

INAR

INSTYTUT ARCANA

Analiza problemu decyzyjnego dla
produktu leczniczego
Lipancrea® 16 000 (*Pancreatinum*)
w leczeniu stanów
zewnątrzwydzielniczej
niewydolności trzustki

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, lipiec 2017



SPIS TREŚCI

Spis Treści.....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	3
Indeks skrótów	4
1. Cel i metodyka	6
2. Populacja	8
2.1. Wnioskowane wskazanie	8
2.2. Definicja stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki	8
2.3. Etiologia i patogenezę	9
2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny.....	10
2.5. Przebieg naturalny i rokowanie.....	10
2.6. Jakość życia.....	11
2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	11
2.8. Aktualne postępowanie medyczne	12
3. Interwencja oceniana	14
3.1. Informacje o interwencji ocenianej.....	14
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	17
3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji.....	20
4. Interwencje opcjonalne.....	22
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych	22
4.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce	22
4.3. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. <i>unmet need</i>)	23
5. Wyniki zdrowotne	24
6. Typ badania	26
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	27
8. Piśmiennictwo	28
9. Spis tabel	31

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Opis problemu zdrowotnego • Przegląd badań epidemiologicznych • Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji • Charakterystyka interwencji i komparatorów • Opracowanie schematu PICO(S) • Opracowanie dokumentu
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Opracowanie schematu PICO(S) • Opracowanie dokumentu
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koncepcja analizy • Koordynator prac • Nadzór merytoryczny
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Lista ekspertów klinicznych udzielających konsultacji w ramach analizy

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: lipiec 2017.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

ACCF	American College of Cardiology Foundation
AIF	Agenzia Italiana del Farmacia
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisor Committee
CFA	Współczynnik wchłaniania tłuszczu (ang. <i>coefficient of fat absorption</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CNA	Współczynnik wchłaniania białka/azotu (ang. <i>coefficient of nitrogen absorption</i>)
CVZ	College voor Zorgverzekeringen
DMA	Danish Medicines Agency
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
EPI	Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (ang. <i>exocrine pancreatic insufficiency</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GESA	Gastroenterological Society of Australia
HAS	Haute Autorité de Santé
HC	Health Canada
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MPD	Medical Product Database
MSPS	Ministerio de Sanidad y Política Social
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
ODD	Open Drug Database
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee

PZT	Przewlekłe zapalenie trzustki (ang. <i>chronic pancreatitis</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SBU	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care
SMC	Scottish Medicines Consortium
TLV	Dental and Pharmaceutical Benefits Board
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (*Pancreatinum*) stosowanego w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (ang. *exocrine pancreatic insufficiency*, EPI), spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 może być stosowana w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej:

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

[REDACTED]

[REDACTED], w niniejszej analizie populację docelową stanowią chorzy ze stanami zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanymi:

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

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2,3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia chorych z objawami zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (Pancreatinum) w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki

medycznej a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

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

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (*Pancreatinum*), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach leczenia stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lipancrea® 16 000, wskazaniami do stosowania leku są stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, spowodowane przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją trzustki bądź jej części, resekcją żołądka, mukowiscydozą bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

[REDAKOWANE] w niniejszej analizie populację docelową stanowią chorzy ze stanami zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanymi:

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

2.2. Definicja stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki

Zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki (ang. *exocrine pancreatic insufficiency, EPI*) można zdefiniować jako zmniejszenie aktywności enzymów trzustkowego do poziomu poniżej progu wymaganego dla utrzymania normalnego trawienia [10]. Niezdolność do prawidłowego trawienia składników pokarmowych z powodu niedoboru enzymów trawiennych produkowanych przez trzustkę może w konsekwencji prowadzić do poważnych stanów niedożywienia [9].

