

Produkt leczniczy
Lipancrea® 16 000 (*Pancreatinum*)
w leczeniu stanów
zewnątrzwydzielniczej
niewydolności trzustki
– analiza ekonomiczna

Institut Arcana
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl



SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA EKONOMICZNA	8
1.1. METODYKA.....	8
1.1.1. Cel analizy.....	8
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	8
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	10
1.1.4. Perspektywa	10
1.1.5. Horyzont czasowy.....	10
1.1.6. Dyskontowanie.....	10
1.1.7. Technika analityczna.....	10
1.2. MODEL DECYZYJNY	12
1.2.1. Opis modelu	12
1.2.2. Główne założenia modelu	13
1.2.3. Walidacja modelu.....	14
1.3. PARAMETRY MODELU	14
1.3.1. Dawkowanie	14
1.3.2. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	14
1.3.3. Dane dotyczące skuteczności klinicznej.....	14
1.3.4. Dane dotyczące kosztów	15
Koszt produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (wnioskowana technologia medyczna)	15
Koszty pozostałych leków zawierających pankreatynę.....	16
Zestawienie kosztów	17
1.3.5. Prawdopodobieństwa zdarzeń	17
1.3.1. Śmiertelność.....	18
1.3.2. Compliance.....	18
1.3.3. Użyteczności.....	18
1.4. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ	19
1.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU.....	20
1.6. WYNIKI ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW	21
1.6.1. Populacja pacjentów z EPI spowodowaną PZT	21
1.6.2. Populacja pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej	24
1.7. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW	26
1.7.1. Analiza podstawowa.....	26
1.7.1.1. Deterministyczna analiza wrażliwości	26
1.7.1.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości	28
1.8. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	28
1.9. OGRANICZENIA I DISKUSJA.....	29
1.9.1. Ograniczenia analizy.....	29
1.9.1. Dyskusja oraz podsumowanie	29
1.9.2. Wnioski.....	30
2. ZAŁĄCZNIKI	31
2.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	31
2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	32
2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.....	33

2.2. STRATEGIE WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI: POPULACJA PACJENTÓW W STANACH ZEWNĄTRZWDZIELNICZEJ NIEWYDOLNOŚCI TRZUSTKI.....	34
2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności	35
1.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI: POPULACJA PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM TRZUSTKI.....	36
2.2.2. Diagram wyszukiwania użyteczności	37
2.2.3. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu	38
3. PIŚMIENNICTWO	40
4. SPIS TABEL	41
5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW	42

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.	
WYKONAWCA	Institut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	LIPIEC 2017	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Analiza ekonomiczna
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej Koordynator prac Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej Koordynator prac Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

LISTA EKSPERTÓW KLINICZNYCH UDZIELAJĄCYCH KONSULTACJI W RAMACH ANALIZY

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.
 Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CFA	Współczynnik wchłaniania tłuszczu
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i>)
CUA	Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DD	Dzienna dawka (ang. <i>daily dose</i>)
EPI	Zewnątrzwydzielnicza niewydolnością trzustki (ang. <i>exocrine pancreatic insufficiency</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
LDD	Limitowa dawka dobową
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD 9	Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
mg	Miligram
mln	Milion
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OLE	ang. <i>open-label extension</i>
OTC	Leki dostępne bez recepty lekarskiej (ang. <i>over-the-counter drugs</i>)
PERT	Substytucyjna terapia enzymami trzustkowymi (ang. <i>Pancreatic Enzyme Replacement Therapy</i>)
PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
PZT	Przewlekłe zapalenie trzustki
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Year</i>)
r.	Rok
tys.	Tysiąc

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu Lipancrea® 16 000 zawierającego pankreatynę z trzustki wieprzowej w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.

Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią pacjenci ze stanami zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (EPI) spowodowanej:

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

Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Lipancrea® 16 000 [5].

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono:

1. W populacji pacjentów z EPI spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki
 - Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), dla porównania pankreatyna vs *no PERT* (brak aktywnego leczenia)
 - Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*), dla porównania Lipancrea® 16 000 refundowana vs pozostałe nierefundowane pankreatyny
2. W populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową
 - Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*) dla porównania Lipancrea® 16 000 refundowana vs pozostałe nierefundowane pankreatyny.

W celu oceny opłacalności leczenia pankreatyną w porównaniu z *no PERT*, rozumianym jako brak aktywnego leczenia lub pozostałymi nierefundowanymi pankreatynami wykorzystano prosty model skonstruowany w programie MS Excel 2013. W analizie CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy, aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w kosztach i efektach zdrowotnych, ze szczególnym uwzględnieniem jako efektu zdrowotnego porównywanych interwencji współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA). W CMA przyjęto jednostkową długość horyzontu czasowego równą 1 rok.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia - NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Dodatkowo w CMA przedstawiono wyniki z perspektywy pacjenta.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Wyniki analizy

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że leczenie pankreatyną jest strategią efektywną kosztowo w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (*no PERT*). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]	████████	████████	████████	████████
Efekt [QALY]	12,24	11,72	12,24	11,72
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	████████		████████	

Analiza minimalizacji kosztów w populacji pacjentów z EPI spowodowaną PZT w rocznym horyzoncie czasowym wykazała:

- Oszczędności w wysokości ██████████ z perspektywy wspólnej
- Oszczędności ██████████ z perspektywy pacjenta
- Wydatki ██████████ z perspektywy NFZ

Analiza minimalizacji kosztów w populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową w rocznym horyzoncie czasowym wykazała:

- Oszczędności w wysokości ██████████ z perspektywy wspólnej
- Oszczędności ██████████ z perspektywy pacjenta
- Wydatki ██████████ z perspektywy NFZ

Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej można stwierdzić, iż stosowanie pankreatyny w leczeniu pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki (ang. *exocrine pancreatic insufficiency*, EPI) spowodowanej PZT jest strategią efektywną kosztowo, w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia. Współczynnik ICUR w dożywotnim horyzoncie czasowym wyniósł ██████████ z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████ z perspektywy wspólnej i znalazł się poniżej progu opłacalności.

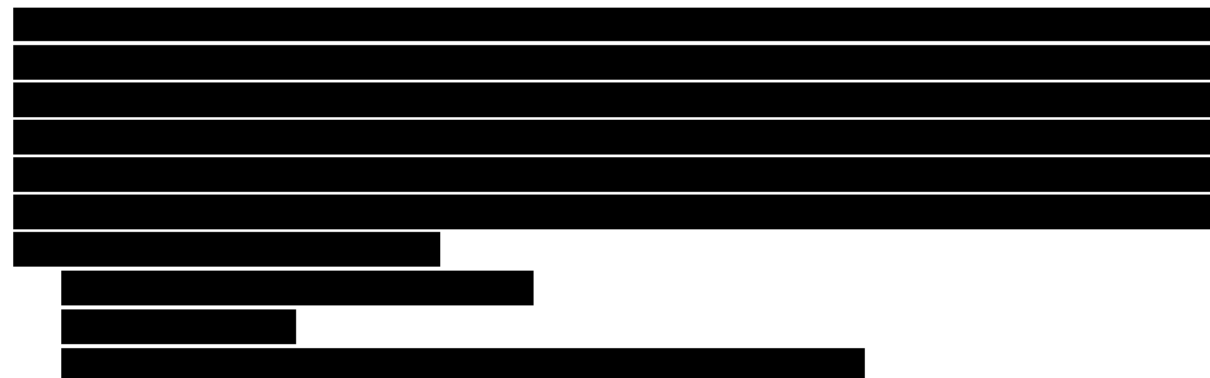
Natomiast minimalizacja kosztów wykazała, że terapia pankreatyną refundowaną wiąże się z oszczędnościami z perspektywy wspólnej oraz perspektywy pacjenta.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Lipancrea® 16 000 (pankreatyna) w leczeniu pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki (ang. *exocrine pancreatic insufficiency*, EPI).



Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 w leczeniu pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki, wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*). Podejście takie jest zgodne z obecną praktyką kliniczną, którą stanowi terapia pankreatyną w populacji pacjentów z EPI spowodowaną PZT. Dla pokazania skuteczności ocenianej interwencji zdecydowano się także przedstawić analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Natomiast dla populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową przeprowadzono wyłącznie analizę minimalizacji kosztów.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej [6]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną:

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

Wybór takiej populacji jest zgodny ze wskazaniami rejestracyjnymi zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lipancrea® 16 000, choć jest wobec tych wskazań zawężony [5].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 zawierająca pankreatynę z trzustki wieprzowej o aktywności:

- lipazy (16 000 j. Ph. Eur.)
- amylazy (11 500 j. Ph. Eur.)
- proteaz (900 j. Ph. Eur.).

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [7].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię [1].

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, ostatecznie do analizy HTA dla ocenianej interwencji jako komparator wybrano brak aktywnego leczenia. Obecnie, poza pankreatyną, nie istnieje żadna inna technologia medyczna, która byłaby stosowana w leczeniu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg żółciowych w przebiegu choroby nowotworowej. W ramach analiz minimalizacji kosztów jako komparator przyjęto obecnie stosowaną, chociaż nier refundowaną przez płatnika publicznego, praktykę kliniczną obejmującą stosowanie produktów zawierających pankreatynę dostępnych OTC oraz na receptę.

