicą żółciową w Polsce, u których kamienie żółciowe są przepuszczalne dla promieniowania rentgenowskiego.

Parametr	2014	2015	2016
<u>Wariant podstawowy</u>			
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z cholesterolowymi kamieniami	43 482	43 794	44 106
<i>Odsetek chorych z przepuszczalnymi dla promieniowania rentgenowskiego kamieniami</i>			80,00%
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z przepuszczalnymi dla promieniowania rentgenowskiego cholesterolowymi kamieniami	34 785	35 035	35 285
<u>Wariant minimalny</u>			
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z cholesterolowymi kamieniami	38 650	38 928	39 205
<i>Odsetek chorych z przepuszczalnymi dla promieniowania rentgenowskiego kamieniami</i>			80,00%
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z przepuszczalnymi dla promieniowania rentgenowskiego cholesterolowymi kamieniami	30 920	31 142	31 364
<u>Wariant maksymalny</u>			
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z cholesterolowymi kamieniami	48 313	48 660	49 007
<i>Odsetek chorych z przepuszczalnymi dla promieniowania rentgenowskiego kamieniami</i>			80%
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z przepuszczalnymi dla promieniowania rentgenowskiego cholesterolowymi kamieniami	38 650	38 928	39 205

Ostatnim kryterium ograniczającym populację docelową jest wielkość kamieni żółciowych. Nie odnotowano różnic w wielkości, rozmiarze oraz rodzaju kamieni żółciowych w różnych grupach wiekowych. W związku z czym do dalszego oszacowania wykorzystano odsetek osób z kamieniami, których średnica nie przekracza 15 mm. Taką wielkość kamieni żółciowych odnotowano w próbie *Lirussi 1999* u 52% chorych.

Tabela 53. Maksymalna liczebność populacji docelowej.

Parametr	2014	2015	2016
<u>Wariant podstawowy</u>			
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z przepuszczalnymi dla promieniowania rentgenowskiego cholesterolowymi kamieniami	34 785	35 035	35 285
<i>Odsetek chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy do 15 mm</i>			52%
Liczebność populacji docelowej	18 088	18 218	18 348
<u>Wariant minimalny</u>			
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z przepuszczalnymi dla promieniowania rentgenowskiego cholesterolowymi kamieniami	30 920	31 142	31 364
<i>Odsetek chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy do 15 mm</i>			52%
Liczebność populacji docelowej	16 079	16 194	16 309
<u>Wariant maksymalny</u>			
Liczebność populacji z objawową kamicą pęcherzyka żółciowego będących kandydatami do leczenia nieoperacyjnego z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego z przepuszczalnymi dla promieniowania rentgenowskiego cholesterolowymi kamieniami	38 650	38 928	39 205
<i>Odsetek chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy do 15 mm</i>			52%
Liczebność populacji docelowej	20 098	20 242	20 387

W wariantcie podstawowym liczebność populacji docelowej w 2014 roku wynosi 18 088 chorych, w 2015 roku **18 218**, natomiast w 2016 roku – **18 348** chorych. W wariantcie minimalnym liczebność populacji docelowej w 2014 roku wynosi 16 079 chorych, w 2015 roku **16 194**, natomiast w 2016 roku – **16 309** chorych. Natomiast liczebność populacji docelowej oszacowanej dla wariantu maksymalnego wyniesie w 2014, 2015 oraz 2016 roku odpowiednio 20 098, **20 242** oraz **20 387**.

Chorzy będą włączani do otrzymywania leczenia UDCA od początku 2015 roku liniowo, tak by do końca 2015 roku terapię rozpoczęli wszyscy do niej zakwalifikowani. Natomiast w 2016 roku, już od pierwszego kwartału terapię kwasem ursodeoksycholowym otrzymają wszyscy chorzy do niej zakwalifikowani. W poniższej tabeli przedstawiono liczebności chorych kolejno rozpoczynających terapię kwasem ursodeoksycholowym w latach 2015-2016 w wariantcie podstawowym. Analogicznie w wariantcie minimalnym i maksymalnym chorzy będą włączani do leczenia UDCA liniowo od początku 2015 roku.



### 2.1.8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których produkt leczniczy Ursopol może być zastosowana jest zgodna z oszacowaniem przedstawionym w poprzednim rozdziale. W poniższej tabeli zaprezentowano wynik oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

*Tabela 54. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.*

Wskazanie	Liczba chorych		
	2014	2015	20176
Kamica żółciowa	18 088	18 218	18 348

Liczba chorych w Polsce, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana wynosi odpowiednio w 2014, 2015 oraz 2016 roku 18 088, 18 218 oraz 18 348 chorych.

### 2.1.9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z danymi NFZ o łącznej licznie sprzedaży leków w aptekach wg kodu EAN w 2013 roku zostało sprzedanych 1 274 DDD leku Ursopol. W poniższej tabeli przedstawiono dane o liczbie i rodzaju sprzedanych w aptekach opakowań leku Ursopol w Polsce w 2013 roku.

*Tabela 55. Sprzedaż leku Ursopol w Polsce w 2013 roku.*

Rodzaj opakowani	Liczba DDD w opakowaniu	Liczba sprzedanych opakowań	Liczba DDD
Ursopol ( 0,15 g $\times$ 20 kaps)	575,4	31	124,0
Ursopol ( 0,15 g $\times$ 50 kaps)	1 444,0	49	490,0
Ursopol ( 0,3 g $\times$ 20 kaps)	72,0	0	0,0
Ursopol ( 0,3 g $\times$ 50 kaps)	2 972,0	33	660,0

Należy zaznaczyć , że ilość sprzedanych DDD leku Ursopol w 2013 roku dotyczy jego zastosowania we wszystkich wskazaniach. Oszacowanie liczby chorych z kamicą żółciową otrzymujących UDCA nie jest możliwe, gdyż nie wiadomo jaki udział w obserwowanej sprzedaży mają poszczególne wskazania oraz jakie było stosowane dawkowanie i długość terapii.

Obecnie produkt leczniczy Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) nie jest refundowany ze środków publicznych, zatem liczba pacjentów, u których ta terapia jest refundowana wynosi 0.

### 2.1.10. Ocena kosztów i zużytych zasobów

W analizie podstawowej, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniono zużycie zasobów na podstawie, których zostały obliczone koszty związane z przeprowadzeniem wnioskowanej technologii. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyycznych istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej jako nieznaczającej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:

- Zarządzenie Nr NFZ 82/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (*NFZ 82/2013*);

W leczeniu obejmującym wszystkie uwzględnione w analizie wskazania można wyróżnić następujące składowe kosztów:

- koszty UDCA, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów z badań klinicznych;
- koszty monitorowania chorych z kamicą żółciową.

Szczegółową kalkulację kosztów przedstawiono w dalszej części raportu.

#### 2.1.10.1. Zużycie zasobów

Poniżej zebrano założenia na podstawie, których oszacowano zużycie kwasu ursodeoksycholowego w czasie trwania terapii:

- sposób dawkowania UDCA przyjęty w analizie równy 9 mg/kg masy ciała na dobę jest średnią minimalnej (8 mg/kg masy ciała na dobę) i maksymalnej dawki (10 mg/kg masy ciała na dobę) dopuszczonej w *ChPL Ursopol 2013*;
- średnia masa ciała chorego z kamicą żółciową, równa 78,2 kg została obliczona na podstawie badań *Schoenfield 1990* oraz *Marks 1994*;

- dzienne zużycie UDCA przypadające na pacjenta jest iloczynem średniej dawki UDCA wyrażonej w mg na kg masy ciała oraz średniej masy ciała chorego z kamicą żółciową (*ChPL Ursopol 2013, Schoenfield 1990*);
- odsetek pacjentów u których odnotowano całkowity zanik kamieni po 6 miesiącach terapii UDCA, równy 23,8% oszacowano na podstawie badań klinicznych: *Nakagawa 1977, TCGSG 1980, Tuncer 2012, Schoenfield 1990, Maher 1990*;
- długość całkowitej terapii UDCA wynoszącą 22 miesiące zaczerpnięto z próby *Fromm 1983*.

Dawkowanie kwasu ursodeoksycholowego ustala lekarz indywidualnie dla każdego pacjenta, jeśli nie zaleci inaczej należy przyjąć dawkowanie zawarte w *ChPL Ursopol 2013*. W przypadku stwierdzenia kamicy żółciowej u dorosłych wskazane jest podawanie preparatu kwasu ursodeoksycholowego w dawce dobowej od 8 do 10 mg/kg masy ciała na dobę. Średnia dawka dobową kwasu ursodeoksycholowego wynosi 9 mg/kg masy ciała.

Średnia masa ciała chorego z kamicą żółciową przyjęta w niniejszej analizie jest średnią z mas ciała z badań *Schoenfield 1999* oraz *Marks 1994*, jako wagi przyjęto liczebności populacji chorych z kamicą żółciową z poszczególnych badań. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące mas ciała chorych z kamicą żółciową z badania *Schoenfield 1999* i *Marks 1994*.

Tabela 56. Średnia masa ciała chorych z kamicą żółciową - *Schoenfield 1999, Marks 1994*

Źródło	Liczebność populacji	Masa ciała [kg]				
		średnia	SD	SE	Dolny	Górny
<i>Schoenfield 1999</i>	600	77,9	15,5	0,6	76,7	79,2
<i>Marks 1994</i>	22	85,4	21,5	4,6	76,4	94,4
<b>Średnia ważona</b>		<b>78,2</b>	-	-	<b>76,7</b>	<b>79,7</b>

Średnia masa ciała chorego z kamicą żółciową oszacowana na podstawie badań klinicznych *Schoenfield 1999* oraz *Marks 1994* jest równa 78,2 kg.

Zgodnie z *ChPL Ursopol 2013* lek należy podawać w przeliczeniu na masę ciała chorego na dobę. Zatem dzienne zużycie UDCA jest iloczynem średniej dobowej dawki leku równej 9 mg/kg m.c. oszacowanej na podstawie *ChPL Ursopol 2013* oraz średniej masy ciała chorego z kamicą żółciową (78,2 kg) obliczonej w oparciu o badania kliniczne *Schoenfield 1999* oraz *Marks 1994*.

Tabela 57. Zużycie dzienne UDCA.

Parametr	Źródło	Wartość
Średnia dawka dobową	<i>ChPL Ursopol 2013</i>	9,0 mg/kg m.c
Średnia masa ciała chorego z kamicą żółciową	<i>Schoenfield 1999, Marks 1994</i>	78,2 kg
<b>Zużycie dzienne UDCA</b>	-	<b>0,704 g/dzień/pacjent</b>

łączna dobową dawką UDCA wynosi 0,704 g na chorego z kamicą żółciową.

Zgodnie z *ChPL Ursopol 2013* leczenie kwasem ursodeoksycholowym jest długotrwałe i zwykle trwa od 6 miesięcy do 2 lat, w zależności od rozmiaru i składu kamieni. Poza tym zaleca się kontynuowanie leczenia przez co najmniej 3 miesiące po radiologicznym lub ultrasonograficznym potwierdzonym rozpuszczeniu kamieni. Na podstawie badań klinicznych: *Nakagawa 1977, TCGSG 1980, Tuncer 2012, Schoenfield 1999 i Maher 1990* oszacowano u jakiego odsetka chorych leczonych UDCA dochodzi do rozpuszczenia kamieni po 6 miesiącach terapii. W poniższej tabeli zostały zaprezentowane dane o skuteczności terapii UDCA w rozpuszczaniu kamieni żółciowych w czasie 6 miesięcznej terapii.

Tabela 58. Skuteczność terapii UDCA w rozpuszczaniu kamieni żółciowych w czasie 6 miesięcznej terapii.

Źródło	Liczba chorych leczonych UDCA	Odsetek chorych u których stwierdzono całkowite rozpuszczenie kamieni
<i>Nakagawa 1977</i>	15	13,3%
<i>TCGSG 1980</i>	29	24,1%
<i>Tuncer 2012</i>	22	40,9%
<i>Schoenfield 1999</i>	296	20,6%
<i>Maher 1990</i>	58	36,2%
<b>Średnia ważona*</b>		<b>23,8%</b>

\* średnia ważona liczbą chorych leczonych UDCA z poszczególnych badań.

Odsetek chorych, u których po 6 miesiącach leczenia stwierdzono całkowite rozpuszczenie kamieni żółciowych wynosi 23,8%. Na podstawie *ChPL Ursopol 2013* przyjęto, że u tych pacjentów terapia UDCA będzie trwała 9 miesięcy: 6 miesięcy leczenia właściwego oraz 3 miesiące terapii już po potwierdzeniu rozpuszczenia kamieni żółciowych. U pozostałych 76,2% chorych konieczne jest przeprowadzenie pełnej terapii UDCA. W prospektywnym badaniu z randomizacją *Fromm 1983* przewidywana maksymalna długość terapii UDCA u chorych z kamicą żółciową jest równa 24 miesiące, co jest zgodne z *ChPL Ursopol 2013*. Jednakże średnia długość leczenia wyniosła 22 miesiące, uznając tę wartość za zbliżoną do warunków rzeczywistych, przyjęto, że średnia długość leczenia kwasem ur-

sodeoksycholowym jest równa 22 miesiące. Dla zachowania przejrzystości analizy okresy leczenia podzielono na kwartały (91,31 dni).

Tabela 59. Długość terapii UDCA wyrażona w dniach.