Zewnątrzwydzielnicza funkcja trzustki polega na produkcji zawierającego enzymy trawienne soku trzustkowego (łac. *succus pancreaticus*) - przezroczystej, bezbarwnej, płynnej wydzieliny gruczołowej. W ciągu doby trzustka produkuje ok. 2 litrów soku trzustkowego. Sok trzustkowy ma odczyn zasadowy, o pH 7,1–8,4. Podstawową rolą soku trzustkowego jest trawienie składników pokarmowych: białek, węglowodanów i tłuszczu (przy udziale żółci). Trawienie odbywa się za pomocą obecnych w wydzielinie trzustki enzymów trawiennych. Zasadowy sok trzustkowy neutralizuje kwaśną treść pokarmową dostającą się z żołądka do dwunastnicy i dalszej części jelita cienkiego, co zapewnia optymalne pH dla trawienego działania enzymów. Enzymy soku trzustkowego są wydzielane przez komórki pęcherzykowe. Około 80% stanowią enzymy proteolityczne: tripsyna, chymotrypsyna, karboksypeptydazy A i B oraz elastaza. Do enzymów lipolitycznych soku trzustkowego należą: lipaza, fosfolipaza i esterazy. Główny enzym tej grupy – lipaza – hydrolizuje triglicerydy do diglicerydów, monoglicerydów i kwasów tłuszczowych. Lipaza może działać dzięki obecności soli żółciowych, które stanowią detergent, przekształcający kropelki tłuszczu w emulsję, przez co umożliwiają kontakt istniejącego w fazie wodnej enzymu z lipidowym substratem. Enzymem glikolitycznym soku trzustkowego jest alfa amylaza, występująca pod postacią kilku izoenzymów [9].

Każdy stan patologiczny (w tym czynniki pozatrzustkowe), który przerywa łańcuch zdarzeń wymaganych do normalnego trawienia spożywanej żywności przez trzustkowe enzymy trawienne może powodować zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki. Najczęstszą przyczyną są stany chorobowe miększu trzustki, takie jak przewlekłe zapalenie trzustki, mukowiscydoza i stan martwicy występujący po przejściu ostrego zapalenia trzustki. Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki może również wynikać z niedrożności przewodu trzustkowego spowodowanej guzem nowotworowym. Także stany po zabiegach chirurgicznych, takich jak

resekcja trzustki lub żołądka prowadzą do zaburzeń wydolności trzustki i skutkują zaburzeniami normalnego przebiegu procesów trawiennych w organizmie [10].

2.3. Etiologia i patogeneza

Jak wspomniano wcześniej, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki może wynikać z różnych przyczyn i stanów chorobowych. W niniejszym raporcie omówiono populacje pacjentów, u których zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki wystąpiła z powodu przewlekłego zapalenia trzustki, resekcji żołądka, bądź zwężenia dróg żółciowych spowodowanego przez chorobą nowotworową.

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) to przewlekły proces zapalny powodujący postępujące, nieodwracalne zmiany w mięszu (zanik, włóknienie) oraz stopniowy rozwój niewydolności zewnątrzwydzielniczej i wewnątrzwydzielniczej trzustki. Patogeneza nie została w pełni wyjaśniona. PZT jest chorobą wieloczynnikową – ryzyko jej wystąpienia zależy od licznych czynników środowiskowych, genetycznych i metabolicznych, z których każdy może predysponować do rozwoju choroby [10].

Przyczyny PZT klasyfikuje się wg systemu TIGAR-O (akronimu utworzonego z pierwszych liter nazw głównych przyczyn przewlekłego zapalenia trzustki):

- 1) toksyczno-metaboliczne (T) – alkohol (do 85% przypadków), palenie tytoniu, hiperkalcemia (nadczynność przytarczyc), hiperlipidemia (rzadka i wątpliwa przyczyna), przewlekła niewydolność nerek, leki (np. nadużywanie fenacetyny), toksyny;
- 2) idiopatyczne (I);
- 3) genetyczne (G) – mutacje genu: trypsynogenu kationowego (genu PRSS1), CFTR (mukowiscydoza), inhibitora proteaz serynowych (SPINK-1), niedobór α 1-antytrypsyny;
- 4) autoimmunologiczne (A);
- 5) nawracające (*recurrent* – R) i ciężkie ostre zapalenie trzustki (OZT) – przebycie martwiczego, ciężkiego OZT, nawracające OZT, choroby naczyń lub niedokrwienie, popromienne;
- 6) zaporowe (*obstructive* – O) – trzustka dwudzielna (*pancreas divisum*), zaburzenia czynności zwieracza Oddiego (kontrowersyjne), niedrożność przewodu trzustkowego (np. guz), uszkodzenia pourazowe przewodu trzustkowego, okołobrodawkowa torbiel ściany dwunastnicy [10].

Najczęstszym wskazaniem do resekcji żołądka jest choroba nowotworowa żołądka. Udowodniono, że zabieg chirurgiczny gastrektomii (usunięcia żołądka lub jego części) prowadzi do zaburzeń wydzielania soku trzustkowego, a w konsekwencji do pogorszenia procesów trawiennych i utraty masy ciała pacjentów po tym zabiegu [11]. W badaniu Friess i wsp. (1996) u wszystkich pacjentów, którzy przeszli zabieg całkowitej gastrektomii stwierdzono rozwinięcie się ciężkiej zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki do 3 miesięcy po zabiegu [11].