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w APD (analizie problemu decyzyjnego) [7].

Efekty Zdrowotne (O)

Miarę efektów zdrowotnych w analizie koszty-użyteczność stanowią lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year*, QALY), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu decyzyjnym zdarzeń klinicznych oraz o miarę użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych u pacjentów w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki.

Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) przy zastosowaniu interwencji w porównaniu z komparatorem w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

W analizie użyteczności kosztów uwzględniono jako efekt zdrowotny porównywanych interwencji: współczynnik wchłaniania tłuszczu (CFA).

W przypadku przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów wynikiem opracowania jest wyłącznie różnica pomiędzy kosztami porównywanych technologii w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta (gdyż zakłada się brak różnic w skuteczności pomiędzy interwencją a komparatorem)

W niniejszej analizie oszacowano:

- koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych) u jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej;
- wyniki zdrowotne, wyrażone jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych) u jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej.

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana *de novo* w oparciu o wcześniej wykonaną analizę efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [6] oraz analizę efektywności kosztowej Morawski 2012 [8]

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Ponadto w analizie minimalizacji kosztów przedstawiono również wyniki z perspektywy pacjenta. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [3].

1.1.5. Horyzont czasowy

W analizie użyteczności kosztów przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Uznano, iż taki horyzont umożliwia pełną ocenę ewentualnych różnic między efektami i kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. W CMA przyjęto jednostkową długość horyzontu czasowego równą 1 rok. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi HTA [1].

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].

1.1.7. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [3] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, analizy

efektywności kosztów (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W niniejszej analizie ekonomicznej, na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej [6], przeprowadzono:

1. Analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. Cost-Utility Analysis), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR, który obliczono wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}}{QALY_{interwencja} - QALY_{komparator}}$$

Ze względu na wykazane w analizie efektywności klinicznej [6] występowanie istotnych statystycznie różnic wyników klinicznych pomiędzy rozważaną technologią medyczną, a komparatorem w populacji pacjentów leczonych z powodu EPI spowodowanej PZT na korzyść pankreatyny (m.in. zmiany współczynnika wchłaniania tłuszczu) ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA).

W analizie użyteczności kosztów wykorzystano dane dotyczące zmiany wartości współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA) na podstawie Thorat 2012 [14] (wyniki po 7 dniach terapii pankreatyną vs placebo) oraz jego 51 tygodniowej kontynuacji (OLE; ang. open-label extension), gdzie wszyscy pacjenci stosowali pankreatynę. Wyniki opublikowane w osobnej pracy Ramesh 2013 [18].

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progu opłacalności.

2. Analizę minimalizacji kosztów, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej, obliczony według wzoru:

$$Koszt\ inkrementalny = Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}$$

Dla oceny opłacalności leczenia pankreatyną w populacjach pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Jako komparator do porównania wybrano obecną praktykę kliniczną: stosowanie nierefundowanej pankreatyny. Ze względu na to, że porównywana jest ta sama substancja (zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora) nie występują różnice w skuteczności terapii, dlatego uzasadnione jest przeprowadzenie CMA.

Ponieważ obecną praktyką kliniczną w populacji pacjentów z EPI spowodowaną PZT jest stosowanie nierefundowanej pankreatyny, zdecydowano się przedstawić również drugi wariant analizy, dla tego porównania (Lipancrea® 16 000 vs pozostałe nierefundowane pankreatyny).

W analizach CMA zaprezentowano również wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Lipancrea® 16 000, dla której koszt inkrementalny interwencja vs komparator jest równy 0,00 PLN.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w deterministycznej analizie wrażliwości.

Odniesienie do art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [2]

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [2], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas

finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W analizie efektywności klinicznej [6] wykazano istotnie wyższą skuteczność pankreatyny w porównaniu z placebo w leczeniu EPI spowodowanej PZT. Jednak, ze względu na to, że obecną praktyką kliniczną w leczeniu pacjentów z EPI spowodowanej PZT, resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową jest stosowanie pankreatyny, która nie jest finansowana przez płatnika publicznego w powyższych wskazaniach, w analizie przyjęto, że odpowiednim komparatorem jest pankreatyna dostępna OTC lub na receptę. W związku z tym, z powodu brak refundowanego komparatora, nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [2].

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W analizie użyteczności-kosztów wykorzystano model Markowa wykonany w programie MS Excel 2013. Model ten został skonstruowany na podstawie analizy Morawski 2012 [8]. Przedstawiono dożywni horyzont czasowy, który ze względu na przewlekły charakter choroby został uznany za odpowiedni, aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w kosztach i efektach zdrowotnych.

Przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 rok (365 dni) z wyjątkiem pierwszego cyklu, który został ustalony na 7 dni zgodnie z długością terapii pacjentów w badaniu Thorat 2012 [14] po którym to okresie dokonano oceny skuteczności leczenia. W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

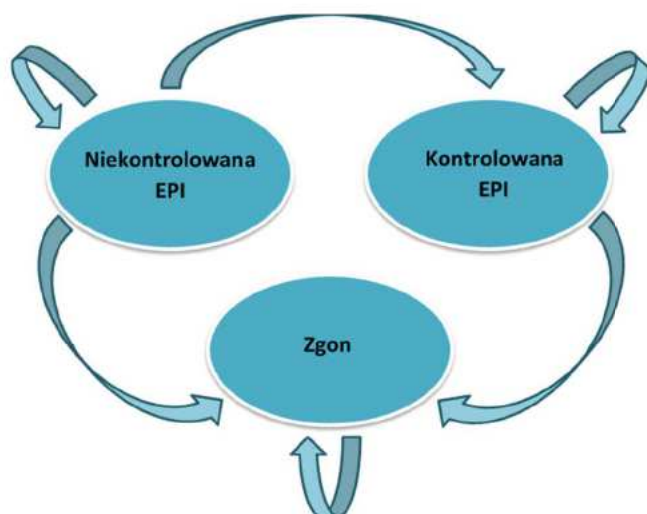
Pacjent może znaleźć się w jednym z dwóch stanów zdrowia uzależnionych od wysokości CFA (współczynnik wchłaniania tłuszczu) zdefiniowanych w tabeli poniżej.

Tabela 1. Definicja stanów w modelu w zależności od wysokości współczynnika CFA

Stan modeli	Wartość współczynnika CFA
Kontrolowana EPI	CFA > 80%
Niekontrolowana EPI	CFA ≤ 80

W modelu założono analogicznie jak w analizie Morawski 2012 [8], że pacjenci, którzy znajdują się w stanie *Kontrolowana EPI* nie mają możliwości przejścia do stanu *Niekontrolowana EPI*. W modelu uwzględniono możliwość zgonu, w każdym ze stanów zdrowotnych. Stan zdrowotny *Zgon* jest stanem terminalnym (absorbującym). Możliwe przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami zaprezentowano na kolejnym rysunku.

Rysunek 1. Schemat modelu



1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu użyteczności-kosztów:

- W modelu uwzględniono populację dorosłych pacjentów z EPI spowodowaną PZT,
- Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono ze względu na wykazany w badaniu klinicznym Thorat 2012 [14] istotny statystycznie wyższy wpływ leczenia pankreatyną na wysokość współczynnika CFA,
- Charakterystyka kliniczna pacjentów w punkcie początkowym horyzontu czasowego analizy jest taka sama zarówno w grupie leczonej pankreatyną jak i *no PERT*.
- Skonstruowany model jest prostym modelem decyzyjnym. Charakterystykę wyjściową pacjenta zaczerpnięto z badania Thorat 2012 [14] włączonego do analizy efektywności klinicznej. W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości oraz nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).
- W modelu zdefiniowano 3 rozłączne stany zdrowotne: Kontrolowana EPI, Niekontrolowana EPI oraz zgon będący stanem terminalnym.
- Stanom przypisano odpowiednie wartości użyteczności na podstawie publikacji Poulou 2007 [9]
- W analizie przyjęto dożywno horyzont czasowy, zarówno dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych.
- W modelu przeprowadzono dyskontowanie kosztów (5% w skali roku) oraz efektów (3,5% w skali roku)
- W modelu uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych interwencji (koszt produktu leczniczego Lipancrea® 16 000).
- Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych stosowaną dawką pankreatyny w populacji pacjentów z EPI spowodowanej [redacted] [12].
- Na podstawie badania D'Haese 2014 [13] w analizie przyjęto współczynnik compliance na poziomie 83,7% (gdzie 100% rozumiane jest jako pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania). Stosowanie się do zaleceń lekarskich było oceniane przez personel medyczny w grupie pacjentów z EPI spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT) w okresie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pankreatyną.
- W modelu nie uwzględniono możliwości przerwania terapii innej niż zgon.

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w analizie minimalizacji kosztów:

- W modelu uwzględniono populację dorosłych pacjentów z EPI spowodowaną PZT, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową,
- W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy,

- W modelu uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych interwencji (w tym koszt produktu leczniczego Lipancrea® 16 000, oraz koszt komparatora równy kosztowi produktu Kreon 25000).
- Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych stosowaną dawką pankreatyny w populacji pacjentów z EPI spowodowanej PZT, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową [12].
- Na podstawie badania D’Haese 2014 [13] w analizie przyjęto współczynnik compliance na poziomie 83,7% (gdzie 100% rozumiane jest jako pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania).