Populacja	Długość terapii	Odsetek chorych	Długość leczenia w dniach	Liczba kwartałów
Skuteczność UDCA po 6 miesiącach	Terapia 6 miesięczna (+ 3 miesiące)*	23,8%	669,63 dni	7,33 <sup>^</sup>
Chorzy otrzymujący pełną terapię	Terapia 22 miesięczna	76,2%	273,94 dni	3,00

\* u chorych, u których nastąpiło całkowite rozpuszczenie kamienie żółciowych po 6 miesiącach leczenia (patrz: Tabela 58) należy dodatkowo kontynuować leczenie przez okres 3 miesięcy (*ChPL Ursopol 2013*);

<sup>^</sup> w VIII kwartale terapia UDCA trwa 30,44 dni.

Iloczyn dziennego zużycia UDCA na chorego z kamicą żółciową oraz średniej liczby dni w kwartale jest średnią kwartalną dawką UDCA przypadającą na jednego chorego z kamicą żółciową.

Tabela 60. Średnie kwortalne zużycie UDCA na pacjenta z kamicą żółciową.

Populacja	Udział chorych	Kwartał I	Kwartał II	Kwartał III	Kwartał IV	Kwartał V	Kwartał VI	Kwartał VII	Kwartał VIII	Średnia
Skuteczność po 6 miesiącach	23,8%	64,25 g	64,25 g	64,25 g	0,00 g	0,00 g	0,00 g	0,00 g	0,00 g	24,10 g
Pełna terapia	76,2%	64,25 g	64,25 g	64,25 g	64,25 g	64,25 g	64,25 g	64,25 g	21,42 g	58,90 g
<b>Średnia ważona</b>		<b>64,25 g</b>	<b>64,25 g</b>	<b>64,25 g</b>	<b>48,96 g</b>	<b>48,96 g</b>	<b>48,96 g</b>	<b>48,96 g</b>	<b>16,32 g</b>	<b>50,61 g</b>

Średnie zużycie UDCA na pacjenta w kolejnych kwartałach terapii obliczono jako średnią ważoną, jako wagi przyjęto udziały chorych leczonych przez 9 miesięcy (23,8%) oraz 22 miesiące (76,2%). Średnie zużycie UDCA w pierwszych trzech kwartałach terapii w populacji ogólnej wynosi 64,25 gram/pacjenta/kwartał, w kolejnych czterech kwartałach jest na poziomie 48,96 gram/pacjenta/kwartał, natomiast w ostatnim kwartale jest równe 16,32 gram/pacjenta/kwartał. Ostatecznie średnie kwortalne zużycie UDCA na pacjenta wynosi 50,61 g.

W scenariuszu nowym, w którym chorzy z kamicą żółciową otrzymują leczenie UDCA przez pierwsze 3 miesiące co 4 tygodnie, a następnie co 3 miesiące należy u chorych kontrolować parametry czynności wątroby – aktywność aminotransferazy asparaginianowej oraz alaninowej oraz gamma glutamyl transferazy w surowicy krwi. Dodatkowo po 6-10 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy również wykonać badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego. W poniższej tabeli przedstawiono rozkład wizyt ambulatoryjnych związanych z terapią UDCA u chorych z kamicą żółciową (*ChPL Ursopol 2013*).

Tabela 61. Liczba wizyt ambulatoryjnych w czasie terapii UDCA u chorych z kamicą żółciową (scenariusz nowy).

Kwartał I	Kwartał II	Kwartał III	Kwartał IV	Kwartał V	Kwartał VI	Kwartał VII	Kwartał VIII	Średnia
4,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,38

Zgodnie z założeniem scenariusza aktualnego chorzy z kamicą żółciową w chwili obecnej nie są aktywnie leczeni farmakologicznie, ale znajdują się pod opieką lekarską. Czas terapii przyjęty w analizie w scenariuszu aktualnym (dla 100% chorych) i scenariuszu nowym (odpowiedni dla 76,2% chorych) jest taki sam (22 miesiące). Założono, że obecnie chorzy z kamicą żółciową przynajmniej raz na pół roku odbywają wizytę kontrolną w punkcie ambulatoryjnym.

Tabela 62. Liczba wizyt ambulatoryjnych u chorych z kamicą żółciową (scenariusz aktualny).

Kwartał I	Kwartał II	Kwartał III	Kwartał IV	Kwartał V	Kwartał VI	Kwartał VII	Kwartał VIII	Średnia
1,0	0,0	1,0	0,0	1,0	0,0	1,0	0,0	0,50

W scenariuszu aktualnym w ciągu 22 miesięcy na jednego chorego z kamicą żółciową średnio przypada 4 wizyty ambulatoryjne, czyli 0,5 wizyty/pacjenta/kwartał.

### 2.1.10.2. Analiza kosztów

W scenariuszu aktualnym analizy założono, że chorzy z kamicą żółciową nie otrzymują aktywnego leczenia farmakologicznego. Jednakże ze względu na naturalny przebieg choroby na jednego chorego przynajmniej raz na pół roku przypada wizyta ambulatoryjna. Założono, że długość leczenia chorych z kamicą żółciową w scenariuszu aktualnym i nowym są takie same. Zatem w czasie 22 miesięcznego okresu leczenia na jednego chorego przypada 4 wizyty ambulatoryjne. W poniższej tabeli przedstawiono wycenę pojedynczego świadczenia w zakresie ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 82/2013).

Tabela 63. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 82/2013).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5

Wycenę punktu rozliczeniowego w zakresie gastroenterologii, równą 9,05 zł, obliczono w oparciu o dane pochodzących z wybranych ośrodków o różnym poziomie referencyjności z terenu całego kraju (patrz: Tabela 98).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt specjalistycznej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu aktualnym.

Tabela 64. Koszt jednej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu aktualnym (PPP/PPP+P).

Wycena punktowa świadczenia	Średnia cena punktu	Koszt świadczenia
3,5	9,05 zł	31,68 zł

W czasie 22 miesięcy leczenia na jednego chorego przypada 4 wizyty ambulatoryjne, czyli 0,5 wizyty na kwartał. Oznacza to, że średni koszt kwartalny monitorowania chorego z kamicą żółciową w scenariuszu aktualnym wynosi **15,84 zł** (PPP/PPP+P). W scenariuszu aktualnym nie występują koszty związane z leczeniem farmakologicznym.

Zgodnie z założeniami scenariusza nowego produktu leczniczy Ursopol będzie umieszczony w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w kategorii A1 z odpłatnością 30% w populacji dorosłych chorych z kamicą żółciową. W poniższej tabeli przedstawiono proponowane warunki refundacji produktu leczniczego Ursopol.

Tabela 65. Proponowana cena produktu Ursopol w scenariuszu nowym.

Preparat	Cena producenta [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa [zł/DDD]	Poziom odpłatności	Podstawa limitu	Limit [zł]
Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	■	■	■	■	30%	■	■
Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	■	■	■	■	30%	■	■

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny udział poszczególnych opakowań leku Ursopol w sprzedaży według danych IMS dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny.

Tabela 66. Sprzedaż poszczególnych opakowań produktu leczniczego Ursopol w 2014 roku (IMS, dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny).

Rodzaj opakowanie	Udziały
Ursopol 0,15 g x 20 kaps.	19,7%
Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	40,9%
Ursopol 0,3 g x 20 kaps.	0,0%
Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	39,4%

Scenariusz nowy zakłada objęcie refundacją następujących opakowań leku Ursopol:

- Ursopol 0,3 g x 50 kaps.
- Ursopol 0,15 g x 50 kaps.

W związku z tym założono, że aktualne udziały w sprzedaży opakowania Ursopol 0,15 g x 20 kaps. w scenariuszu nowym zostanie przejęty przez rodzaj opakowania, który będzie refundowany, czyli Ursopol 0,15 g x 50 kaps.

W poniższej tabeli zostały przedstawione ceny jednostkowe kwasu ursodeoksycholowego w scenariuszu nowym. Średnie ceny jednostkowe obliczono jako średnią ważoną udziałami w sprzedaży poszczególnych opakowań leku.

Tabela 67. Ceny jednostkowe kwasu ursodeoksycholowego (PPP/PPP+P).

Rodzaj opakowania	Koszt opakowania [zł/opakowanie]	Zawartość opakowania [g/opakowanie]	Udział w sprzedaży	Koszt jednostkowy [zł/g]
<b>PPP</b>				
Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	■	15,0	39,4%	■
Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	■	7,5	60,6%*	■
<b>Koszt jednostkowy ważony udziałem w sprzedaży</b>				■
<b>PPP+P</b>				
Ursopol 0,3 g x 50 kaps.	■	15,0	39,4%	■
Ursopol 0,15 g x 50 kaps.	■	7,5	60,6%*	■
<b>Koszt jednostkowy ważony udziałem w sprzedaży</b>				■

\* suma aktualnych udziałów w sprzedaży opakowań Ursopol 0,15 g x 20 kaps. oraz Ursopol 0,15 g x 50 kaps.

Koszt terapii UDCA na jednego chorego na kwartał jest iloczynem średniego zużycia UDCA w kolejnych kwartałach leczenia (patrz: Tabela 60) oraz kosztu jednostkowego kwasu ursodeoksycholowego.

Tabela 68. Średnie kwartalne koszty UDCA na pacjenta z kamicą żółciową.

Parametr	Kwartał I	Kwartał II	Kwartał III	Kwartał IV	Kwartał V	Kwartał VI	Kwartał VII	Kwartał VIII	Średnia
<b>PPP</b>									
Zużycie UDCA [g/pacjent/kwartał]	64,25g	64,25g	64,25g	48,96	48,96	48,96	48,96	16,32	50,61
Koszt jednostkowy [zł/g]	■								



Parametr	Kwartał I	Kwartał II	Kwartał III	Kwartał IV	Kwartał V	Kwartał VI	Kwartał VII	Kwartał VIII	Średnia
Koszt/kwartał/pacjent [zł]									
<b>PPP+P</b>									
Zużycie UDCA [g/pacjent/kwartał]	64,25g	64,25g	64,25g	48,96	48,96	48,96	48,96	16,32	50,61
Koszt jednostkowy [zł/g]									
Koszt/kwartał/pacjent									

W scenariuszu nowym, w którym chorzy z kamicą żółciową otrzymują leczenie UDCA przez pierwsze 3 miesiące co 4 tygodnie, a następnie co 3 miesiące należy u chorych kontrolować parametry czynności wątroby – aktywność aminotransferazy asparaginianowej oraz alaninowej oraz gamma glutamylotransferazy w surowicy krwi. Świadczenia te rozliczane są w ramach świadczeń specjalistycznych 1-go typu.

Tabela 69. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych – świadczenie specjalistyczne 1-go typu (NFZ 82/2013).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5

Wycenę punktu rozliczeniowego w zakresie gastroenterologii, równą 9,05 zł, obliczono w oparciu o dane pochodzących z wybranych ośrodków o różnym poziomie referencyjności z terenu całego kraju (patrz: Tabela 98).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt specjalistycznej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu nowym.

Tabela 70. Koszt jednej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu nowym – świadczenie specjalistyczne 1-go typu (PPP/PPP+P).

Wycena punktowa świadczenia	Średnia cena punktu	Koszt świadczenia
3,5	9,05 zł	31,68 zł

Dodatkowo po 6-10 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy również wykonać badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego – „rtg jamy brzusznej-przełądowe” jest badaniem wykonywanym w ra-

mach świadczeń specjalistycznych 2-typu. Założono, że badanie to zostanie wykonane w 3 kwartale trwania terapii UDCA.

*Tabela 71. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych – świadczenie specjalistyczne 2-go typu( NFZ 82/2013).*

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0

Wycenę punktu rozliczeniowego w zakresie gastroenterologii, równą 9,05 zł, obliczono w oparciu o dane pochodzących z wybranych ośrodków o różnym poziomie referencyjności z terenu całego kraju (patrz: Tabela 98).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt specjalistycznej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu nowym.

*Tabela 72. Koszt jednej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu nowym – świadczenie specjalistyczne 2-go typu (PPP/PPP+P) .*

Wycena punktowa świadczenia	Średnia cena punktu	Koszt świadczenia
7,0	9,05 zł	63,35 zł

Liczba świadczeń w scenariuszu nowym w kolejnych kwartałach przedstawiono w Tabela 61. W poniższej tabeli przedstawiono kwartalne koszty monitorowania chorego z kamicą żółciową w czasie terapii UDCA.

*Tabela 73. Kwartalne koszty monitorowania chorego w czasie terapii UDCA - scenariusz nowy (PPP/PPP+P).*

Kwartał I	Kwartał II	Kwartał III	Kwartał IV	Kwartał V	Kwartał VI	Kwartał VII	Kwartał VIII	Średnia
126,70 zł	31,68 zł	63,35 zł	31,68 zł	31,68 zł	31,68 zł	31,68 zł	31,68 zł	<b>47,51 zł</b>

Całkowity koszt leczenia chorego z kamicą żółciową w scenariuszu nowym jest sumą kosztu leku oraz kosztu związanego z monitorowaniem leczenia.

Tabela 74. Kwartalne koszty terapii UDCA - scenariusz nowy (PPP/PPP+P).

	Kwartał I	Kwartał II	Kwartał III	Kwartał IV	Kwartał V	Kwartał VI	Kwartał VII	Kwartał VIII	Średnia
<b>PPP</b>									
UDCA [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Monitorowanie [zł]	126,70	31,68	63,35	31,68	31,68	31,68	31,68	31,68	<b>47,51</b>
Łącznie [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
<b>PPP+P</b>									
UDCA [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Monitorowanie [zł]	126,70	31,68	63,35	31,68	31,68	31,68	31,68	31,68	<b>47,51</b>
Łącznie [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Średni kwartalny koszt terapii UDCA z perspektywy płatnika publicznego jest równy ██████, natomiast z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta wynosi ██████.

### 2.1.11. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w kolejnych podrozdziałach, oddzielnie w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym. Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku finansowania produktu leczniczego Ursopol (scenariusz aktualny), z wyszczególnieniem składowej wydatków ponoszonych na produkt Ursopol;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku refundacji produktu leczniczego Ursopol (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Ursopol;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach przy-

szłym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Ursopol.