Również zwężenie przewodów żółciowych występujące w przebiegu choroby nowotworowej może prowadzić do zaburzeń procesów trawiennych. Ucisk przewodu żółciowego powodowanym narastającym guzem mechanicznie blokuje przepływ soków trawiennych w obrębie układu trawiennego [12]. Nowotwór może równocześnie uciskać przewód trzustkowy, utrudniając przepływ soku trzustkowego z trzustki do dalszych części przewodu pokarmowego. Badania naukowe potwierdzają wysoki odsetek występowania zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki wśród pacjentów z chorobą nowotworową w obrębie przewodu pokarmowego (najczęściej nowotworem trzustki) [13].

2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny

Do najbardziej typowych objawów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki należą:

- ból brzucha,
- wzdęcie,
- uczucie pełności w nadbrzuszu,
- wymioty (niekiedy),
- przewlekła biegunka, zwykle o charakterze tłuszczowym, będąca wynikiem niepełnego trawienia pokarmów wskutek niedoboru enzymów trzustkowych,
- postępująca utrata masy ciała i niedożywienie [9, 14].

Posiłki powodują nasilenie dolegliwości i chorzy często ograniczają spożywanie pokarmów, co wraz ze współistniejącymi zaburzeniami trawienia (i wtórnego wchłaniania) i utratą łąknienia (do czego predysponuje alkoholizm) przyczynia się do utraty masy ciała, niedożywienia, a nawet wyniszczenia [9].

Rozpoznanie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki ustala się na podstawie stwierdzenia powyższych objawów w wywiadzie, a także na podstawie badań czynnościowych:

- test sekretynowo-cholecystokininowy – najczulszy, ale z powodu wysokiego kosztu i pracochłonności bardzo rzadko wykonywany w rutynowej praktyce klinicznej; za dolną granicę wydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki przyjmuje się wartości 20 mmol HCO₃⁻/h, 60 j. trypsyny/h, 130 000 j. lipazy/h, 24 000 j. amylazy/h;
- stężenie elastazy 1 w kale – 100–200 µg/g stolca w łagodnej lub umiarkowanej niewydolności zewnątrzwydzielniczej, <100 µg/g w ciężkiej niewydolności [9].

2.5. Przebieg naturalny i rokowanie

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki prowadzi do upośledzenia wchłaniania, niedożywienia, ubytku masy ciała, wyniszczenia i w konsekwencji - przedwczesnego zgonu. Uciążliwe objawy ze strony przewodu pokarmowego (w tym biegunka tłuszczowa) i związana z chorobą niezdolność do pracy powodują obniżenie jakości życia chorego, istnieją również dane wskazujące na związek jakości życia ze stopniem odżywienia [9].

Rokowanie dla pacjentów u których występuje zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki zależy od przyczyny jej wystąpienia.

W przypadku pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki rokowanie zależy od wielu czynników. Śmiertelność w PZT sięga 50% po upływie 20-25 lat trwania choroby. Przeciętnie 15-20% chorych umiera z powodu ostrego zapalenia trzustki i jego powikłań (które często jest nawracające w przebiegu PZT). Większość pozostałych zgonów jest spowodowana przyczynami związanymi z przewlekłym alkoholizmem. Jedynie 13% chorych na PZT umiera z powodów bezpośrednio związanych z chorobą. W alkoholowym PZT rokowanie jest zdecydowanie gorsze [9].

W stanach po resekcji żołądka oraz w przebiegu choroby nowotworowej rokowanie dotyczy ogólnego stanu klinicznego pacjenta, który jest w mniejszej mierze związany z niewydolnością trzustki, a w większej z chorobą główną (najczęściej chorobą nowotworową). Dla nowotworu trzustki rokowanie zależy przede wszystkim od możliwości wykonania resekcji. Jest ona możliwa zaledwie u <20% chorych. Około 80% operowanych chorych umiera w ciągu 1 – 2 lat, a 5 lat przeżywa 10-20% (po zabiegach w wyspecjalizowanych ośrodkach). Najczęściej jednak w chwili rozpoznania u 80-90% chorych proces nowotworowy jest zaawansowany, a rak niemożliwy do wycięcia. U chorych z miejscowo zaawansowaną chorobą, bez przerzutów, średni czas przeżycia wynosi 6-10

miesiący. W razie przerzutów skraca się do 3-6 miesięcy, a długoterminowe przeżycie praktycznie się nie zdarza [9].