1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Dawkowanie

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych stosowaną dawką pankreatyny w populacji pacjentów z EPI spowodowanej PZT, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową [11].

1.3.2. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono medianę wieku pacjentów z badania Thorat 2012 [14] wynoszącą 44 lata (baseline) zarówno dla ramienia interwencji jak i komparatora.

1.3.3. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

Wyniki analizy efektywności klinicznej [6] w populacji pacjentów leczonych z powodu EPI spowodowanej PZT, wykazały istotne różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami na korzyść pankreatyny pod względem m.in. zmiany współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA). Szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.3.3.

- **zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA)** - na podstawie badań:
 - Thorat 2012 [14] po 7 dniach leczenia (MD=13,7 (7,01; 20,38); p<0,001);
 - O’Keefe 2001 [15] po 14 dniach leczenia (MD=29,10 (7,57; 50,63); p=0,008);
 - Safdi 2006 [16] po 14 dniach leczenia (MD=24,60 (7,23; 42,00); p=0,005).

Przeprowadzona analiza heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej dla 4 badań zidentyfikowanych we wskazaniu: stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki (Thorat 2012 [14], O’Keefe 2001 [15], Safdi 2006 [16], Malesci 1995 [17]) wykazała istotne różnice w dawkowaniu pankreatyny (sumaryczne dawki dobowe w przeliczeniu na jednostki lipazy) pomiędzy badaniami O’Keefe 2001

[15] i Safdi 2006 [16] (około 160 000 jednostek lipazy/dobę), a badaniem Malesci 1995 [17] (około 208 000 jednostek lipazy/dobę) i badaniem Thorat 2012 [14] (240 000-360 000 jednostek lipazy/dobę).

Natomiast w przypadku badań O’Keefe 2001 [15] i Safdi 2006 [16] stwierdzono istotne różnice pod względem populacji pacjentów włączonych do obydwu badań: w badaniu O’Keefe 2001 [15] aż 62% pacjentów miało współistniejącą cukrzycę w wywiadzie, podczas gdy w badaniu Safdi 2006 [16] nie odnotowano informacji na ten temat. Współistniejący stan kliniczny może mieć wpływ na przebieg i wyniki badania, stąd nie zdecydowano się na przeprowadzenie agregacji danych dla tych dwóch badań.

Podsumowując, zidentyfikowano istotne różnice w zakresie metodologii oraz cech klinicznych pomiędzy badaniami Malesci 1995 [17], O’Keefe 2001 [15], Safdi 2006 [16] oraz Thorat 2012 [14], a tym samym niemożliwe było przeprowadzenie procesu agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

W analizie użyteczności kosztów wykorzystano dane dotyczące zmiany wartości współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA) na podstawie Thorat 2012 [14] (wyniki po 7 dniach terapii pankreatyną vs placebo) oraz jego 51 tygodniowej kontynuacji (OLE; open-label extension), gdzie wszyscy pacjenci stosowali pankreatynę. Wyniki opublikowane w osobnej pracy Ramesh 2013 [18].

Rozkład pacjentów pomiędzy stanami, dla obu ramion modelu w został przedstawiony w poniższej tabeli

Tabela 1. Rozkład pacjentów pomiędzy stanami modelu.

Okres obserwacji	Ramie pankreatyny		Ramie interwencji	
	Kontrolowana EPI	Niekontrolowana EPI	Kontrolowana EPI	Niekontrolowana EPI
7 dni	■	■	■	■
365 dni	■	■	■	

1.3.4. Dane dotyczące kosztów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ), perspektywę świadczeniobiorcy oraz perspektywę wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy). W modelu uwzględniono wyłącznie koszty pankreatyny (w tym kosztu produktu leczniczego Lipancrea® 16 000).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w analizie. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel* dołączonym do niniejszej analizy.

Koszt produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (wnioskowana technologia medyczna)

Zgodnie z założeniami scenariusza nowego podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 wnioskuje o ustalenie ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Lipancrea® 16 000 na poziomie ■■■■■■

Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktów leczniczych Lipancrea® 16 000 (wraz z kwotą refundacji NFZ oraz dopłatą świadczeniobiorcy) została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 2. Cena detaliczna, limit finansowania, dopłata pacjenta oraz kwota refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Lipancrea® 16 000.

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Lipancrea® 16 000, 16 000 j. Ph. Eur. lipazy, kapsułki
Zawartość opakowania jednostkowego	60 kapsułek

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej
Dawkowanie	Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych stosowaną dawką [11]
Liczba LDD / opakowanie jednostkowe ¹	32,00
Cena zbytu netto	
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) ²	
Czy lek stanowi podstawę limitu?	
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną) ³	
Wysokość limitu finansowania ⁴	
Czy lek stosowany jest dłużej niż 30 dni?	
Odniesienie do płacy minimalnej ⁵ (5% minimalnego wynagrodzenia za pracę)	
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ⁶	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	
Kwota refundacji NFZ	
Koszt za DD – perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta)	
Koszt za DD – perspektywa NFZ	
Koszt za DD – perspektywa wspólna	

¹ DD dla produktu leczniczego Lipancrea®16 000 wynosi [5].

² zgodnie z zapisami art. 7 ust. 1 Ustawy o refundacji [2];

³ zgodnie z zapisami art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji [2];

⁴ zgodnie z zapisami art. 15 ust. 9 Ustawy o refundacji [2];

⁵ wysokość minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. wynosi 2 000 PLN [10];

⁶ zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [2]: miesięczny koszt stosowania leku Lipancrea®16 000 dla świadczeniobiorcy []

Koszty pozostałych leków zawierających pankreatynę

Na podstawie danych sprzedażowych IMS (okres: kwiecień 2016 – marzec 2017) oszacowano średnią cenę za DD produktów leczniczych zawierających pankreatynę. Dane dotyczące wielkości DD produktów leczniczych zawierających pankreatynę zostały ustalone zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, którzy zakładają przyjmowanie []

Obecnie żaden produkt leczniczy zawierający pankreatynę nie jest finansowany ze środków NFZ w leczeniu EPI, dlatego całkowity koszt terapii jest pokrywany wyłącznie przez pacjenta.

Tabela 3. Koszty pozostałych leków zawierających pankreatynę.

Nazwa produktu	Cena za opakowanie [PLN]	Ilość dawek dziennych / opakowanie	Cena detaliczna / DD [PLN]
KREON TRAVIX 10 000 j. 50 kapsułek	[]	[]	[]
KREON TRAVIX 10 000 j. 20 kapsułek	[]	[]	[]
KREON 25000 j. 50 kapsułek - nier refundowana część	[]	[]	[]
NEO PANCREATIN FRT 10 000 j. 50 kapsułek	[]	[]	[]

Nazwa produktu	Cena za opakowanie [PLN]	Ilość dawek dziennych / opakowanie	Cena detaliczna / DD [PLN]
NEO PANCREATIN FRT 10 000 j. 20 kapsułek	■	■	■
PANGROL 10 000 j. 50 kapsułek	■	■	■
KREON TRAVIX DLF 10 000 j. 50 kapsułek	■	■	■

Zgodnie z przyjętymi założeniami w analizie wpływu na budżet [13] dotyczącymi przejścia udziałów przez produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 w wyniku wprowadzenia jego refundacji, w analizie CMA przyjęto koszt komparatora równy kosztowi produktu Kreon 25000. Przyjęcie takiego założenia jest zasadne także ze względu na największy udział sprzedaży tego produktu w całym rynku pankreatyn ■. Średnią cenę pankreatyny ważoną udziałami w sprzedaży, testowano w ramach analizy wrażliwości. Przyjęcie powyższego stanowi podejście konserwatywne gdyż koszt za DD produktu leczniczego Kreon 25000 jest najniższy spośród wszystkich produktów zawierających pankreatynę, dostępnych obecnie na rynku.

Zestawienie kosztów

W niniejszej analizie obliczenia przeprowadzono w oparciu o dobową dawkę pankreatyny. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów wszystkich leków analizowanych w ramach niniejszej analizy.