Wydatki ponoszone na finansowanie poszczególnych kategorii kosztów są iloczynem liczebności populacji docelowej w poszczególnych wariantach analizy oraz średnich kwartalnych kosztów terapii (PPP/PPP+P), odpowiednio dla scenariusza aktualnego oraz scenariusza nowego.

Główny wynik analizy stanowi różnica wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, związana z wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Ursopol w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w kategorii A 1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” we wskazaniu obejmującym leczenia kamicy żółciowej.

#### **2.1.11.1. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia**

W chwili obecnej podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie refunduje leku Ursopol, zatem aktualne wydatki na ten cel wynoszą 0 zł.

#### **2.1.11.2. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet**

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce.

Tabela 75. Zestawienie wartości parametrów analizy wpływu na budżet.

Parametr modelu	Wartość w analizie	
	Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
Średni koszt terapii PPP/PPP+P [zł/pacjent/kwartał]	PPP	■
	PPP+P	■
Liczebność populacji docelowej	Wariant podstawowy	2015 rok: 18 218
		2016 rok: 18 348
	Wariant maksymalny	2015 rok: 19 828
		2016 rok: 20 387
Wariant minimalny	2015 rok: 16 194	
	2016 rok: 16 309	

Powyższa tabela zawiera wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, tj. dla porównania wnioskowanej technologii w ramach analizy wpływu na budżet państwa z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

### 2.1.11.3. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet.

Tabela 76. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p><b>Populacja docelowa</b> (Rozdział 2.1.7)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Ursopol w postaci kapsułek (150 mg, 300 mg), (<i>ChPL Ursopol 2013</i>), wskazanie do stosowania kwasu ursodeoksycholowego brzmi:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.</li> </ul> </li> <li>➤ Oszacowanie liczebności populacji docelowej:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Za pomocą regresji liniowej wyznaczono ogólny trend liczby ludności w Polsce i przeprowadzono ekstrapolację danych (2004-2011) by oszacować liczebność populacji polskiej w najbliższych latach (2013-2016);</li> <li>• Iloczyn średniego odsetka osób z kamicą żółciową w Polsce (13,8%) oraz liczebności Polski (<math>\geq 18</math> r.ż.) w kolejnych latach jest liczbą dorosłych chorych na kamicę żółciową w Polsce;</li> <li>• Częstość występowania kamicy przewodowej u chorych z kamicą pęcherzyka żółciowego wynosi od 5 do 10% (<i>Gąsiorowska 2013</i>);</li> <li>• Średni odsetek chorych z objawową kamicą żółciową obliczony na podstawie dostępnych danych wyniósł 18,48%;</li> <li>• Odsetek chorych, będących kandydatami do farmakologicznej terapii doustnej wynosi około 20-25%(wariant podstawowy: 22,5%; wariant minimalny: 20,0%; wariant maksymalny:25,0%);</li> <li>• Odsetek chorych z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego – 34% (<i>Larsen 2007</i>);</li> <li>• Cholesterolowy typ kamieni żółciowych jest najczęstszy, dotyczy on 75% kamieni (<i>Gąsiorowska 2013, Reshetnyak 2012</i>);</li> <li>• U &lt;20% chorych złogi żółciowe są uwapnione i widoczne na RTG przeglądowym jamy brzusznej, w ten sposób można też uwidoczniać pęcherzyki porcelanowe (<i>Gąsiorowska 2013</i>);</li> <li>• Odsetek chorych z kamieniami żółciowymi o średnicy do 15 mm – 52% (<i>Lirussi 1999</i>);</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Założenie dotyczące refundacji</b> (Rozdział 2.1.3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ W chwili obecnej produkt leczniczy Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) nie jest refundowany ze środków publicznych.</li> <li>➤ Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie produktu leczniczego Ursopol (150 mg, 300 mg) w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w kategorii A 1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.</li> <li>➤ Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Ursopol, będzie realizowane w ramach listy leków refundowanych w populacji dorosłych chorych z kamicą żółciową.</li> <li>➤ Refundacja produktu Ursopol zakłada utworzenie odrębnej grupy limitowej.</li> <li>➤ Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 4) Ustawy refundacyjnej (Ustawa 2011), lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, który nie zakwalifikował się do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3, kwalifikuje się do 30% od-</li> </ul>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p><b>Perspektywa analizy</b> (Rozdział 2.1.4)</p>	<p>płatności. W związku z tym w analizie założono, 30% rodzaj odpłatności w przypadku refundacji kwasu ursodeoksycholowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ W analizie nie przewidziano zastosowania instrumentów dzielenia ryzyka.</li> </ul> <p>Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.</p>
<p><b>Horyzont czasowy</b> (Rozdział 2.1.5)</p> <p><b>Porównywane scenariusze</b> (Rozdział 2.1.6)</p>	<p>W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Ursopol, w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanego umieszczenia go w wykazie leków refundowanych. Założono przy tym, że mogłoby to nastąpić od początku 2015 roku.</p> <p>Scenariusz aktualny odpowiada sytuacji obecnej, w której chorzy z kamicą żółciową nie otrzymują aktywnego leczenia farmakologicznego.</p> <p>Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Ursopol, w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu obejmującym rozpuszczenie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.</p>
<p><b>Ocena kosztów i zużytych zasobów</b> (Rozdział 2.1.10)</p>	<p>W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Zarządzenie Nr NFZ 82/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 82/2013);</li> </ul> <p>W leczeniu obejmującym wszystkie uwzględnione w analizie wskazania można wyróżnić następujące składowe koszty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ koszty UDCA, obliczone m.in. na podstawie danych o zużyciu zasobów z badań klinicznych;</li> <li>➤ koszty monitorowania chorych z kamicą żółciową oraz koszty towarzyszące terapii UDCA.</li> </ul> <p>Poniżej zebrano założenia na podstawie, których oszacowano zużycie kwasu ursodeoksycholowego w czasie trwania terapii oraz obliczono koszty terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ sposób dawkowania UDCA przyjęty w analizie równy 9 mg/kg masy ciała na dobę jest średnią minimalnej (8 mg/kg masy ciała na dobę) i maksymalnej dawki (10 mg/kg masy ciała na dobę) dopuszczalnej w <i>ChPL Ursopol 2013</i>;</li> <li>➤ średnia masa ciała chorego z kamicą żółciową, równa 78,2 kg została obliczona na podstawie badań <i>Schoenfield 1990</i> oraz <i>Marks 1994</i>;</li> <li>➤ dzienne zużycie UDCA przypadające na pacjenta jest iloczynem średniej dawki UDCA wyrażonej w mg na kg masy ciała oraz średniej masy ciała chorego z kamicą żółciową (<i>ChPL Ursopol 2013</i>, <i>Schoenfield 1990</i>);</li> <li>➤ odsetek pacjentów u których odnotowano całkowity zanik kamieni po 6 miesiącach terapii UDCA, równy 23,8% oszacowano na podstawie badań klinicznych: <i>Nakagawa 1977</i>, <i>TCGSG 1980</i>, <i>Tuncer 2012</i>, <i>Schoenfield 1990</i>, <i>Maher 1990</i>;</li> <li>➤ długość całkowitej terapii UDCA wynoszącą 22 miesiące zaczerpnięto z próby <i>Fromm 1983</i>;</li> <li>➤ Założono, że długość leczenia chorych z kamicą żółciową w scenariuszu aktualnym (u 100% chorych) i nowym (u 76,2% chorych) są takie same (22 miesiące);</li> <li>➤ W scenariuszu aktualnym w czasie 22 miesięcznego okresu leczenia na jednego chorego przypada 4 wizyty ambulatoryjne (Specjalistyczna wizyta ambulatoryjna 1-go typu (NFZ 82/2013);</li> <li>➤ Zgodnie z założeniami scenariusza nowego produkt leczniczy Ursopol będzie refundowany w ramach listy leków z odpłatnością 30% w populacji chorych z kamicą żółciową;</li> <li>➤ W czasie terapii UDCA (scenariusz nowy) przez pierwsze 3 miesiące co 4 tygodnie, a następnie co 3 miesiące należy u chorych kontrolować parametry czynności wątroby –</li> </ul>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>aktywność aminotransferazy asparaginianowej oraz alaninowej oraz gamma glutamylotransferazy w surowicy krwi. Świadczenia te rozliczane są w ramach świadczeń specjalistycznych 1-go typu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ W scenariuszu nowym dodatkowo po 6-10 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy również wykonać badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego – „rtg jamy brzusznej-przeglądowe” jest badaniem wykonywanym w ramach świadczeń specjalistycznych 2-typu. Założono, że badanie to zostanie wykonane w 3 kwartałach trwania terapii UDCA.;</li> <li>➤ Aktualne udziały w sprzedaży opakowania Ursopol 0,15 g x 20 kaps. w scenariuszu nowym zostanie przejęty przez rodzaj opakowania, który będzie refundowany, czyli Ursopol 0,15 g x 50 kaps;</li> <li>➤ W scenariuszu nowym średnie ceny jednostkowe obliczono jako średnią ważoną udziałami w sprzedaży poszczególnych opakowań leku;</li> <li>➤ W scenariuszu nowym koszt terapii UDCA na jednego chorego na kwartał jest iloczynem średniego zużycia UDCA w kolejnych kwartałach leczenia (patrz: Tabela 60) oraz kosztu jednostkowego kwasu ursodeoksycholowego;</li> <li>➤ Całkowity koszt leczenia chorego z kamicą żółciową w scenariuszu nowym jest sumą kosztu leku oraz kosztu związanego z monitorowaniem terapii.</li> </ul> <p>Uwzględniono koszt dodatkowego, co najmniej 3 mies. okresu leczenia kwasem ursodeoksycholowym po radiologicznie lub ultrasonograficznie potwierdzonym rozpuszczeniu kamieni. W przypadku chorych wcześniej kończących terapię (po 6 miesiącach) doliczono pełny kwartał terapii, natomiast w przypadku pełnej terapii, gdzie posłużono się średnim czasem trwania leczenia (Fromm 1983), przyjęto, że obejmuje on już ten dodatkowy okres leczenia.</p>

Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 2.1.2).

#### 2.1.11.4. Wariant podstawowy

##### 2.1.11.4.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P).

Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia– wariant podstawowy (PPP+P).

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
<b>Rok 2015</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>32 795 000</b>	<b>1 154 100</b>	<b>+31 640 900</b>	<b>&gt; 200%</b>
Ursopol	██████████	█	██████████	█
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Rok 2016</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>52 148 600</b>	<b>1 162 400</b>	<b>+50 986 200</b>	<b>&gt; 200%</b>
Ursopol	██████████	█	██████████	█

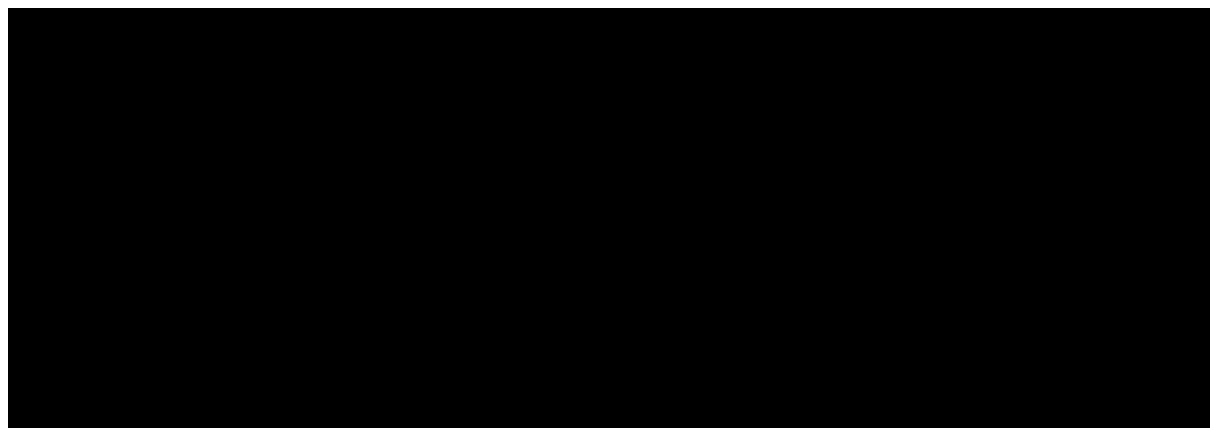
	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P), wydatki ponoszone na leczenie kwasem ursodeoksycholowym, w latach 2015-2016, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie **1,15-1,16 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **32,80-52,15 mln zł** rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Ursopol wyniosą ██████████ w scenariuszu aktualnym, lub ██████████ w scenariuszu nowym. Natomiast pozostałe koszty terapii wyniosą w scenariuszu aktualnym od ██████████, a w scenariuszu nowym od ██████████ do ██████████.

Łączne wydatki z perspektywy PPP+P w latach 2015 i 2016, zwiększą się o, odpowiednio, **31,64 mln zł**, i **50,99 mln zł**. Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, w związku z umieszczeniem leku Ursopol w wykazie leków refundowanych wyniosą w latach 2015 i 2016, odpowiednio, ██████████, i ██████████.

*Wykres 19. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P).*



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2015-2016, w wariantcie podstawowym analizy wynosi od +2741,6% do +4386,3% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

#### 2.1.11.4.2. Perspektywa płatnika publicznego

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem perspektywy j podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).



Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP).