Tabela 4. Zestawienie kosztów

Nazwa produktu	Cena za DD [PLN]		
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa wspólna
Lipancrea® 16 000 j 60kapsułek	■	■	■
Kreon 25000 j. 50 kapsułek - nier refundowana część	■	■	■
Średnia cena pankreatyny ważona udziałami w sprzedaży	■	■	■

1.3.5. Prawdopodobieństwa zdarzeń

Początkowo (w momencie startowym modelu) wszyscy pacjenci znajdują się w stanie "Niekontrolowana EPI". Zgodnie z założeniami modelu pacjent albo otrzymuje pankreatynę w dawce 75 000 j. Ph. lipazy dziennie (ramię interwencji), albo brak aktywnego leczenia (*no PERT*). Po upływie 7 dni (pierwszy cykl) pacjent może pozostać w stanie "Niekontrolowana EPI" lub przejść do stanu "Kontrolowana EPI". Zakładamy, że w okresie pierwszych 7 dni żaden pacjent nie umrze (zgodnie z założeniami w analizie Morawski 2012 [8]). Rozkład pacjentów pomiędzy stanami, dla obu ramion modelu w pierwszym cyklu (po 7 dniach terapii) został obliczony na podstawie wyników badania Thorat 2012 [14]. W kolejnym cyklu rozkład ten został wyznaczony na podstawie badania Ramesh 2013 [18] będącego kontynuacją badania Thorat 2012 [14]. Badano w nim wartość współczynnika CFA na baseline oraz po okresie 51-tygodniowego leczenia pankreatyną. W wyniku braku długoterminowych badań klinicznych badających efektywność leczenia pankreatyną w populacji pacjentów z EPI spowodowaną PZT zdecydowano się na konserwatywne założenie, że taki rozkład pacjentów pomiędzy stanami utrzyma się w kolejnych latach horyzontu czasowego. Ponieważ w badaniu Ramesh 2013 [18] wszyscy pacjenci otrzymywali pankreatynę, w modelu założono, że rozkład pacjentów pomiędzy stanami dla ramienia *no PERT* utrzyma się na takim samym poziomie jak po 7 dniach terapii (na podstawie badania Thorat 2012 [14]).

1.3.1. Śmiertelność

W modelu uwzględniono śmiertelność na podstawie publikacji Lowenfels 1994 [19]. Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) w populacji pacjentów z PZT po 10 latach wynosiło 70%, a po 20 latach zaledwie 45%. Na podstawie tych danych korzystając ze standardowej formuły:

$$p_{zgon_cykl} = 1 - (1 - p_{zgon_t})^{\frac{1}{t}} ; \text{gdzie: } t=1, \dots \text{ lata}$$

wyliczono roczne prawdopodobieństwo zgonu. Dla pierwszych 10 lat horyzontu modelu, przyjęto stałe roczne prawdopodobieństwo zgonu, obliczone na podstawie OS 10-letniego, które wynosi 0,035. Dla kolejnych lat horyzontu (lata 11-20) założono, że roczne prawdopodobieństwo zgonu wynosi 0,0432 (obliczone na podstawie OS 20-letniego). Ze względu na nieodnalezienie publikacji, zawierających dane dotyczące śmiertelności pacjentów z powodu PZT po upływie 20 lat od zdiagnozowania choroby, przyjęto wykładniczy rozkład ryzyka zgonu w czasie dla pozostałych lat horyzontu czasowego modelu.

1.3.2. Compliance

Zalecana minimalna dawka pankreatyny wynosi [redacted] lipazy podczas lub bezpośrednio po każdym posiłku, co powoduje konieczność przyjmowania co najmniej kilku kapsułek leków zawierających pankreatynę w ciągu dnia. Wiąże się to z ryzykiem pominięcia dawki, dlatego ważne jest stosowanie się do zaleceń lekarskich. Na podstawie badania D'Haese 2014 [12] w analizie przyjęto współczynnik compliance na poziomie 83,7% (gdzie 100% rozumiane jest jako pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania). Stosowanie się do zaleceń lekarskich było oceniane przez personel medyczny w grupie pacjentów z EPI spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT) w okresie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pankreatyną.

1.3.3. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years - QALY*) [1]. Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: *Medline* (przez *PubMed*), *Cochrane* i *CRD*. Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się z przedziału od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami włączenia:

- populacja pacjentów w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki
- wartości użyteczności dostosowanych do stanów w modelu,

Nie włączono publikacji w których:

- nie podano wartości użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),

- wartości użyteczności nie odpowiadają stanom wykorzystanym w bieżącej analizie.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania w bazach medycznych nie udało się zidentyfikować żadnych publikacji, które zgodnie z powyższymi kryteriami mogłyby zostać włączone do analizy. Zdecydowano się więc przeprowadzić dodatkowe wyszukiwanie, w którym kryterium populacyjnym byli pacjenci z **przewlekłym zapaleniem trzustki**. Pozostałe kryteria włączenia/wykluczenia pozostały niezmienione.

W rezultacie tego wyszukiwania również nie udało się również zidentyfikować publikacji spełniających kryteria włączenia.

Z tego powodu przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej (m.in. przeszukano stronę internetową ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*)) oraz analizowano piśmiennictwo wybranych publikacji. W rezultacie udało się odnaleźć publikację Poulou 2007 [9], w której określono wartości użyteczności dla stanów łagodnego oraz ciężkiego zapalenia trzustki. Wartości te zdecydowano się przyjąć w analizie.

Tabela 5. Wartości użyteczności przyjęte w analizie na podstawie Poulou 2007 [9].

Stan modelu	Wartość użyteczności	Przedział ufności
Łagodne zapalenie trzustki (kontrolowany PEI)	0,90	0,70-0,95
Ciężkie zapalenie trzustki (niekontrolowany PEI)	0,71	0,50-0,80

Przyjęto, że wartości użyteczności pacjentów w stanie:

- kontrolowany PEI odpowiadają łagodnemu zapaleniu trzustki,
- niekontrolowany PEI odpowiadają ostremu zapaleniu trzustki.

Wartości z publikacji Poulou 2007 [9] zostały również wykorzystane w analizie efektywności kosztów Morawski 2012 [8], oceniającej skuteczność leczenia pankreatyną w populacji pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki.

Wyniki wyszukiwania, szczegóły kwerend, opis selekcji badań oraz charakterystykę publikacji spełniających kryteria przeglądu przedstawiono w rozdziale 2.2.

1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami 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 [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków

wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 43 334 PLN [4].

W związku z powyższym wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 PLN/QALY (3 x 43 334 PLN).

1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie)

Tabela 6. Zestawienie parametrów wejściowych - analiza użyteczności kosztów

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	
<i>Parametry kosztowe</i>				
Średnia cena za DD nierefundowanej pankreatyny: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	██████	██████	██████	Jako wartości w analizie wrażliwości przyjęto minimalną oraz maksymalną cenę za DD spośród nierefundowanych pankreatyn
Cena za DD produktu leczniczego Lipancrea® 16 000: perspektywa NFZ	██████			
Cena za DD produktu leczniczego Lipancrea® 16 000: perspektywa wspólna	██████	Nie testowano		Rozdział 1.3.4
Cena za DD produktu leczniczego Lipancrea® 16 000: perspektywa pacjenta	██████			
<i>Użyteczności stanów zdrowia</i>				
Użyteczności w stanie Kontrolowana EPI	0,90	0,70	0,95	Na podstawie publikacji Poulou 2007 [9], testowano wartości skrajne przedziałów ufności.
Użyteczności w stanie Niekontrolowana EPI	0,71	0,50	0,80	
<i>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</i>				
Mediana wieku pacjentów	44 lata	Nie testowano		Na podstawie badania Thorat [14]
<i>Prawdopodobieństwa zdarzeń</i>				
<i>Pierwszy cykl modelu</i>				
Ramię pankreatyny: prawdopodobieństwo przejścia ze stanu Niekontrolowana EPI do stanu Kontrolowana EPI	██████	Nie testowano		Thorat [14]
Ramię <i>no PERT</i> : prawdopodobieństwo przejścia ze stanu Niekontrolowana EPI do stanu Kontrolowana EPI	██████	Nie testowano		
<i>Kolejne cykle</i>				
Ramię pankreatyny oraz <i>no PERT</i> : prawdopodobieństwo przejścia ze stanu Kontrolowana EPI do stanu Niekontrolowana EPI	██████	Nie testowano		Założenie
Ramię pankreatyny: odsetek pacjentów przebywający w stanie Kontrolowana EPI	██████	Nie testowano		Ramseh [18]
<i>Przeżycie całkowite (pacjenci z PZT)</i>				
Po 10 latach	70%	Testowano wykorzystanie regresji wykładniczej		Lowenfels 1994 [19]
Po 20 latach	45%			
<i>Pozostałe parametry</i>				
Horyzont czasowy analizy	dożywotni	5	20	Rozdział 1.1.5

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	
Compliance	83,7%	-	100%	D'Haese 2014 [12]. Testowano konserwatywnie wartość 100%
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 0%, efekty 0%	-	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].
Próg opłacalności	130 002 PLN/QALY	Nie dotyczy		Wartość ustalona urzędowo.

1.6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

1.6.1. Populacja pacjentów z EPI spowodowaną PZT

Analiza podstawowa - wyniki

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy CMA w populacji pacjentów z EPI spowodowaną PZT z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy pacjenta oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Zaprezentowano także wyniki analizy progowej (z perspektywy wspólnej oraz NFZ), wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Lipancrea® 16 000, dla której koszt inkrementalny interwencja vs komparator jest równy 0,00 PLN.

Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej populacja pacjentów z EPI spowodowaną PZT

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]		Perspektywa pacjenta [PLN]	
	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea® 16 000	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea® 16 000	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea® 16 000
Całkowity koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■	■	■
Różnica kosztów [PLN]		■		■		■
Progowa cena zbytu netto produktu Lipancrea® [PLN]		0,00		■		-

Refundacja produktu Lipancrea® 16 000, która nie wpłynie na zmianę skuteczności leczenia (brak różnic w efektach zdrowotnych) wiąże się z wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości ■. Z perspektywy wspólnej refundacja produktu Lipancrea® 16 000 będzie wiązała się z oszczędnościami w wysokości ■, natomiast rozważając perspektywę pacjenta oszczędności sięgną ■.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących wzrost/spadek wyników analizy podstawowej.

Tabela 8. Założenia analizy wrażliwości

Numer	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
1.	Średnia cena za DD nierefundowanej pankreatyny: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	■	■
2.	Maksymalna cena za DD nierefundowanej pankreatyny: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	■	■

Numer	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
3.	Compliance=100%	83,7%	100%

Wpływ na wyniki analizy wrażliwości w populacja pacjentów z EPI spowodowaną PZT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wyniki analizy wrażliwości - CMA populacja pacjentów z EPI spowodowaną PZT

Wariant	Perspektywa NFZ [PLN]			Perspektywa pacjenta [PLN]			Perspektywa wspólna [PLN]			Progowa cena zbytu netto produktu Lipancrea
	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea 16 000	Koszt inkrementalny	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea® 16 000	Koszt inkrementalny	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea® 16 000	Koszt inkrementalny	
0. Analiza podstawowa	0,00	█	█	█	█	█	█	█	█	█
1. Średnia cena za DD nierefundowanej pankreatyny: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	0,00	█	█	█	█	█	█	█	█	█
2. Maksymalna cena za DD nierefundowanej pankreatyny: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	0,00	█	█	█	█	█	█	█	█	█
3. Compliance=100%	0,00	█	█	█	█	█	█	█	█	█

1.6.2. Populacja pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej

Analiza podstawowa - wyniki

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy CMA w populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy pacjenta oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Zaprezentowano także wyniki analizy progowej (z perspektywy wspólnej oraz NFZ), wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Lipancrea®, dla której koszt inkrementalny interwencja vs komparator jest równy 0,00 PLN.

Tabela 10. Wyniki analizy podstawowej – CMA populacja pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]		Perspektywa pacjenta [PLN]	
	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea® 16 000	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea® 16 000	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea® 16 000
Całkowity koszt leczenia [PLN]	0,00	■	■	■	■	■
Różnica kosztów [PLN]	■		■		■	
Progowa cena zbytu netto produktu Lipancrea® [PLN]	0,00		■		-	

Refundacja produktu Lipancrea® 16 000, która nie wpłynie na zmianę skuteczności leczenia (brak różnic w efektach zdrowotnych) wiąże się z wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości ■. Z perspektywy wspólnej refundacja produktu Lipancrea® 16 000 będzie wiązała się z oszczędnościami w wysokości ■, natomiast rozważając perspektywę pacjenta oszczędności sięgną ■.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących wzrost/spadek wyników analizy podstawowej.

Tabela 11 Założenia analizy wrażliwości

Numer	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
1.	Średnia cena za DD nierefundowanej pankreatyny: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	■	■
2.	Maksymalna cena za DD nierefundowanej pankreatyny: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	■	■
3.	Compliance=100%	83,7%	100%

Wpływ na wyniki analizy wrażliwości w populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wyniki analizy wrażliwości - CMA populacja pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub z wężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej

Wariant	Perspektywa NFZ [PLN]				Perspektywa pacjenta [PLN]				Perspektywa wspólna [PLN]				Progowa cena zbytu netto produktu Lipancrea®
	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lippancrea® 16 000	Koszt inkrementalny	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lippancrea® 16 000	Koszt inkrementalny	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lippancrea® 16 000	Koszt inkrementalny	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lippancrea® 16 000	Koszt inkrementalny	
0. Analiza podstawowa	0,00	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1. Średnia cena za DD nierefundowanej pankreatyny: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	0,00	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2. Maksymalna cena za DD nierefundowanej pankreatyny: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	0,00	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3. Compliance=100%	0,00	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.7. Wyniki analizy użyteczności kosztów

1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy użyteczności kosztów, gdzie jednostką efektywności były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Tabela 13. Wyniki analizy użyteczności kosztów

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Pankreatyna	No PERT (brak aktywnego leczenia)	Pankreatyna	No PERT (brak aktywnego leczenia)
Koszt leczenia [PLN]	■	0,00	■	0,00
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Efekt [QALY]	12,24	11,72	12,24	11,72
Efekt inkrementalny [QALY]	0,52		0,52	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	■		■	
Progowa cena zbytu netto leku Lipancrea® 16 000 [PLN]*	■		■	

*Cena zbytu netto środka spożywczego Lipancrea® 16 000, przy której ICUR = 130 002 PLN/QALY

1.7.1.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

Tabela 14. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – model CUA

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Pankreatyna	No PERT (brak aktywnego leczenia)	Pankreatyna	No PERT (brak aktywnego leczenia)
Analiza podstawowa				
Koszt leczenia [PLN]	■	0,00	■	0,00
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Efekt [QALY]	12,24	11,72	12,24	11,72
Efekt inkrementalny [QALY]	0,52		0,52	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	■		■	
Progowa cena zbytu netto leku Lipancrea® 16 000 [PLN]	■		■	
Minimalna wartość użyteczności				
Koszt leczenia [PLN]	■	0,00	■	0,00
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Efekt [QALY]	9,49	8,94	9,49	8,94
Efekt inkrementalny [QALY]	0,55		0,55	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	■		■	
Progowa cena zbytu netto leku Lipancrea® 16 000 [PLN]	■		■	

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Pankreatyna	No PERT (brak aktywnego leczenia)	Pankreatyna	No PERT (brak aktywnego leczenia)
Maksymalna wartość użyteczności				
Koszt leczenia [PLN]	██████	0,00	██████	0,00
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekt [QALY]	12,96	12,55	12,96	12,55
Efekt inkrementalny [QALY]		0,41		0,41
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	██████		██████	
Progowa cena zbytu netto leku Lipancrea®16 000 [PLN]	██████		██████	
5-letni horyzont czasowy analizy				
Koszt leczenia [PLN]	██████	0,00	██████	0,00
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekt [QALY]	3,81	3,66	3,81	3,66
Efekt inkrementalny [QALY]		0,15		0,15
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	██████		██████	
Progowa cena zbytu netto leku Lipancrea® 16 000 [PLN]*	██████		██████	
20-letni horyzont czasowy analizy				
Koszt leczenia [PLN]	██████	0,00	██████	0,00
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekt [QALY]	9,62	9,22	9,62	9,22
Efekt inkrementalny [QALY]		0,41		0,41
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	██████		██████	
Progowa cena zbytu netto leku Lipancrea® 16 000 [PLN]*	██████		██████	
Compliance=100%				
Koszt leczenia [PLN]	██████	0,00	██████	0,00
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekt [QALY]	12,24	11,72	12,24	11,72
Efekt inkrementalny [QALY]		0,52		0,52
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	██████		██████	
Progowa cena zbytu netto leku Lipancrea® 16 000 [PLN]*	██████		██████	
Brak dyskontowanie kosztów i efektów				
Koszt leczenia [PLN]	██████	0,00	██████	0,00
Koszt inkrementalny [PLN]	██████		██████	
Efekt [QALY]	20,40	19,52	20,40	19,52
Efekt inkrementalny [QALY]		0,88		0,88
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	██████		██████	

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Pankreatyna	No PERT (brak aktywnego leczenia)	Pankreatyna	No PERT (brak aktywnego leczenia)
Progowa cena zbytu netto leku Lipancrea® 16 000 [PLN]*		172,82		170,07
Śmiertelność wyznaczana za pomocą regresji wykładniczej				
Koszt leczenia [PLN]	■	0,00	■	0,00
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Efekt [QALY]	12,18	11,66	12,18	11,66
Efekt inkrementalny [QALY]		0,52		0,52
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		■		■
Progowa cena zbytu netto leku Lipancrea® 16 000 [PLN]		■		■

1.7.1.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Z uwagi na prostotę modelu i brak dostępności danych odpowiednich do zdefiniowania rozkładów dla kluczowych parametrów modelu odstąpiono od przeprowadzania PSA. Wpływ zmiany parametrów na wyniki analizy testowano w ramach szeroko wykonanej prostej, deterministycznej analizy wrażliwości, która potwierdziła stabilność wyników.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [3] wykonanie probabilistycznej analizy wrażliwości nie jest wymagane.

1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania pankreatyny w leczeniu pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową pankreatyny, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library,

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie zakończono dnia 16.06.2017 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączenie/wykluczenie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do analizy.

1.9. Ograniczenia i dyskusja

1.9.1. Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy użyteczności kosztów jest brak długoterminowych badań klinicznych, które umożliwiłyby wykorzystanie wiarygodnych danych dotyczących efektywności leczenia pankreatyną w długim horyzoncie czasowym. Badanie, o najdłuższym okresie obserwacji Ramesh 2013 [18] obejmowało 51 tygodniowy horyzont czasowy. Badanie to, ze względu na fakt, że populacja zawierała zarówno pacjentów leczonych wcześniej pankreatyną jak i grupę *no PERT* oraz że wszyscy pacjenci (ze względów etycznych) przyjmowali pankreatynę przez cały okres obserwacji nie może być wykorzystane w celu porównania leczenia pankreatyna vs placebo. W wyniku braku długoterminowych badań za ograniczenie niniejszej analizy należy uważać także przyjęcie stałego rozkładu pacjentów pomiędzy stanami w modelu od trzeciego cyklu modelu (po 1 roku terapii). Założenie to ma charakter konserwatywny, gdyż oznacza, że brak jest możliwości dalszego polepszenia lub pogorszenia stanu zdrowia pacjentów.