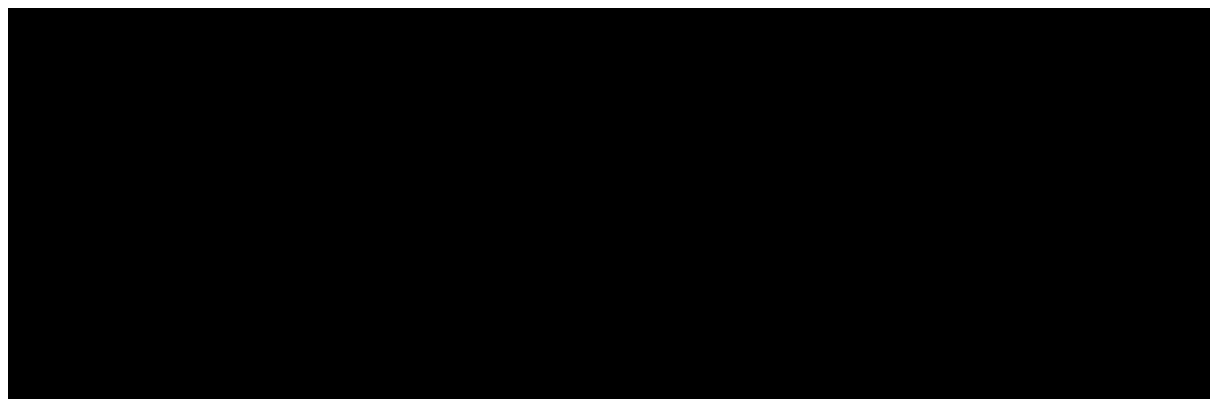
	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
<b>Rok 2015</b>				
<b>RAZEM</b>	<b><u>17 603 700</u></b>	<b><u>1 154 100</u></b>	<b><u>+16 449 600</u></b>	<b><u>&gt; 200%</u></b>
Ursopol	██████████	█	██████████	█
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Rok 2016</b>				
<b>RAZEM</b>	<b><u>27 669 300</u></b>	<b><u>1 162 400</u></b>	<b><u>+26 506 900</u></b>	<b><u>&gt; 200%</u></b>
Ursopol	██████████	█	██████████	█
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████

Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie kwasem ursodeoksycholowym, w latach 2015-2016, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie **1,15-1,16 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **17,60-27,67 mln zł** rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Ursopol wyniosą ██████ w scenariuszu aktualnym, lub ██████████ w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki pozostałe koszty terapii wyniosą w scenariuszu aktualnym od ██████ do ██████████, a w scenariuszu nowym od ██████████ do ██████████.

Łączne wydatki z perspektywy PPP w latach 2015 i 2016, zwiększą się o, odpowiednio, **16,45 mln zł**, i **26,51 mln zł**. Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, w związku z umieszczeniem leku Ursopol w wykazie leków refundowanych wyniosą w latach 2015 i 2016, odpowiednio, ██████████, i ██████████.

Wykres 20. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP).



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016, w wariacie podstawowym analizy wynosi od +1 425,3% do -2280,4% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

### 2.1.11.5. Wariant minimalny

#### 2.1.11.5.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w minimalnym, z uwzględnieniem perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P).

Tabela 79. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP+P).

	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
<b>Rok 2015</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>29 151 100</b>	<b>1 025 900</b>	<b>+28 125 200</b>	<b>&gt; 200%</b>
Ursopol	██████████	█	██████████	█
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Rok 2016</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>46 354 300</b>	<b>1 033 200</b>	<b>+45 321 100</b>	<b>&gt; 200%</b>
Ursopol	██████████	█	██████████	█
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████

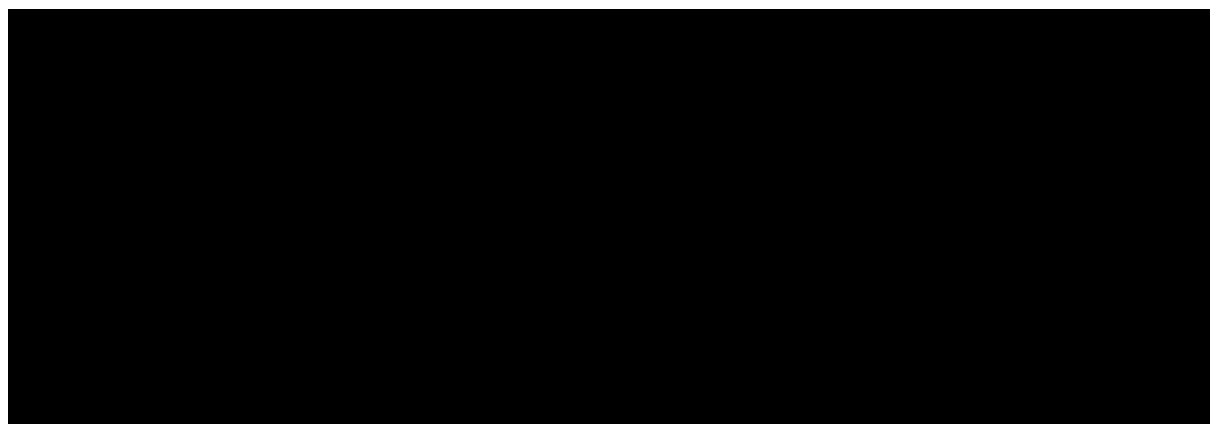
Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P), wydatki ponoszone na leczenie kwasem ursodeoksycholowym, w latach 2015-2016, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie **1,03-1,03 zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **29,15-46,35 mln zł** rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Ursopol wyniosą ██████████ w scenariuszu aktualnym, lub ██████████ w scenariuszu nowym. Natomiast pozostałe koszty terapii wyniosą w scenariuszu aktualnym od ██████████, a w scenariuszu nowym od ██████████ do ██████████.

Łączne wydatki z perspektywy PPP+P w latach 2015 i 2016, zwiększą się o, odpowiednio, **28,13 mln zł**, i **45,32 mln zł**. Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze

środków publicznych i pacjentów, w związku z umieszczeniem leku Ursopol w wykazie leków refundowanych wyniosą w latach 2015 i 2016, odpowiednio, [REDACTED], i [REDACTED].

Wykres 21. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP+P).



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2015-2016, w wariacie minimalnym analizy wynosi od +2741,5% do +4386,5% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

#### 2.1.11.5.2. Perspektywa płatnika publicznego

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariacie minimalnym, z uwzględnieniem perspektywy j podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Tabela 80. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP).

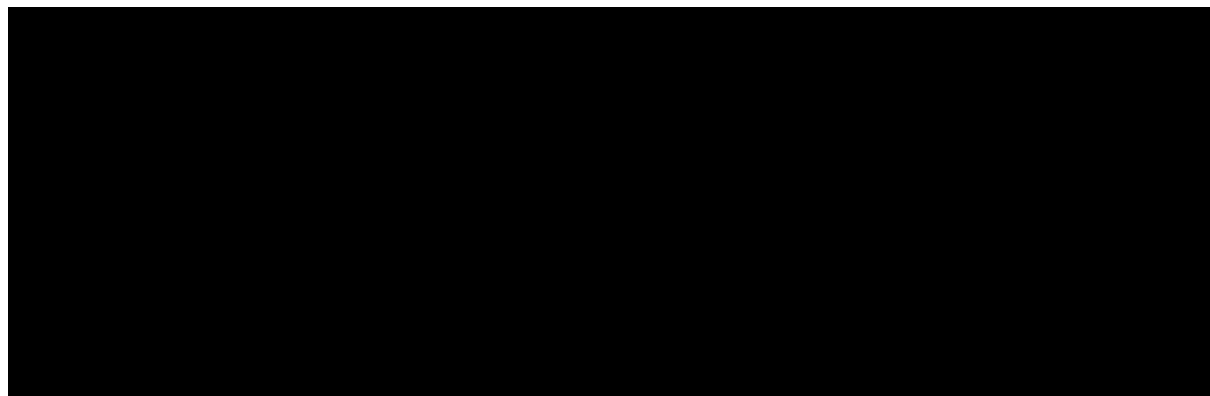
	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
<b>Rok 2015</b>				
<b>RAZEM</b>	<b><u>15 647 800</u></b>	<b><u>1 025 900</u></b>	<b><u>+14 621 900</u></b>	<b><u>&gt; 200%</u></b>
Ursopol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Rok 2016</b>				
<b>RAZEM</b>	<b><u>24 594 900</u></b>	<b><u>1 033 200</u></b>	<b><u>+23 561 700</u></b>	<b><u>&gt; 200%</u></b>
Ursopol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie kwasem ursodeoksycholowym, w latach 2015-2016, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **1,03 mln zł** do **1,03 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **15,65-24,59 mln zł** rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Ursopol wyniosą [REDACTED] w scenariuszu aktualnym, lub [REDACTED] w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na pozostałe koszty terapii wyniosą w scenariuszu aktualnym od [REDACTED] do [REDACTED], a w scenariuszu nowym od [REDACTED] do [REDACTED].

Łączne wydatki z perspektywy PPP w latach 2015 i 2016, zwiększą się o, odpowiednio, **14,62 mln zł**, i **23,56 mln zł**. Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, w związku z umieszczeniem leku Ursopol w wykazie leków refundowanych wyniosą w latach 2015 i 2016, odpowiednio, [REDACTED], i [REDACTED].

*Wykres 22. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny(PPP).*



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016, w wariantcie minimalnym analizy wynosi od +1425,31% do +2280,5% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

#### **2.1.11.6. Wariant maksymalny**

##### **2.1.11.6.1. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów**

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantcie maksymalnym, z uwzględnieniem perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P).

Tabela 81. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP+P).

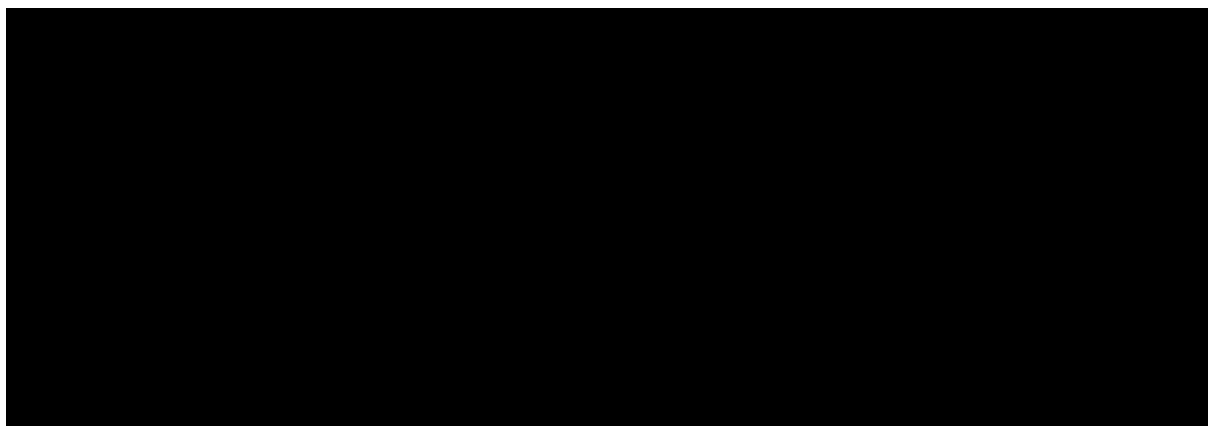
	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
<b>Rok 2015</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>36 438 900</b>	<b>1 282 400</b>	<b>+35 156 500</b>	<b>&gt; 200%</b>
Ursopol	██████████	█	██████████	█
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Rok 2016</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>57 942 900</b>	<b>1 291 500</b>	<b>+56 651 400</b>	<b>&gt; 200%</b>
Ursopol	██████████	█	██████████	█
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████

Szacowane z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P), wydatki ponoszone na leczenie kwasem ursodeoksycholowym, w latach 2015-2016, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **1,28 mln zł** do **1,29 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **36,44-57,94 mln zł** rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Ursopol wyniosą ██████████ w scenariuszu aktualnym, lub ██████████ w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na pozostałe koszty terapii wyniosą w scenariuszu aktualnym od ██████████ do ██████████, a w scenariuszu nowym od ██████████ do ██████████.

Łączne wydatki z perspektywy PPP+P w latach 2015 i 2016, zwiększą się o, odpowiednio, **35,16 mln zł**, i **56,65 mln zł**. Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, w związku z umieszczeniem leku Ursopol w wykazie leków refundowanych wyniosą w latach 2015 i 2016, odpowiednio, ██████████, i ██████████.

Wykres 23. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny(PPP+P).



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016, w wariantcie maksymalnym analizy wynosi od +2741,5% do +4386,5% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

#### 2.1.11.6.2. Perspektywa płatnika publicznego

W tym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w wariantcie maksymalnym, z uwzględnieniem perspektywy j podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny(PPP).