Jako ograniczenie należy traktować także wielkości dawek pankreatyny wykorzystywanych w badaniach klinicznych będących źródłem danych w modelu. W badaniu Thorat 2012 [14] średnia dobowo dawka w przeliczeniu na jednostki lipazy wynosi 240 000-360 000 jednostek lipazy/dobę, a w modelu przyjęto dawkowanie zgodnie z polską praktyką kliniczną [11]. Skuteczność terapii pankreatyną może różnić się w zależności od wielkości dawki dziennej lipazy.

1.9.1. Dyskusja oraz podsumowanie

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu Lipancrea® 16 000 zawierającego pankreatynę z trzustki wieprzowej w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. Populację docelową stanowią pacjenci ze stanami zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (EPI) spowodowanej:

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

Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Lipancrea® 16 000 [5].

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono:

1. W populacji pacjentów z EPI spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki
 - Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), dla porównania pankreatyna vs *no PERT* (brak aktywnego leczenia)
 - Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*), dla porównania Lipancrea® refundowana vs pozostałe nierefundowane pankreatyny
2. W populacji pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową
 - Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*) dla porównania Lipancrea® refundowana vs pozostałe nierefundowane pankreatyny.

W celu oceny opłacalności leczenia pankreatyną w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (*no PERT*) lub pozostałymi nierefundowanymi pankreatynami, wykorzystano prosty model skonstruowany w programie MS Excel 2013. W analizie CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy, aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w kosztach i efektach zdrowotnych, ze szczególnym uwzględnieniem jako efektu zdrowotnego współczynnika wchłaniania tłuszczu (CFA). W CMA przyjęto jednostkową długość horyzontu czasowego równą 1 rok.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia - NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Dodatkowo w CMA przedstawiono wyniki z perspektywy pacjenta.

Odniesienie do odnalezionych analiz ekonomicznych

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Lipancrea® w leczeniu pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki nie odnaleziono żadnych innych analiz zgodnych z rozpatrywanym problemem decyzyjnym oprócz analizy efektywności kosztowej Morawski 2012 [8], na której opierały się założenia niniejszej analizy użyteczności kosztów. Wyniki analizy efektywności kosztowej Morawski 2012 [9] ukazują podobne wartości do uzyskanych w obecnej analizie (współczynnik ICUR w horyzoncie 20 lat dla porównania pankreatyna vs *no PERT* wyniósł €6312 i tym samym stosowanie pankreatyny oceniono na efektywne kosztowo). Nie ma możliwości omówienie potencjalnych różnic w zakresie wyników i założeń modelowania w tym wskazaniu w odniesieniu do innych analiz.

1.9.2. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej można stwierdzić, iż stosowanie pankreatyny w leczeniu pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną PZT jest strategią efektywną kosztowo, w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia. Współczynnik ICUR w dożywotnim horyzoncie czasowym wyniósł [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] z perspektywy wspólnej i znalazł się poniżej progu opłacalności.

Natomiast minimalizacja kosztów wykazała, że roczna terapia pankreatyną refundowaną wiąże się z oszczędnościami z perspektywy wspólnej oraz perspektywy pacjenta.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania pankreatyny u pacjentów w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki.

Tabela 15. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Medline* przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 16.06.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Pancreatin"[Mesh] or pancreatin OR "diastase vera" OR entozymy OR lipazym OR neopancreatin OR "pancreatin granulate" OR pancreatine OR pancrex OR "pancrex v" OR "pancrex y forte" OR pankreatan OR pankreatin OR pankreon OR "pankreon fuerte" OR pankreozym OR panteric OR panzytrat OR lipancrea OR kreon OR creon	2 142
2.	economic OR economics OR economic OR pharmaco-economic OR pharmaco-economic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR microsimulation OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation"	837 842
3.	#1 AND #2	13

Tabela 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 16.06.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Pancreatin] explode all trees	82
2.	"Pancreatin" or pancreatin or "diastase vera" or entozymy or lipazym or neopancreatin or "pancreatin granulate" or pancreatine or pancrex or "pancrex v" or "pancrex y forte" or pankreatan or pankreatin or pankreon or "pankreon fuerte" or pankreozym or panteric or panzytrat or lipancrea or kreon or creon	209
3.	#1 OR #2	209
4.	economic or economics or economic or pharmaco-economic or pharmaco-economic* or "cost effectiveness" or "cost utility" or "cost minimization" or "cost consequences" or "cost benefit" or "cost analysis" or "costs analysis" or "decision tree" or "Markov model" or microsimulation or "Monte Carlo simulation" or "discrete event simulation"	51 050
5.	#3 AND #4	2

Tabela 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *CRD* (wyszukiwanie zakończone 16.06.2017 r.)

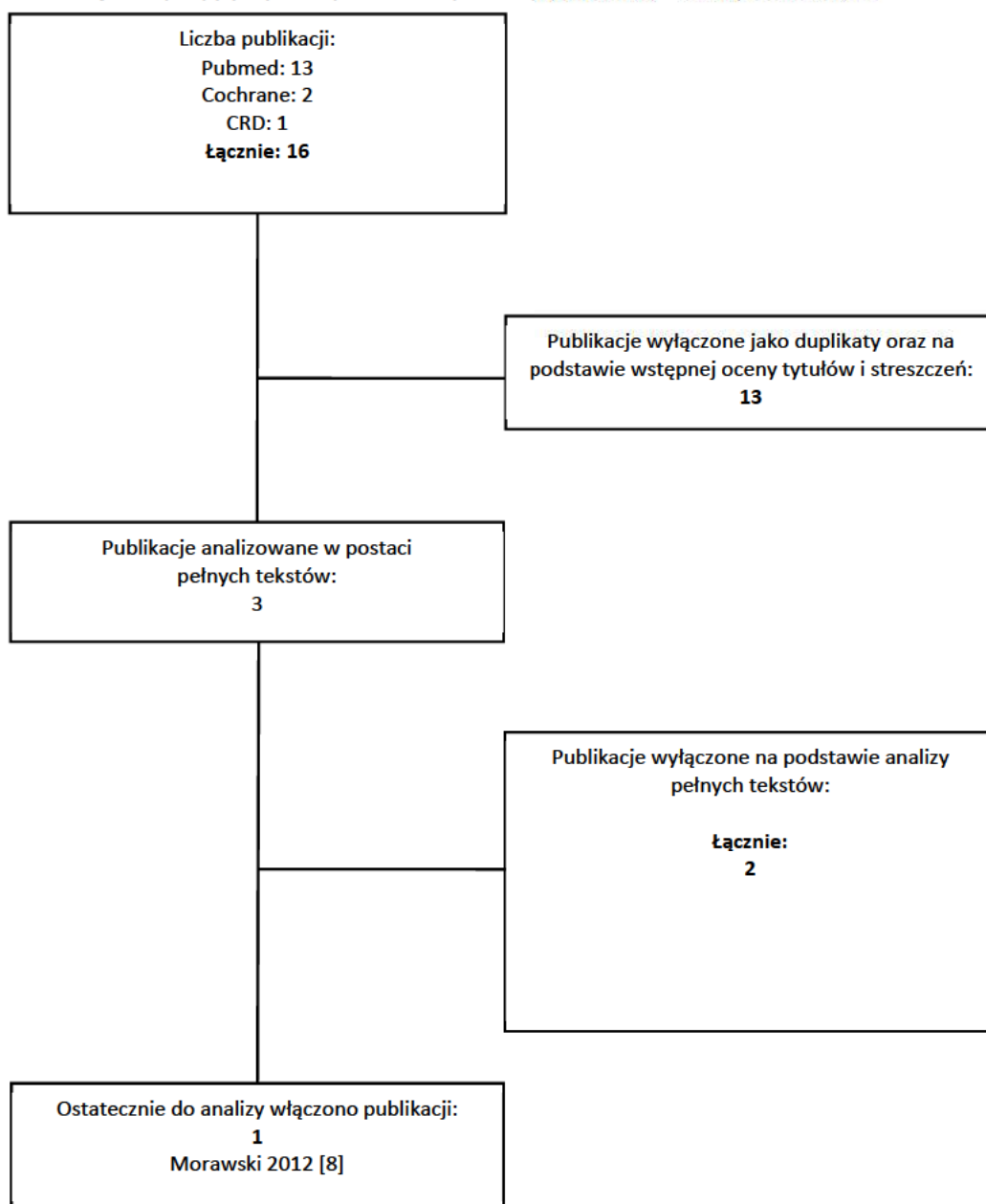
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH DESCRIPTOR Pancreatin EXPLODE ALL TREES	0
2.	Pancreatin or pancreatin OR "diastase vera" OR entozymy OR lipazym OR neopancreatin OR "pancreatin granulate" OR pancreatine OR pancrex OR "pancrex v" OR "pancrex y forte" OR pankreatan OR pankreatin OR pankreon OR "pankreon fuerte" OR pankreozym OR panteric OR panzytrat OR lipancrea OR kreon OR creon	3
3.	economic OR economics OR economic OR pharmaco-economic OR pharmaco-economic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov	23 655

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	model" OR microsimulation OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation"	
4.	#2 AND #3	1

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 18. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
<i>Publikacja Morawski 2012 [8]</i>	
Interwencje	Pankreatyna w postaci minimikrosfer (produkt leczniczy Kreon) vs brak stosowania substytucyjnej terapii enzymami trzustkowymi (<i>no PERT</i>)
Populacja	Pacjenci z przewlekłym zapaleniem trzustki
Technika analityczna	Analiza użyteczności kosztów
Horyzont	Horyzont 20-letni
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych
Kraj	Polska
Waluta	Euro (€)

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych																												
Perspektywa	Perspektywa polskiego płatnika publicznego (NFZ)																											
Składowe kosztów	W analizie uwzględniono jedynie koszty produktu Kreon																											
Punkty końcowe (kliniczne)	Współczynnik wchłaniania tłuszczu (CFA), który był pierwszorzędnym punktem końcowym badań klinicznych. Na jego podstawie określono stany modelu, których może znajdować się pacjent: kontrolowana zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (EPI) gdy CFA > 80% i niekontrolowana EPI gdy CFA ≤ 80%																											
Wyniki i wnioski	Wyniki analizy po 20 latach																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Pankreatyna</th> <th>no PERT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kontrolowana EPI</td> <td>41%</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>Niekontrolowana EPI</td> <td>4%</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>Odsetek zgonów</td> <td>55%</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td>Koszty (€)</td> <td>8 233 €</td> <td>0 €</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td>9,45</td> <td>8,14</td> </tr> <tr> <td>Różnica kosztów (€)</td> <td colspan="2">8 223 €</td> </tr> <tr> <td>Różnica efektów</td> <td colspan="2">1.31</td> </tr> <tr> <td>ICER (€/QALY)</td> <td colspan="2">6 312 €/QALY</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Pankreatyna	no PERT	Kontrolowana EPI	41%	12%	Niekontrolowana EPI	4%	33%	Odsetek zgonów	55%	55%	Koszty (€)	8 233 €	0 €	QALY	9,45	8,14	Różnica kosztów (€)	8 223 €		Różnica efektów	1.31		ICER (€/QALY)	6 312 €/QALY	
	Interwencja	Pankreatyna	no PERT																									
	Kontrolowana EPI	41%	12%																									
	Niekontrolowana EPI	4%	33%																									
	Odsetek zgonów	55%	55%																									
	Koszty (€)	8 233 €	0 €																									
	QALY	9,45	8,14																									
	Różnica kosztów (€)	8 223 €																										
	Różnica efektów	1.31																										
ICER (€/QALY)	6 312 €/QALY																											
Leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki jest kosztowo-efektywne z perspektywy NFZ – ICER znajduje się poniżej progu opłacalności.																												

2.2.Strategie wyszukiwania użyteczności: populacja pacjentów w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 19. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 02.06.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Exocrine Pancreatic Insufficiency"[Mesh] or "exocrine pancreatic insufficiency" OR "exocrine pancreas insufficiency" OR "exocrine pancreatic insufficiencies" OR "pancreatic insufficiency" OR "pancreatic insufficiencies"	3 312
2.	(„EQ 5D” OR EuroQoL OR Euro-QoL OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO) AND (QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”)	22 681
3.	#1 and #2	4

Tabela 20. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 02.06.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Exocrine Pancreatic Insufficiency] explode all trees	77
2.	"exocrine pancreatic insufficiency" or "exocrine pancreas insufficiency" or "exocrine pancreatic insufficiencies" or "pancreatic insufficiency" or "pancreatic insufficiencies"	287
3.	#1 or #2	287
4.	("EQ 5D" or EuroQoL or Euro-QoL or "short form 36" or SF36 or "SF 36" or HUI or "health utility index" or "standard gamble" or SG or "time trade off" or TTO) and (QoL or "Quality of Life" or QALY or "Quality Adjusted Life Years" or HRQOL or "health related quality of life" or Utility or utilities or Utilit* or disutility or disutilities or "cost utility")	10 481
5.	#3 and #4	7

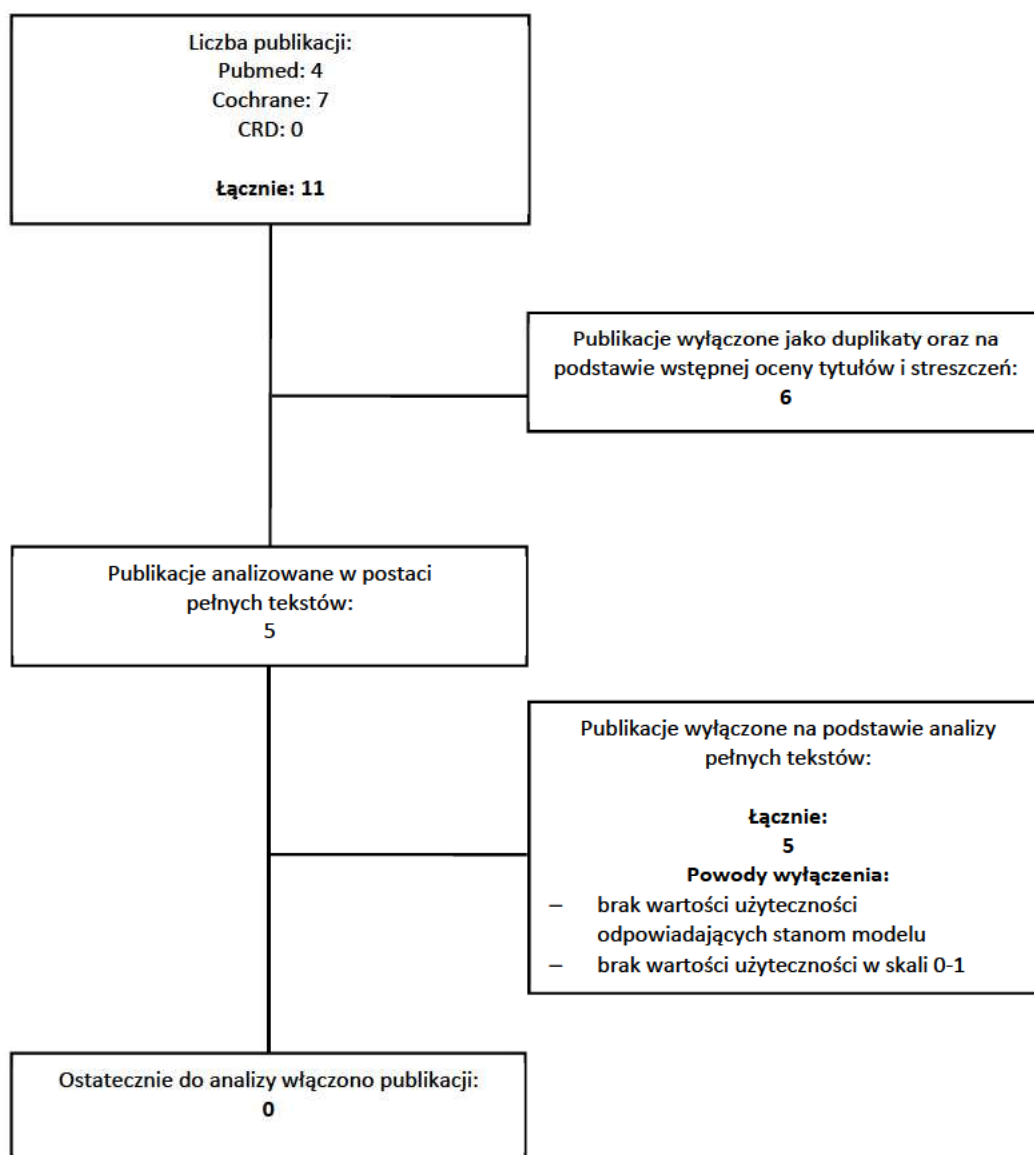
Tabela 21. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 02.06.2017r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH DESCRIPTOR Exocrine Pancreatic Insufficiency EXPLODE ALL TREES	3
2.	"exocrine pancreatic insufficiency" or "exocrine pancreas insufficiency" or "exocrine pancreatic insufficiencies" or "pancreatic insufficiency" or "pancreatic insufficiencies"	7
3.	#1 OR #2	7
4.	("EQ 5D" or EuroQol or EuroQol or "short form 36" or SF36 or "SF 36" or HUI or "health utility index" or "standard gamble" or SG or "time trade off" or TTO) and (QoL or "Quality of Life" or QALY or "Quality Adjusted Life Years" or HRQOL or "health related quality of life" or Utility or utilities or Utilit* or disutility or disutilities or "cost utility")	1 595
5.	#3 AND #4	0

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



1.1.Strategie wyszukiwania użyteczności: populacja pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 22. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 21.06.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Pancreatitis, Chronic" or "Chronic Pancreatitis"	13 972
2.	(„EQ 5D” OR EuroQoL OR Euro-QoL OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO) AND (QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”)	22 786