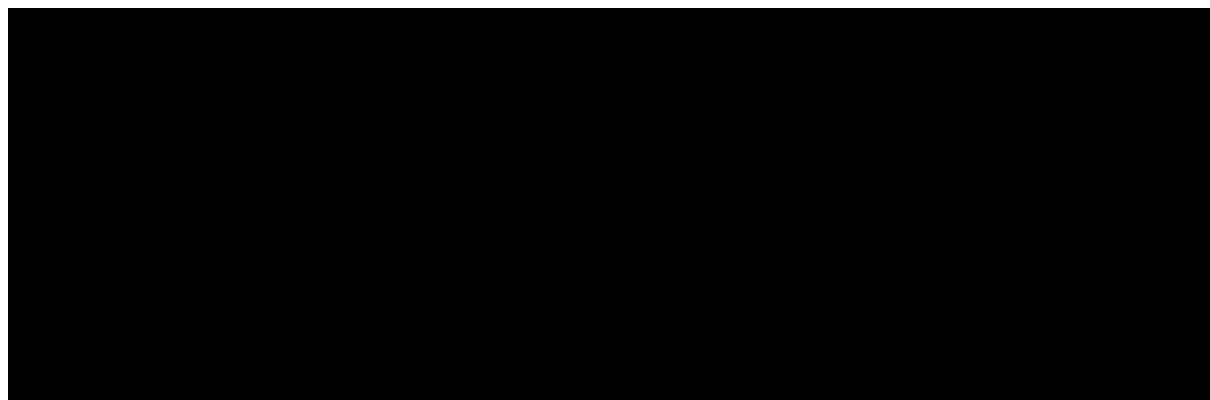
	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Różnica wydatków [zł]	Zmiana wydatków [%]
<b>Rok 2015</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>19 559 700</b>	<b>1 282 400</b>	<b>+18 277 300</b>	<b>&gt; 200%</b>
Ursopol	██████████	█	██████████	█
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Rok 2016</b>				
<b>RAZEM</b>	<b>30 743 700</b>	<b>1 291 500</b>	<b>+29 452 200</b>	<b>&gt; 200%</b>
Ursopol	██████████	█	██████████	█
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████

Szacowane z perspektywy płatnika publicznego (PPP), wydatki ponoszone na leczenie kwasem ursodeoksycholowym, w latach 2015-2016, w scenariuszu aktualnym oszacowano na poziomie od **1,28 mln zł** do **1,29 mln zł** rocznie, natomiast w scenariuszu nowym, na poziomie: **19,56-30,74 mln zł** rocznie.

W analizowanym horyzoncie czasowym wydatki ponoszone tylko na zakup produktu Ursopol wyniosą [REDACTED] w scenariuszu aktualnym, lub [REDACTED] w scenariuszu nowym. Natomiast wydatki na pozostałe koszty terapii wyniosą w scenariuszu aktualnym od [REDACTED] do [REDACTED], a w scenariuszu nowym od [REDACTED] do [REDACTED]

Łączne wydatki z perspektywy PPP w latach 2015 i 2016, zwiększą się o, odpowiednio, **18,28 mln zł**, i **29,45 mln zł**. Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, w związku z umieszczeniem leku Ursopol w wykazie leków refundowanych wyniosą w latach 2015 i 2016, odpowiednio, [REDACTED] i [REDACTED]

*Wykres 24. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP).*



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016, w wariantcie maksymalnym analizy wynosi od +1425,2% do +2280,5% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

## 2.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Lek Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) nie jest obecnie refundowany. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Ursopol, będzie realizowane w ramach listy leków refundowanych (katalog A1) w populacji dorosłych chorych z kamicą żółciową. Proces ten nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

## 2.3. Aspekty etyczne i społeczne

Brak jest dowodów, by finansowanie preparatu Ursopol mogło wpłynąć na koszty lub wyniki dotyczące innych osób.

Decyzja dotycząca zmiany zasad finansowania preparatu Ursopol nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.

Tabela 83. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Ursopol.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Tak
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Tak
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub użytkownika jego zgody;	Nie



Kryterium	Ocena
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

## 2.4. Wnioski końcowe

Celem niniejszej analizy było oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w populacji dorosłych chorych z kamicą żółciową.

Kamica żółciowa jest schorzeniem w przebiegu którego dochodzi do powstawania złożeń w obrębie dróg żółciowych (zarówno wewnątrz, jak i zewnątrzwątrobowych), powodujących utrudnienie odpływu żółci i tym samym wywołujących objawy kolki żółciowej. Z uwagi na częstość występowania, kamica żółciowa stanowi istotny problem zdrowotny, który przez ryzyko swoich powikłań i dotkliwość objawów klinicznych znacząco wpływać może na komfort życia chorych (*Shaffer 2006*).

Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie leku Ursopol (Ursopol 0,3 g x 50 kaps.; Ursopol 0,15 g x 50 kaps.) w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w kategorii A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, finansowanie leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Ursopol, będzie realizowane w ramach listy leków refundowanych w populacji dorosłych chorych z kamicą żółciową. Refundacja produktu Ursopol zakłada utworzenie odrębnej grupy limitowej, gdzie podstawę limitu będzie stanowił Ursopol 0,3 x 50 kaps.. Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 4) Ustawy refundacyjnej (*Ustawa 2011*), lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, który nie zakwalifikował się do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3, kwalifikuje się do 30% odpłatności. W związku z tym w analizie założono, 30% rodzaj odpłatności w przypadku refundacji kwasu ursodeoksycholowego. W analizie nie przewidziano zastosowania instrumentów dzielenia ryzyka.

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Ursopol, w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanego umieszczenia go w wykazie leków refundowanych. Założono przy tym, że mogłoby to nastąpić od początku 2015 roku.

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym (chorzy z kamicą żółciową nie otrzymują leczenia farmakologicznego) i nowym (odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Ursopol).

Populację docelową stanowią chorzy z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się udziałem pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia farmakologicznego (*Jaffe 1993*).

W wariantcie podstawowym analizy liczebność populacji docelowej otrzymującej UDCA w 2015 roku wyniesie 18 218, a w 2016 roku będzie równa 18 348 osób. W wariantcie podstawowym analizy liczebność populacji docelowej otrzymującej UDCA w 2015 i 2016 roku wyniesie odpowiednio 16 194 oraz 16 309 chorych. Natomiast w wariantcie maksymalnym analiza liczba chorych, którzy rzeczywiście otrzymają terapię UDCA w 2015 roku będzie równa 19 828 osób, a w 2016 roku – 20 387 chorych.

Pozytywna decyzja odnośnie zmiany sposobu finansowania ze środków budżetowych produktu leczniczego Ursopol wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego na poziomie 16,45 – 26,51 mln zł rocznie w okresie dwóch lat (2015-2016) przyjętego horyzontu czasowego.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie wnioskowanej technologii do wykazu leków refundowanych nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

# **Analiza racjonalizacyjna**

Rozdział

**III**

### 3.1. Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) we wskazaniu obejmującym rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych u chorych z kamieniami  $\leq 15$  mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.

### 3.2. Metodyka

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Ursopol w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ursopol będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika publicznego, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W niniejszej analizie uwzględniono zapisy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (*MZ 02/04/2012*).

### 3.3. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA

W wykonanej analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane z zakładanym umieszczeniem produktu leczniczego Ursopol w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (scenariusz nowy), w porównaniu z sytuacją braku refundacji leku Ursopol (scenariusz aktualny).

Wyniki inkrementalne analizy podstawowej, w horyzoncie pierwszych dwóch lat kalendarzowych, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy).

Rok refundacji produktu Ursopol	Dodatkowe roczne wydatki płatnika publicznego [zł]
Rok 1 (2015 r.)	+16 449 600
Rok 2 (2016 r.)	+26 506 900

Prognozowany wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu leku Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) ze środków publicznych wynosi odpowiednio 16,45 mln zł i 26,51 mln zł w latach 2015-2016 i jest to kwota, jaką w analizowanym okresie należy wygospodarować rocznie w systemie ochrony zdrowia, aby pokryć wydatki związane z refundacją leku Ursopol nie powodując przy tym konieczności zwiększenia obciążeń budżetu płatnika publicznego.

### 3.4. Proponowane rozwiązania

W celu wygospodarowania środków na refundację produktu leczniczego Ursopol przedstawiono rozwiązania, których realizacja może prowadzić do optymalizacji aktualnych wydatków budżetowych, skupiając się przede wszystkim na preparatach, które wymagają największych nakładów finansowych płatnika publicznego.

Proponowany mechanizm polega:

- objęciu refundacją odpowiedników obecnie refundowanych preparatów referencyjnych (oryginalnych), zawierających substancje czynne: cetuksymab i fumaran tenofowiru dizeoproksylu. Wybór leków jest uzasadniony upłynięciem terminu ochrony patentowej dla preparatów oryginalnych (odpowiednio Erbitux® i Viread®);
- ustaleniu wspólnego limitu finansowania preparatów interferonów alfa w postaci pegylowanej – peginterferonu alfa-2a (Pegasys®) i peginterferonu alfa-2b (PegIntron®).

Kalkulacje wysokości uwolnionych środków, wynikających z wprowadzenia zaproponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

Analizę wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet (lata 2014-2016), biorąc pod uwagę wyniki BIA w wariantach podstawowym.

### 3.4.1. Objęcie refundacją odpowiedników preparatu referencyjnego cetuksymab (Erbitux®)

Produkt leczniczy Erbitux® jest umieszczony w wykazie leków refundowanych w części „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego” (program: B.4. oraz B.52.(MZ 24/06/2014). Produkt Erbitux® na chwilę obecną nie posiada refundowanych odpowiedników. Lek jest bezpłatny dla świadczeniobiorcy, w związku z czym wprowadzenie odpowiedników dla preparatu referencyjnego spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie bez wpływu na wydatki pacjenta. Refundowane preparaty cetuksymabu są objęte oddzielną grupą limitową „1057.0, Cetuximab”.

Przewidywane jest, że utrata ochrony patentowej cetuksymabu (Erbitux®) w Unii Europejskiej nastąpi we wrześniu 2014 roku (Mullard 2012). W związku z tym przewidywane jest pojawienie się preparatów generycznych.

Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych). Analogiczna do omawianej sytuacja miała miejsce w 2013 roku (MZ 26/08/2013), w związku z wprowadzeniem pierwszego odpowiednika dla idarubicyny w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (grupa „1022.0, Idarubicinum”). Po umieszczeniu w wykazie leku generycznego (Idarubicin Teva®), którego cena była niższa o 25% względem ceny preparatu oryginalnego (Zavedos®), limit finansowania dla leku referencyjnego został obniżony do poziomu ceny tańszego odpowiednika, tj. o 25% względem stanu dotychczasowego (MZ 26/08/2013). Analogiczny mechanizm założono w omawianym przypadku wprowadzenia odpowiedników produktu Erbitux®.

W poniższej tabeli przedstawiono limit finansowania produktu Erbitux® w stanie obecnym, tj. braku odpowiedników dla leku referencyjnego cetuksymabu oraz prognozowaną roczną liczbę zrefundowanych opakowań i jednostek substancji czynnej. W dalszych kalkulacjach założono, że roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy, również w przypadku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.

Tabela 85. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatu oryginalnego zawierającego cetuksymab w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników).

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł] *	Wysokość limitu finansowania [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań w 2013 roku	Liczba zrefundowanych jednostek / rok [mg]
Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/m	1 fiol. a 20 ml	853,20	895,86	895,86	12 307,34	1 230 734,45
Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/m	1 fiol. a 100 ml	4 266,00	4 479,30	4 479,30	1 905,45	952 723,90

Limit finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej (1 mg), ważony liczbą zrefundowanych miligramów przypadających na dany preparat w 2013 r., wynosi 8,9586 zł/mg.

W przypadku wprowadzenia tańszych odpowiedników leku Erbitux®, limit finansowania wyniesie zatem  $75\% \times 8,9586 \text{ zł/mg} = 6,71895 \text{ zł/mg}$ .

Kalkulację prognozowanych wydatków płatnika w stanie aktualnym (brak refundowanych odpowiedników leku Erbitux®) oraz proponowanym (po wprowadzeniu refundacji tańszych odpowiedników oryginalnego preparatu cetuksymab) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 86. Prognozowane roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia oraz uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników leku Erbitux® (cetuksymab).

Scenariusz	liczba zrefundowanych jednostek leku [mg/rok]	limit finansowania jednostki leku [zł/mg]	roczne wydatki płatnika [zł]
Stan aktualny (refundacja wyłącznie leku referencyjnego - Erbitux®)	2 183 458	8,95860	19 560 730
Stan po wprowadzeniu refundacji odpowiedników leku referencyjnego		6,71895	14 670 548
<b>uwolnione środki / rok</b>			<b>4 890 183</b>

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktu Erbitux® (cetuksymab) wynosi **4,89 mln zł** rocznie.

### 3.4.2. Objęcie refundacją odpowiedników preparatu referencyjnego fumaranu tenofowiru dizoproksylu (Viread®)

Produkt leczniczy Viread® jest umieszczony w wykazie leków refundowanych w części „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego” (program: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” (MZ 24/06/2014). Produkt Viread® na chwilę obecną nie posiada refundowanych odpowiedników. Lek jest bezpłatny dla świadczeniobiorcy, w związku z czym wprowadzenie odpowiedników dla preparatu referencyjnego spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie bez wpływu na wydatki pacjenta. Refundowane preparaty fumaranu tenofowiru dizoproksy-



lu są objęte oddzielną grupą limitową „1051.0, analogi nukleozydowe/nukleotydowe inne niż lamiwudyna”.

Wskutek wygaśnięcia ochrony patentowej dla leku Viread<sup>®</sup>, zarejestrowano w Polsce pierwsze preparaty generyczne zawierające fumaran tenofowiru dizoproksylu (wg Informatora o lekach MZ, w Polsce dostępne są 2 produkty generyczne leku Viread<sup>®</sup>; nazwa handlowa Tenofovir<sup>®</sup> Zentiva. W związku z powyższym, uznano za realistyczne założenie prawdopodobnego wprowadzenia (do refundacji) nowych preparatów tenofowiru od początku 2015 roku.

Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych). Analogiczna do omawianej sytuacja miała miejsce w 2013 roku (*MZ 26/08/2013*), w związku z wprowadzeniem pierwszego odpowiednika dla idarubicyny w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (grupa „1022.0, Idarubicinum”). Po umieszczeniu w wykazie leku generycznego (Idarubicin Teva<sup>®</sup>), którego cena była niższa o 25% względem ceny preparatu oryginalnego (Zavedos<sup>®</sup>), limit finansowania dla leku referencyjnego został obniżony do poziomu ceny tańszego odpowiednika, tj. o 25% względem stanu dotychczasowego (*MZ 26/08/2013*). Analogiczny mechanizm założono w omawianym przypadku wprowadzenia odpowiedników produktu Viread<sup>®</sup>.

W poniższej tabeli przedstawiono limit finansowania produktu Viread<sup>®</sup> w stanie obecnym, tj. braku odpowiedników dla leku referencyjnego tenofowiru oraz prognozowaną roczną liczbę zrefundowanych opakowań i jednostek substancji czynnej. W dalszych kalkulacjach założono, że roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy, również w przypadku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.

*Tabela 87. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatu oryginalnego zawierającego tenofowir w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników).*

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł] *	Wysokość limitu finansowania [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań w 2013 roku	Liczba zrefundowanych jednostek / rok [mg]
Viread, tabl. powł., 245 mg	30 tabl.	1 587,60	1 666,98	1 666,98	11 396,93	83 767 470,59

Limit finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej (1 mg), ważony liczbą zrefundowanych miligramów przypadających na dany preparat w 2013 r., wynosi 0,22680 zł/mg.

W przypadku wprowadzenia tańszych odpowiedników leku Viread<sup>®</sup>, limit finansowania wyniesie zatem  $75\% \times 0,22680 \text{ zł/mg} = 0,17010 \text{ zł/mg}$ .

Kalkulację prognozowanych wydatków płatnika w stanie aktualnym (brak refundowanych odpowiedników leku Viread<sup>®</sup>) oraz proponowanym (po wprowadzeniu refundacji tańszych odpowiedników oryginalnego preparatu tenofowiru) przedstawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 88. Prognozowane roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia oraz uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników leku Viread<sup>®</sup> (tenofowir).*

Scenariusz	liczba zrefundowanych jednostek leku [mg/rok]	limit finansowania jednostki leku [zł/mg]	roczne wydatki płatnika [zł]
Stan aktualny (refundacja wyłącznie leku referencyjnego - Viread <sup>®</sup> )	83 767 470,59	0,22680	18 998 462
Stan po wprowadzeniu refundacji odpowiedników leku referencyjnego		0,17010	14 248 847
<b>uwolnione środki / rok</b>			<b>4 749 616</b>

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktu Viread<sup>®</sup> (fumaran tenofowiru dizoproksylu) wynosi **4,7 mln zł** rocznie.

### 3.4.3. Ustalenie wspólnej grupy limitowej peginterferonów alfa (2a i ab)

Proponowane rozwiązanie, którego realizacja prowadziłaby do uwolnienia środków budżetowych w wysokości pokrywającej część wydatków płatnika na finansowanie kwasu ursodeoksycholowego (preparat Ursopol) polega na ustaleniu wspólnego limitu finansowania (w przeliczeniu na najczęściej stosowaną dawkę) preparatów interferonów alfa w postaci pegylowanej – peginterferonu alfa-2a (Pegasys<sup>®</sup>) i peginterferonu alfa-2b (PegIntron<sup>®</sup>), finansowanych obecnie w ramach programów leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (oraz leczenia przewlekłego WZW B w przypadku peginterferonu alfa-2a), na poziomie ceny tańszego leku (peginterferonu alfa-2b).

Uzasadnienie dla proponowanego rozwiązania stanowi zbliżona skuteczność kliniczna obu leków we wskazaniu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, wykazana m.in. w największym badaniu z randomizacją IDEAL (McHutchinson 2009) bezpośrednio porównującym peginterferon alfa-2a i peginterferon alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną) w populacji zakażonych HCV (genotyp 1). W ślad za dowodami wskazującymi na brak istotnych różnic w skuteczności obu leków, zarówno

polskie rekomendacje leczenia przewlekłego WZW typu C (*Halota 2011*) jak i kryteria leczenia w ramach dotychczas realizowanego terapeutycznego programu zdrowotnego (*NFZ 24/2012*) nie preferują zastosowania konkretnego rodzaju peginterferonu, pozostawiając wybór leku decyzji lekarzy prowadzących leczenie.

W przypadku WZW typu B, tylko peginterferon alfa-2a ma obecnie zarejestrowane takie wskazanie, jednakże w oparciu o wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Badań Chorób Wątroby (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), można założyć, że peginterferon alfa-2a i peginterferon alfa-2b w leczeniu WZW typu B również wykazują podobną skuteczność<sup>1</sup>.

Zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych zawierających pegylowane postaci interferonu alfa (*ChPL Pegasys*, *ChPL PegIntron*) oraz schematami dawkowania leków określonymi w opisach programów lekowych „Leczenie przewlekłego WZW typu B” oraz „Leczenie przewlekłego WZW typu C” (*NFZ 27/2012*), standardowe dawkowanie interferonu pegylowanego alfa-2a wynosi 180  $\mu\text{g}$  raz w tygodniu. Zalecana dawka pegylowanego interferonu alfa-2b u dorosłych leczonych na przewlekłe WZW typu C wynosi 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  masy ciała/tydzień, przy czym moc wstrzykiwaczy lub fiolek stosowanych w zależności od kategorii masy ciała przedstawia poniższa tabela.

Tabela 89. Dawkowanie peginterferonu alfa-2b w zależności od masy ciała chorego.

Masa ciała [kg]	Tygodniowa dawka pegIFN $\alpha$ -2b (ChPL PegIntron)
<40	50 $\mu\text{g}$
40-50	64 $\mu\text{g}$
51-64	80 $\mu\text{g}$
65-75	100 $\mu\text{g}$
<b>76-85</b>	<b>120 <math>\mu\text{g}</math></b>
>85	150 $\mu\text{g}$

W kalkulacjach niniejszej analizy założono, że najczęściej stosowana dawka pegylowanego interferonu alfa-2b wynosi 120  $\mu\text{g}$  /tydzień. Zgodnie z przedstawionym w tabeli schematem dawkowania zależnym od masy ciała, przyjęta dawka odpowiada terapii chorego o masie ciała 76-85 kg. Założenie średniej dawki leku PegIntron równej 120  $\mu\text{g}$  jest zgodne z kalkulacją kosztów terapii peginterfero-

<sup>1</sup> Anna S. F. Lok, Brian J. McMahon. AASLD Practice Guideline Update. Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatology*, September 2009.

nem alfa-2b w ramach rekomendacji NICE dotyczącej zasadności stosowania peginterferonów alfa i rybawiryny w terapii przewlekłego WZW typu C w warunkach brytyjskich (NICE TA200).

W poniższej tabeli przedstawiono ceny refundowanych produktów leczniczych zawierających pegylowane postaci interferonu alfa, zgodnie z najnowszym „Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.: B. Leki dostępne w ramach programu lekowego” (MZ 23/04/2014).

Tabela 90. Ceny preparatów interferonów pegylowanych alfa-2a i alfa-2b, dostępnych w ramach programu lekowego.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Cena dla płatnika / $\mu\text{g}$ [zł]
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 mcg/0,5ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	405,00	425,25	425,25	4,7250
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	664,99	698,24	698,24	5,1721
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	810,00	850,50	850,50	4,7250
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	664,99	698,24	698,24	5,1721
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	810,00	850,50	850,50	4,7250
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5ml	1 zest. (1 wstrz.+1 igła+ 2 waciki)	297,00	311,85	311,85	6,2370
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5ml	1 zest.	712,80	748,44	748,44	6,2370
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5ml	1 zest.	475,20	498,96	498,96	6,2370
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5ml	1 zest.	891,00	935,55	935,55	6,2370
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5ml	1 zest.	594,00	623,70	623,70	6,2370

Kalkulację kosztów leczenia interferonami pegylowanymi przy użyciu najczęściej stosowanych dawek w przeliczeniu na okres tygodniowy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 91. Kalkulacja kosztu tygodniowej terapii z zastosowaniem standardowych dawek interferonów pegylowanych alfa-2a i alfa-2b.

	Peginterferon alfa-2a (Pegasys®)	Peginterferon alfa-2b (PegIntron®)
Dawkowanie	180 $\mu$ g / tydzień	120 $\mu$ g / tydzień
Koszt jednostki leki [ $\mu$ g/zł]	4,7829 *	6,2370
Koszt tygodniowej terapii	$180 \mu\text{g} \times 4,7829 \text{ zł}/\mu\text{g} = 860,92 \text{ zł}$	$120 \mu\text{g} \times 6,2370 \text{ zł}/\mu\text{g} = 748,44 \text{ zł}$

\* średnia ważona liczbą zrefundowanych mcg poszczególnych preparatów w 2013 r. – zob. Tabela 92 (Komunikat DGL 26/03/2014).

Koszt tygodniowej terapii peginterferonami alfa zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych (MZ 24/06/2014) wynosi 860,92 zł w przypadku zastosowania interferonu pegylowanego alfa-2a oraz 748,44 zł dla peginterferonu alfa-2b.

Roczne zużycie interferonów w przeliczeniu na standardowe dawki tygodniowe (odpowiednio 180 i 120  $\mu$ g) wyznaczono w oparciu o liczbę zrefundowanych opakowań poszczególnych preparatów w 2013 r. (zob. Tabela 92; Komunikat DGL 26/03/2014), ekstrapolowaną na okres roczny.

Tabela 92. Liczba zrefundowanych opakowań preparatów interferonów pegylowanych alfa w ramach programów leczenia przewlekłego WZW B i przewlekłego WZW C (Komunikat DGL 26/03/2014).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań (2013 rok)
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 mcg/0,5ml	0,00
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 mcg/0,5 ml	12204,61
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 mcg/0,5 ml	66517,49
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 mcg/ml	8163,87
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 mcg/ml	36230,23
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,05 mg/0,5ml	1891,80
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,12 mg/0,5ml	7645,27
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,08 mg/0,5ml	10960,85
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,15 mg/0,5ml	4796,91
Peginterferonum alfa-2b	PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 0,1 mg/0,5ml	9020,41

Tabela 93. Roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia oraz zużycie preparatów interferonów pegyloowanych alfa w ramach programów leczenia przewlekłego WZW B i przewlekłego WZW C.

Substancja czynna	Roczne zużycie [w przeliczeniu na dawki tygodniowe] *
Peginterferonum alfa-2a	118 024
Peginterferonum alfa-2b	83 599
łącznie	201 623

\* przy założeniu dawek 180  $\mu$ g (alfa-2a) i 120  $\mu$ g (alfa-2b).

Zakładając, że zużycie preparatów pegyloowanych interferonów alfa-2a i alfa-2b w najbliższych latach utrzyma się na poziomie z ostatniego roku kalendarzowego (2013 r.), w przypadku zrównania kosztów interferonów pegyloowanych do poziomu kosztów tańszej terapii (peginterferon alfa-2b), koszt tygodniowej dawki preparatu Pegasys® (180  $\mu$ g) obniży się z 860,92 zł do 748,44 zł, tj. o 13% w stosunku do stanu obecnego. Oznacza to, że całkowite wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia ponoszone na finansowanie interferonu pegylowanego alfa-2a w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych (lekowych) ulegną zmniejszeniu proporcjonalnie o 13%, przy utrzymaniu wydatków na peginterferon alfa-2b na dotychczasowym poziomie. Biorąc pod uwagę aktualną strukturę wydatków płatnika w podziale na poszczególne rodzaje peginterferonów, zrównanie kosztów obu interferonów do poziomu tańszej terapii spowoduje uwolnienie środków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w wysokości 13,3 mln zł rocznie.

Tabela 94. Kalkulacja wysokości uwolnionych środków budżetowych w przypadku zrównania kosztów terapii peginterferonami alfa-2a i alfa-2b w programach leczenia przewlekłego WZW B i WZW C.

Substancja czynna	Roczne zużycie [w przeliczeniu na dawki tygodniowe]	Roczne wydatki na peginterferony alfa w stanie obecnym	Roczne wydatki na peginterferony alfa w stanie ustalenia wspólnej wyceny peginterferonów alfa na poziomie tańszego leku	Wysokość uwolnionych środków z budżetu NFZ w wyniku realizacji proponowanego rozwiązania
Peginterferonum alfa-2a	118 024	101 609 031	88 333 949	<b>13 275 082</b>
Peginterferonum alfa-2b	83 599	62 569 020	62 569 020	0
łącznie	201 623	164 178 051	150 902 969	<b>13 275 082</b>

Należy zwrócić uwagę, że alternatywnie zakładając w kalkulacjach niższą masę ciała „standardowego chorego” na poziomie 70 kg (np. Simon 2006), średni koszt peginterferonu alfa-2a byłby jeszcze niższy i w konsekwencji zrównanie kosztów obu peginterferonów alfa do poziomu tańszej terapii wygenerowałoby wyższe oszczędności w stosunku do założenia podstawowego. W związku z powyższym

przyjęte założenie odnośnie średniej dawki leku PegIntron® można uznać za konserwatywne z punktu widzenia oszacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych.

Zakładając, że zużycie pegyloowanych interferonów w ramach programów lekowych utrzyma się na dotychczasowym poziomie, możliwe oszczędności wynikające z optymalizacji kosztów pegylowanego interferonu alfa-2a będą stałe w przyjętym horyzoncie czasowym analizy i wyniosą ok. **13,3 mln zł rocznie**.

#### 3.4.4. Zestawienie zbiorcze

Zestawienie proponowanych mechanizmów racjonalizacyjnych, wraz z kalkulacją łącznej prognozy uwolnionych środków, zamieszczono w poniższej tabeli.