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
3.	#1 and #2	39

Tabela 23. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 21.06.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Pancreatitis, Chronic] explode all trees	99
2.	"Pancreatitis, Chronic" or "Chronic Pancreatitis"	577
3.	#1 or #2	577
4.	("EQ 5D" or EuroQol or Euro-Qol or "short form 36" or SF36 or "SF 36" or HUI or "health utility index" or "standard gamble" or SG or "time trade off" or TTO) and (QoL or "Quality of Life" or QALY or "Quality Adjusted Life Years" or HRQOL or "health related quality of life" or Utility or utilities or Utilit* or disutility or disutilities or "cost utility")	10 396
5.	#3 and #4	29

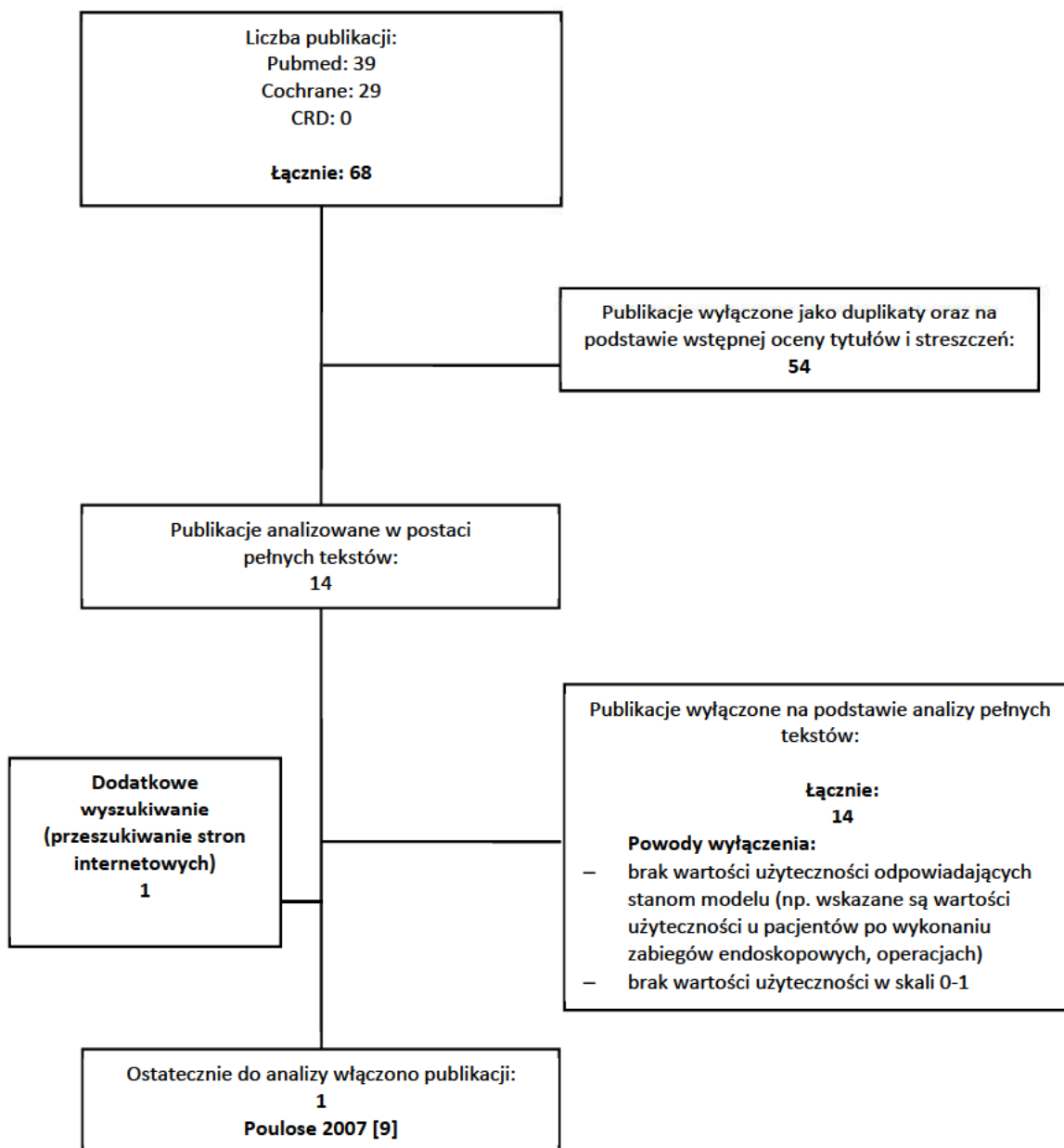
Tabela 24. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CRD* (wyszukiwanie zakończone 21.06.2017r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Pancreatitis, Chronic" or "Chronic Pancreatitis"	57
2.	("EQ 5D" or EuroQol or Euro-Qol or "short form 36" or SF36 or "SF 36" or HUI or "health utility index" or "standard gamble" or SG or "time trade off" or TTO) and (QoL or "Quality of Life" or QALY or "Quality Adjusted Life Years" or HRQOL or "health related quality of life" or Utility or utilities or Utilit* or disutility or disutilities or "cost utility")	1 595
3.	#1 AND #2	1

2.2.2. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.2.3. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 25. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Populacja	Metoda pomiaru	Wyniki (użyteczności)		
				Stan modelu	Wartość użyteczności	Przedział ufności
Poulose 2007 [9]	Analiza użyteczności kosztów	Wartości użyteczności dla pacjentów z łagodnym i ostrym zapaleniem trzustki	Brak informacji	Łagodne zapalenie trzustki	0,90	0,70-0,95
				Ostre zapalenie trzustki	0,71	0,50-0,80

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. 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.
4. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014, <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html>; data dostępu: 29.12.2016.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000.
6. ██████████, Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (Pancreatinum) w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. Kraków 2017 (praca nieopublikowana).
7. ██████████, Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (Pancreatinum) w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. Kraków 2017 (praca nieopublikowana).
8. Morawski J.H. et al., Cost-effectiveness analysis of pancreatin minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Journal of Medical Economics* 2012, vol. 15, Supplement S1, 15 – 25.
9. Poulou B.K., Speroff T., Holzman M.D., Optimizing Choledocholithiasis Management. A Cost-effectiveness Analysis. *ARCH SURG/VOL* 142, JAN 2007
10. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. Dz.U. 2016 poz. 1456. <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2016/1456/1>
11. Konsultacje dotyczące stosowania leku Lipancrea® 16 000 w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, Kraków 2017. Praca nieopublikowana.
12. D'Haese J.G., Ceyhan G.O., Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Patients With Exocrine Pancreatic Insufficiency Due to Chronic Pancreatitis, *Pancreas*, Volume 43, Number 6, August 2014.
13. ██████████ Produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 (pancreatinum) w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana 2017, praca nieopublikowana.
14. Thorat V., Reddy N., Bhatia S., Bapaye A., Rajkumar J.S., Kini D.D., Kalla M.M., Ramesh H., Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36(5): 426 – 436.
15. O'Keefe S.J.D., Cariem A.K., Levy M., The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2001; 32(4): 319 – 323.
16. Safdi M., Bekal P.K., Martin S., Saeed Z.A., Burton F., Toskes P.P., The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2006; 33: 156 – 162.
17. Malesci A., Gaia E., Fioretta A., Bocchia P., Ciravegna G., Cantor P., Vantini I., No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30(4): 392 – 398.
18. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., Rajkumar J.S., Bapaye A., Kini D., Kalla M., Thorat V., A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2013; 13(2): 133 – 139.
19. Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R.W. et al., Prognosis of Chronic Pancreatitis: An International Multicenter Study. *The American Journal of Gastroenterology*, Vol. 89, No. 9, 1994: 1467-1471.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Rozkład pacjentów pomiędzy stanami modelu	15
Tabela 2. Cena detaliczna, limit finansowania, dopłata pacjenta oraz kwota refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Lipancrea® 16 000.	15
Tabela 3. Koszty pozostałych leków zawierających pankreatynę.....	16
Tabela 4. Zestawienie kosztów.....	17
Tabela 5. Wartości użyteczności przyjęte w analizie na podstawie Poulosse 2007 [9].....	19
Tabela 6. Zestawienie parametrów wejściowych - analiza użyteczności kosztów	20
Tabela 7. Wyniki analizy podstawowej populacja pacjentów z EPI spowodowaną PZT	21
Tabela 8. Założenia analizy wrażliwości.....	21
Tabela 9. Wyniki analizy wrażliwości - CMA populacja pacjentów z EPI spowodowaną PZT	23
Tabela 10. Wyniki analizy podstawowej – CMA populacja pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej	24
Tabela 11 Założenia analizy wrażliwości.....	24
Tabela 12. Wyniki analizy wrażliwości - CMA populacja pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej	25
Tabela 13. Wyniki analizy użyteczności kosztów	26
Tabela 14. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – model CUA	26
Tabela 15. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 16.06.2017 r.).....	31
Tabela 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 16.06.2017 r.).....	31
Tabela 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 16.06.2017 r.)	31
Tabela 18. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	33
Tabela 19. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 02.06.2017 r.)	34
Tabela 20. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 02.06.2017 r.).....	34
Tabela 21. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 02.06.2017r.).....	35
Tabela 22. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 21.06.2017 r.)	36
Tabela 23. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 21.06.2017 r.).....	37
Tabela 24. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 02.06.2017r.).....	37
Tabela 25. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu	39

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	33
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	36
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	38