*Tabela 95. Kalkulacja zbiorcza środków uwolnionych z budżetu NFZ w wyniku realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych.*

l.p.	Uwolnione środki w ciągu roku, wynikające z:	Rok	
		2015	2016
1	Wprowadzenie refundacji odpowiedników referencyjnego preparatu cetuksymab	4 890 183	4 890 183
2	Wprowadzenie refundacji odpowiedników referencyjnego preparatu tenofowiru	4 749 616	4 749 616
3	Ustalenie wspólnego kosztu peginterferonów alfa	13 275 082	13 275 082
<b>łącznie</b>		<b>22 914 880</b>	<b>22 914 880</b>

Szacowana łączna wysokość środków uwolnionych w wyniku zastosowanych rozwiązań wynosi kolejno **22,91 mln zł** i **22,91 mln zł** w latach 2015 i 2016.

#### 3.5. Bilans wydatków płatnika

Zestawienie prognozowanych dodatkowych wydatków płatnika wynikających z refundacji preparatów Ursopol oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych wynikających z wprowadzenia proponowanych mechanizmów racjonalizacyjnych, zamieszczono w poniższej tabeli.

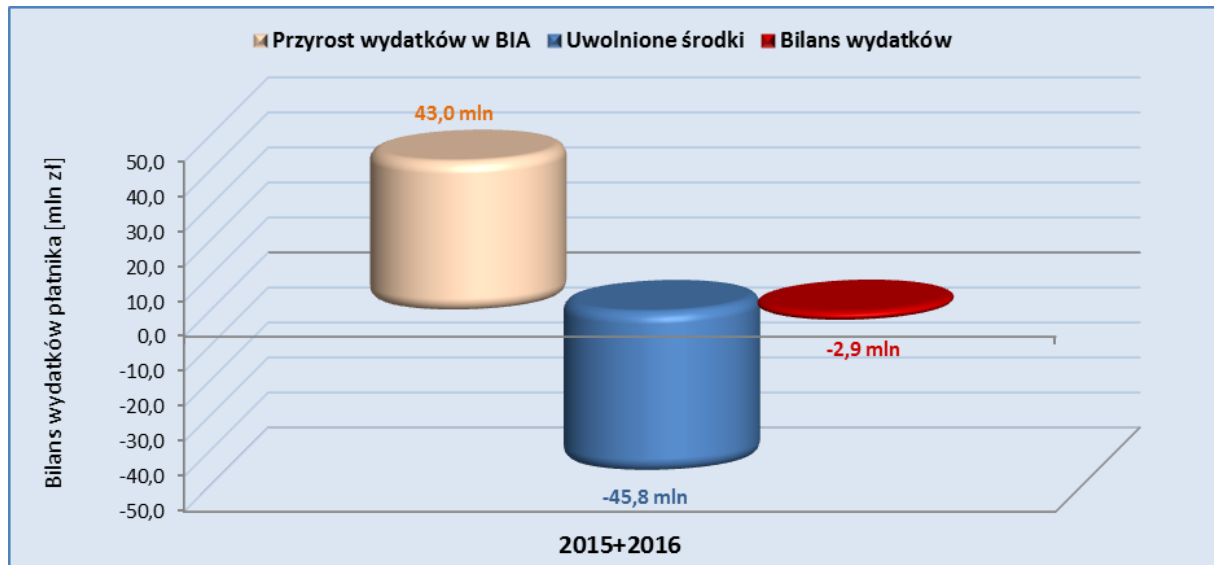
*Tabela 96. Bilans wydatków płatnika.*

Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]	Oszczędności [zł]	Bilans wydatków [zł]
Rok 1 (2015 r.)	+16 449 600	-22 914 880	-6 465 280
Rok 2 (2016 r.)	+26 506 900	-22 914 880	+3 592 020
<b>Rok 1 i 2 (2015 r., 2016 r.)</b>	<b>+42 956 500</b>	<b>-45 829 760</b>	<b>-2 873 260</b>



Uzyskane wyniki zaprezentowano dodatkowo w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 25. Bilans wydatków płatnika publicznego.



Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, równoległe z refundowaniem produktu Ursopol pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie (2015 i 2016 rok) wydatki płatnika publicznego na refundację Ursopol o 2,9 mln zł.

### 3.6. Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wykazała dodatkowe koszty dla płatnika publicznego, związane z podjęciem refundacji produktu leczniczego Ursopol w ramach wykazu leków refundowanych:

- 16,44 mln zł w 1. roku refundacji,
- 26,50 mln zł w 2. roku refundacji,

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, iż poprzez wdrożenie zaproponowanych rozwiązań można uwolnić środki finansowe płatnika publicznego w wysokości 22,91 mln zł rocznie. Uwolnione środki publiczne przewyższają oszacowane w analizie wpływu na budżet wydatki płatnika publicznego na refundację Ursopol o 2,9 mln zł w analizowanym horyzoncie czasowym (2015 i 2016 rok).

Proponowane w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania są zasadne i stosunkowo łatwe do wprowadzenia jako niewymagające istotnych zmian w przepisach prawa.

Obliczenia związane z proponowanym rozwiązaniem racjonalizacyjnym uwzględniają najbardziej aktualne – na chwilę przeprowadzania analizy – informacje dotyczące zużycia analizowanych leków i ich



kosztów, dostępne na podstawie publikowanych materiałów Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministerstwa Zdrowia.

Przeprowadzona w ramach niniejszego opracowania analiza racjonalizacyjna wykazała, że proponowane rozwiązania pozwolą na uwolnienie środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet dla produktu Ursopol.

## 4. Piśmiennictwo

- Aestimo 2014** [redacted] Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) w rozpuszczaniu kamieni żółciowych u chorych z kamieniami  $\leq 15$  mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego. Analiza problem decyzyjnego i analiza efektywności klinicznej. Aestimo, Kraków 2014.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Behari 2012** Behari A, Kapoor VK. Asymptomatic Gallstones (AsGS) - To Treat or Not to? Indian J Surg. 2012;74(1):4-12.
- ChPL Pegasys** Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 19.12.2011 (data ostatniej aktualizacji).
- ChPL PegIntron** PegIntron, 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 15.12.2011 (data ostatniej aktualizacji).
- ChPL Ursopol 2013** Ursopol. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 11 marca 2013 r. Dokument udostępniony przez Zleceniodawcę.
- Cook 1994** Cook J, Richardson J, Street A. A cost utility analysis of treatment options for gallstone disease: methodological issues and results. Health Econ 1994; 3(3):157-168
- Cucchiario 1990** Cucchiario G, Rossitch JC, Bowie J, Branum GD, Niotis MT, Watters CR et al (1990) Clinical significance of ultrasonographically detected coincidental gallstones. Dig Dis Sci 35:417-421
- DNBSL (Schoenfield 1990)** Schoenfield LJ, Berci G, Carnovale RL, Casarella W, Caslowitz P, Chumley D, Davis RC, Gillenwater JY, Johnson AC, Jones RS, et al. The effect of ursodiol on the efficacy and safety of extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallstones. The Dornier National Biliary Lithotripsy Study. N Engl J Med 1990; 323(18):1239-1245.
- Friedman 1989** Friedman GD, Raviola CA, Fireman B (1989) Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. J Clin Epidemiol 42 (2):127-136
- Fromm 1983** Fromm H, Roat JW, Gonzalez V, Sarva RP, Farivar S. Comparative efficacy and side effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids in dissolving gallstones. A double-blind controlled study. Gastroenterology. 1983; 85(6):1257-1264.
- Gąsiorowska 2013** Gąsiorowska A. Kamica żółciowa i zapalenie dróg żółciowych. W: Gajewski P. (red) Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013: 1020-1027.
- Golicki 2010** Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Samoocena stanu zdrowia w Polsce – wyniki polskiego badania ewaluacyjnego kwestionariusza EQ-5D. Pol Arch Med Wewn. 2010; 120 (7-8).

- Gracie 1982** Gracie WA, Ransohoff DF (1982) The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med* 307 (13):798–800
- Haldestam 2004** Haldestam I, Enell EL, Kullman E, Borch K (2004) Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *Br J Surg* 91(6):734–738
- Halota 2011** Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczyk J, Cianciara J, Pawłowska M, Simon K, Małkowski P. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, 2011 rok. *Zakażenia* 2011, 12(6).
- Hsu 2013** Hsu C-T, Liao Y, Liu J-H, Tung T-H. The clinical investigation of disparity of utility values associated with gallstone disease: a pilot study. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:216957.
- Jaffe 1993** Jaffe PE. Gallstones. Who are good candidates for nonsurgical treatment? *Postgrad Med.* 1993;94(6):45-52; 57.
- Kalina 1992** Kalina Z, Szwed Z, Wanat-Wiśniewska M, Waleczek J, Hausner L, Tokarz D. Epidemiology of cholelithiasis among professionally active persons in the Katowice province. *Wiad Lek.* 1992;45(7-8):251-254.
- Komunikat DGL 26/03/2014** Komunikat z dnia 26 marca 2014 roku o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od grudnia do stycznia 2013 r.
- Kozicki 2012** Kozicki I. Chirurgia dróg żółciowych - postępy 2011. *Medycyna Praktyczna Chirurgia* 2012/02.
- Lirussi 1999** Lirussi F, Nassuato G, Passera D, Toso S, Zalunardo B, Monica F, Virgilio C, Frasson F, Okolicsanyi L. Gallstone disease in an elderly population: the Silea study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(5):485-491.
- Maher 1990** Maher JW, Summers RW, Dean TR, Swift J, Heitshusen D, Quinn G. Early results of combined electrohydraulic shock-wave lithotripsy and oral litholytic therapy of gallbladder stones at the University of Iowa. *SURGERY.* 1990;108(4):648-654.
- Marks 1994** Marks JW, Stein T, Schoenfield LJ. Natural history and treatment with ursodiol of gallstones formed during rapid loss of weight in man. *Dig Dis Sci.* 1994;39(9):1981-1984.
- McHutchison 2009** McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. peg-interferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361(6):580-593.
- McSherry 1985** McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, Lahman E, Virshup M (1985) The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg* 202:59–63

- Mullard 2012** Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? *Nature Reviews Drug Discovery* 2012; 11, 426-428.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 24/06/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.
- MZ 26/08/2013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013: Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.
- Nakagawa 1977** Nakagawa S, Makino I, Ishizaki T, Dohi I. Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid. *Lancet*. 1977;2 (8034):367-369.
- NFZ 4/2014** Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- NFZ 82/2013** Zarządzenie Nr NFZ 82/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NICE TA200** Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C (part review of technology appraisal guidance 75 and 106). NICE technology appraisal guidance 200. September 2010.
- Pachmann 2013** Pachmann C, Groger G, Rosien U. Kamica żółciowa W: Layer P, Rosien U. *Gastroenterologia praktyczna Tom 2*. Wyd. Urban & Partner, 2013
- Reshetnyak 2012** Reshetnyak VI. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World J Hepatol*. 27 2012;4(2):18-34.
- Shaffer 2006** Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2006;20(6):981-96.
- Simon 2006** Simon K, Gładysz A, Rotter K, Rymer W, Smoliński P, Ingłot M, Władysiuk-Blicharz M. Cost effectiveness of replacing recombinated interferon  $\alpha$ -2b with its pegylated form in combination with ribavirin for the therapy of chronic HCV infection in Poland. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15(3):453-62.
- TCGSG 1980** Anonymous. Efficacy and indications of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones A multicenter double-blind trial Tokyo Cooperative Gallstone Study Group. *Gastroenterology*. 1980;78(1900-01-02):542-548.
- Tomecki 1995** Tomecki R, Dzieniszewski J, Gerke W, Kalina Z, Marlicz K, Maliszewska E, Mandat A, Szwed Z, Tarnowska M, Butruk E. Cholecystolithiasis in the urban population of Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 1995;94(3):243-249.

**Tuncer 2012**

Tuncer I, Harman M, Colak Y, Arslan I, Turkdogan MK. Effect of ursodeoxycholic acid alone and ursodeoxycholic acid plus domperidone on radiolucent gallstones and gallbladder contractility in humans. 2012, Article ID 159438, doi:10.1155/2012/159438

**Ustawa 2011**

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

**Wada 1993**

Wada K, Imamura T (1993) Natural course of asymptomatic gallstone disease. Nippon Rinsho 51(7):1737–1743

**Weinstein 1990**

Weinstein MC, Coley CM, Richter JM. Medical management of gallstones: a cost-effectiveness analysis. J Gen Intern Med. 1990;5(4):277-284.

# Załączniki

Rozdział

V

## 5.1. Użyteczności dla populacji ogólnej

Tabela 97. Wartości użyteczności w populacji ogólnej (na podstawie Golicki 2010)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
40	0,835	0,818
41	0,835	0,818
42	0,835	0,818
43	0,835	0,818
44	0,835	0,818
45	0,779	0,805
46	0,779	0,805
47	0,779	0,805
48	0,779	0,805
49	0,779	0,805
50	0,779	0,805
51	0,779	0,805
52	0,779	0,805
53	0,779	0,805
54	0,779	0,805
55	0,775	0,785
56	0,775	0,785
57	0,775	0,785
58	0,775	0,785
59	0,775	0,785
60	0,775	0,785
61	0,775	0,785
62	0,775	0,785
63	0,775	0,785
64	0,775	0,785
65	0,668	0,716
66	0,668	0,716

67	0,668	0,716
68	0,668	0,716
69	0,668	0,716
70	0,668	0,716
71	0,668	0,716
72	0,668	0,716
73	0,668	0,716
74	0,668	0,716
75	0,668	0,716
76	0,668	0,716
77	0,668	0,716
78	0,668	0,716
79	0,668	0,716
80	0,668	0,716
81	0,668	0,716
82	0,668	0,716
83	0,668	0,716
84	0,668	0,716
85	0,668	0,716
86	0,668	0,716
87	0,668	0,716
88	0,668	0,716
89	0,668	0,716
90	0,668	0,716
91	0,668	0,716
92	0,668	0,716
93	0,668	0,716
94	0,668	0,716
95	0,668	0,716
96	0,668	0,716



97	0,668	0,716
98	0,668	0,716
99	0,668	0,716
100	0,668	0,716

## 5.2. Wycena punktu rozliczeniowego w zakresie gastroenterologii

Tabela 98. Wycena punktu rozliczeniowego w zakresie gastroenterologii.

Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena punktu [zł]
Centrum Medyczne "Endo-Med" we Wrocławiu	8,40
Centrum Onkologii Im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	8,80
Centrum Medyczne Luxmed w Lublinie	8,70
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki W Gorzowie Wlkp. Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością w Gorzowie Wielkopolskim	9,80
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ars Medica w Kutnie	9,00
Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne w Krakowie	9,30
Ośrodek Medyczny Petra w Warszawie	9,50
Publiczny Samodzielny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu	9,10
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Zig-Med.	8,50
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	9,50
Szpital Pucki Sp. Z O.O.	8,65
Zespół Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych w Katowicach	9,50
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Endogast" w Kielcach	9,00
Pro-Medica W Ełku Spółka Z Ograniczoną Odpowiedzialnością w Ełku	9,00
1 Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Słupcy	9,20
Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie	8,77
Średnia	<b>9,05</b>

### 5.3. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[Redacted]	analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system – metodyka, obliczenia, ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system – metodyka, obliczenia, ocena jakości raportu
[Redacted]	przegląd badań dotyczących epidemiologii i przegląd badań ekonomicznych, analiza kosztów, analiza ekonomiczna – obliczenia, opis wyników

## 5.4. Spis tabel

Tabela 1. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych.	20
Tabela 2. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity lub częściowy zanik kamieni żółciowych; podgrupa chorych wyjściowo z kamieniami o średnicy $\leq 15$ mm.	22
Tabela 3. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity zanik kamieni żółciowych.	22
Tabela 4. Liczba i odsetek chorych uzyskujących całkowity zanik kamieni żółciowych; podgrupa chorych wyjściowo z kamieniami o średnicy $\leq 10$ mm i $\leq 15$ mm.	25
Tabela 5. Liczba i odsetek chorych uzyskujących częściowy zanik kamieni żółciowych.	26
Tabela 6. Liczba i odsetek chorych uzyskujących częściowy zanik kamieni żółciowych; podgrupa chorych wyjściowo z kamieniami o średnicy $\leq 15$ mm.	27
Tabela 7. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w podziale na wiek i płeć w populacji Polski wg tablic trwania życia GUS z 2012 roku.	33
Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z kamicą żółciową - Pubmed.	36
Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z kamicą żółciową - Embase.	36
Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z kamicą żółciową – CEA Registry.	36
Tabela 11. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych publikacjach dla kamicy żółciowej.	38
Tabela 12. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych ( NFZ 82/2013).	40
Tabela 13. Koszt jednej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu aktualnym (PPP/PPP+P)	41
Tabela 14. Proponowana cena produktu Ursopol w scenariuszu nowym.	41
Tabela 15. Sprzedaż poszczególnych opakowań produktu leczniczego Ursopol w 2014 roku (IMS, dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny).	41
Tabela 16. Ceny jednostkowe kwasu ursodeoksycholowego (PPP/PPP+P).	42
Tabela 17. Średnie kwartalne koszty UDCA na pacjenta z kamicą żółciową.	43
Tabela 18. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych – świadczenie specjalistyczne 1-go typu( NFZ 82/2013).	43
Tabela 19. Koszt jednej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu nowym – świadczenie specjalistyczne 1-go typu (PPP/PPP+P)	44
Tabela 20. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych – świadczenie specjalistyczne 2-go typu( NFZ 82/2013).	44
Tabela 21. Koszt jednej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu nowym – świadczenie specjalistyczne 2-go typu (PPP/PPP+P)	44

Tabela 22. Kwartalne koszty monitorowania chorego w czasie terapii UDCA - scenariusz nowy (PPP/PPP+P).....	45
Tabela 23. Kwartalne koszty terapii UDCA - scenariusz nowy (PPP/PPP+P). ....	45
Tabela 24. Wycięcie pęcherzyka żółciowego (NFZ 4/2014). ....	45
Tabela 25. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej i w analizie wrażliwości. ....	46
Tabela 26. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej. ....	47
Tabela 27. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) – Embase. ....	51
Tabela 28. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) – Medline.....	52
Tabela 29. Parametr analizy Weinstein 1990.....	54
Tabela 30. Przewidywany koszt życia - wyniki analizy ekonomicznej Weinstein 1990.....	54
Tabela 31. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia kamicy żółciowej, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP). ....	56
Tabela 32. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia kamicy żółciowej, przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim (PPP+P). ....	57
Tabela 33. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia kamicy żółciowej. ....	58
Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; PPP). ....	59
Tabela 35. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; PPP+P).....	61
Tabela 36. Analiza progowa ceny produktu Ursopol. ....	62
<i>Tabela 37. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (PPP).....</i>	<i>65</i>
<i>Tabela 38. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (PPP+P).....</i>	<i>69</i>
Tabela 39. Odsetek chorych z objawową kamicią żółciową na podstawie publikacji Behari 2012. ....	80
Tabela 40. Zróżnicowanie wielkości kamieni żółciowych na podstawie TCGSG 1980. ....	80
Tabela 41. Ludność w Polsce – dane GUS oraz prognoza. ....	81
Tabela 42. Częstość kamicy żółciowej w Polsce. ....	82
Tabela 43. Liczebność dorosłych chorych z kamicią żółciową w Polsce.....	82
Tabela 44. Liczebność dorosłych chorych z pęcherzykową kamicią żółciową w Polsce. ....	82
Tabela 45. Częstość objawowej kamicy żółciowej w Polsce. ....	83
Tabela 46. Liczebność dorosłych chorych z objawową pęcherzykową kamicią żółciową w Polsce.....	83
Tabela 47. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicią żółciową w Polsce, kwalifikujących się do doustnej terapii farmakologicznej – wariant podstawowy.....	84
Tabela 48. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicią żółciową w Polsce, kwalifikujących się do doustnej terapii farmakologicznej – wariant minimalny. ....	84

Tabela 49. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicą żółciową w Polsce, kwalifikujących się do doustnej terapii farmakologicznej – wariant maksymalny. ....	84
Tabela 50. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicą żółciową w Polsce, kwalifikujących się do doustnej terapii farmakologicznej z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego. ....	85
Tabela 51. Liczebność dorosłych chorych z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi w Polsce. ....	86
Tabela 52. Liczebność dorosłych chorych z objawową kamicą żółciową w Polsce, u których kamienie żółciowe są przepuszczalne dla promieniowania rentgenowskiego. ....	87
Tabela 53. Maksymalna liczebność populacji docelowej. ....	88
Tabela 54. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. ....	89
Tabela 55. Sprzedaż leku Ursopol w Polsce w 2013 roku. ....	89
Tabela 56. Średnia masa ciała chorych z kamicą żółciową - Schoenfield 1999, Marks 1994. ....	91
Tabela 57. Zużycie dzienne UDCA. ....	92
Tabela 58. Skuteczność terapii UDCA w rozpuszczaniu kamieni żółciowych w czasie 6 miesięcznej terapii. ....	92
Tabela 59. Długość terapii UDCA wyrażona w dniach. ....	93
Tabela 60. Średnie kwartalne zużycie UDCA na pacjenta z kamicą żółciową. ....	93
Tabela 61. Liczba wizyt ambulatoryjnych w czasie terapii UDCA u chorych z kamicą żółciową (scenariusz nowy). ....	94
Tabela 62. Liczba wizyt ambulatoryjnych u chorych z kamicą żółciową (scenariusz aktualny). ....	94
Tabela 63. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych ( NFZ 82/2013). ....	94
Tabela 64. Koszt jednej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu aktualnym (PPP/PPP+P) ....	95
Tabela 65. Proponowana cena produktu Ursopol w scenariuszu nowym. ....	95
Tabela 66. Sprzedaż poszczególnych opakowań produktu leczniczego Ursopol w 2014 roku (IMS, dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny). ....	95
Tabela 67. Ceny jednostkowe kwasu ursodeoksycholowego (PPP/PPP+P). ....	96
Tabela 68. Średnie kwartalne koszty UDCA na pacjenta z kamicą żółciową. ....	96
Tabela 69. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych – świadczenie specjalistyczne 1-go typu( NFZ 82/2013). ....	97
Tabela 70. Koszt jednej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu nowym – świadczenie specjalistyczne 1-go typu (PPP/PPP+P) ....	97
Tabela 71. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych – świadczenie specjalistyczne 2-go typu( NFZ 82/2013). ....	98
Tabela 72. Koszt jednej wizyty ambulatoryjnej chorego z kamicą żółciową w scenariuszu nowym – świadczenie specjalistyczne 2-go typu (PPP/PPP+P) ....	98

Tabela 73. Kwartalne koszty monitorowania chorego w czasie terapii UDCA - scenariusz nowy (PPP/PPP+P).....	98
Tabela 74. Kwartalne koszty terapii UDCA - scenariusz nowy (PPP/PPP+P). ....	99
Tabela 75. Zestawienie wartości parametrów analizy wpływu na budżet.....	100
Tabela 76. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet. ....	101
Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia– wariant podstawowy (PPP+P). ....	103
Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP). ....	105
Tabela 79. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia– wariant minimalny (PPP+P).....	106
Tabela 80. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP).....	107
Tabela 81. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia– wariant maksymalny(PPP+P). ....	109
Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny(PPP).....	110
Tabela 83. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Ursopol. ....	112
Tabela 84. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy). ....	118
Tabela 85. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatu oryginalnego zawierającego cetuksymab w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników).....	120
<i>Tabela 86. Prognozowane roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia oraz uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników leku Erbitux® (cetuksymab).....</i>	<i>120</i>
<i>Tabela 87. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatu oryginalnego zawierającego tenofowir w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników). ....</i>	<i>121</i>
<i>Tabela 88. Prognozowane roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia oraz uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników leku Viread® (tenofowir). ....</i>	<i>122</i>
Tabela 89. Dawkowanie peginterferonu alfa-2b w zależności od masy ciała chorego.....	123
Tabela 90. Ceny preparatów interferonów pegylowanych alfa-2a i alfa-2b, dostępnych w ramach programu lekowego. ....	124
Tabela 91. Kalkulacja kosztu tygodniowej terapii z zastosowaniem standardowych dawek interferonów pegylowanych alfa-2a i alfa-2b. ....	125
Tabela 92. Liczba zrefundowanych opakowań preparatów interferonów pegylowanych alfa w ramach programów leczenia przewlekłego WZW B i przewlekłego WZW C (Komunikat DGL 26/03/2014)...	125
Tabela 93. Roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia oraz zużycie preparatów interferonów pegylowanych alfa w ramach programów leczenia przewlekłego WZW B i przewlekłego WZW C....	126
Tabela 94. Kalkulacja wysokości uwolnionych środków budżetowych w przypadku zrównania kosztów terapii peginterferonami alfa-2a i alfa-2b w programach leczenia przewlekłego WZW B i WZW C...	126
Tabela 95. Kalkulacja zbiorcza środków uwolnionych z budżetu NFZ w wyniku realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych.....	127
Tabela 96. Bilans wydatków płatnika. ....	127
Tabela 97. Wartości użyteczności w populacji ogólnej (na podstawie Golicki 2010) .....	135

Tabela 98. Wycena punktu rozliczeniowego w zakresie gastroenterologii. ....	138
---	-----

## 5.5. Spis wykresów

Wykres 1. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego lub częściowego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola, badania Nakagawa 1977 oraz TCGSG 1980.....	21
Wykres 2. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (bez ESWL), badania Nakagawa 1977, TCGSG 1980 oraz Tuncer 2012.....	23
Wykres 3. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (po zabiegu ESWL), badania DNBSL, Maher 1990.....	24
Wykres 4. Metaanaliza prawdopodobieństwa całkowitego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (bez względu na zabieg ESWL), badania Nakagawa 1977, TCGSG 1980, Tuncer 2012, DNBSL oraz Maher 1990.....	25
Wykres 5. Metaanaliza prawdopodobieństwa częściowego zaniku kamieni żółciowych podczas 6-cio miesięcznej terapii, UDCA vs kontrola (bez ESWL), badania Nakagawa 1977 oraz TCGSG 1980. ....	27
Wykres 6. Schemat modelu zastosowanego w analizie.....	32
Wykres 7. Skumulowane przeżycie całkowite wykorzystane w analizie – dane GUS.....	35
Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji z dnia 3 czerwca 2014 roku.....	37
Wykres 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.....	53
Wykres 10. Zestawienie składowych kosztów porównywanych strategii leczenia kamicy żółciowej (PPP). ....	56
Wykres 11. Zestawienie składowych kosztów porównywanych strategii leczenia kamicy żółciowej (PPP+P). ....	57
Wykres 12. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia kamicy żółciowej. ....	59
Wykres 13. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; PPP).....	60
Wykres 14. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa; PPP+P). ....	61
Wykres 15. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – zmiana wartości ICUR (PPP).....	67
Wykres 16. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – zestawienie wartości ICUR (PPP). ....	67
Wykres 17. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – zmiana wartości ICUR (PPP+P).....	71
Wykres 18. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – zestawienie wartości ICUR (PPP+P). ....	72
Wykres 19. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P). ....	104
Wykres 20. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP). ....	105
Wykres 21. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP+P). ....	107
Wykres 22. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny(PPP). ....	108



Wykres 23. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny(PPP+P). ....	110
Wykres 24. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP). ....	111
Wykres 25. Bilans wydatków płatnika publicznego. ....	128