2.6. Jakość życia

Choroby trzustki, w szczególności ostre i przewlekłe jej zapalenie oraz rak tego narządu, znacząco obniżają jakość życia pacjentów poprzez uporczywe dolegliwości bólowe, częste hospitalizacje, a co za tym idzie – uniemożliwiają normalne funkcjonowanie chorego. We wszystkich tych schorzeniach długi czas hospitalizacji, wysokie koszty leczenia wiążą się często z koniecznością wielokrotnych interwencji chirurgicznych i stosowania farmakoterapii [15].

Do oceny jakości życia pacjentów z chorobami trzustki najczęściej stosuje się ankiety i skale, które oceniają sferę fizyczną (sprawność funkcji fizjologicznych, aktywność, zdolność samoobsługi), sferę psychiczną (akceptację choroby, gniew, przygnębienie), aktywność społeczną (kontakty interpersonalne, warunki materialno-bytowe) oraz doznania somatyczne (pytania o objawy chorobowe). Przykładem takiego narzędzia jest powszechnie stosowany w Polsce i na świecie kwestionariusz stworzony przez Europejską Organizację Leczenia i Badania Raka EORTC – QLQ-c30. Wykazano szerokie zastosowanie tego kwestionariusza nie tylko w onkologii, ale również w innych przewlekłych schorzeniach, w tym PZT [16]. Dodatkowy moduł rozszerzający tylko dla pacjentów z chorobami trzustki nosi nazwę QLQ PAN26. Pytania ankiety dotyczą bólu, możliwości odżywiania, żółtaczkę, zaburzeń jelitowych, problemów emocjonalnych związanych z chorobą oraz objawów, takich jak: wyniszczenie, niestrawność, wzdęcia, zaburzenia smaku i suchość ust. Moduł rozszerzający PAN26 może być stosowany łącznie z ankietą QLQ-c30 bądź samodzielnie [15].

Jednym z najistotniejszych objawów w przebiegu chorób trzustki (w tym zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki) jest ból nadbrzusza. Ból, szczególnie przewlekły, powoduje pogorszenie samopoczucia, rozdrażnienie, lęk, a w następstwie problemy emocjonalne i niemożliwość akceptacji choroby [17]. W piśmiennictwie zwraca się uwagę na dużą potrzebę pogłębiania wiedzy na temat mechanizmów bólu i możliwości pomocy chorym na OZT, PZT i raka trzustki, ponieważ w tych schorzeniach ból jest głównym czynnikiem determinującym złą jakość życia [15].

Kolejnym poważnym problemem pacjentów z chorobami trzustki jest redukcja masy ciała prowadząca do wyniszczenia organizmu i kacheksji. Często jeszcze przed postawieniem diagnozy chory traci kilka do kilkunastu kilogramów masy ciała. Kolejny ubytek masy zachodzi często po zastosowanym leczeniu operacyjnym, co wynika m.in. z konieczności zastosowania diety pooperacyjnej. U wielu pacjentów taki stan trwa jeszcze długo po wypisie ze szpitala. Utrzymujące się nawet do 3 miesięcy po operacji objawy ze strony przewodu pokarmowego, psychiczny opór przed rozszerzeniem diety o nowe pokarmy lub źle dobrana i nieodpowiednio zbilansowana dieta, wynikająca z braku wiedzy i edukacji personelu medycznego opiekującego się chorym, prowadzą do dalszego zmniejszenia masy ciała, osłabienia i pogarszającej się kondycji pacjenta [15].

2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Odnaleziono ograniczone dane na temat rozpowszechnienia zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki w populacji ogólnej. Wyniki badania epidemiologicznego przeprowadzonego w Niemczech (badanie o akronimie ESTHER, mającego na celu wczesne wykrywanie przewlekłych chorób u osób starszych) wykazały, że 105 z 914 (11,5%) przebadanych osób w wieku 50 do 75 lat wykazywało objawy EPI, ocenianej na podstawie zawartości elastazy-1 w kale (wartość parametru: ≤ 200 μg elastazy-1/g kału) [18]. U 47 pacjentów (5,1%) zidentyfikowano ostrą zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki (< 100 μg elastazy-1/g kału). W badaniu tym odnotowano również wyraźną zależność pomiędzy wzrostem częstości występowania zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki wraz z postępującym wiekiem pacjenta. Zaobserwowano również częstsze występowanie schorzenia u mężczyzn niż u kobiet [18].

Częstość występowania zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki jest zależna od analizowanej populacji chorych, u których stan ten występuje, i w taki sposób jest najczęściej raportowana.

Wśród pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki jest jednym z kryteriów rozpoznania choroby, i występuje na ogół w późniejszym jej okresie [9]. Natomiast częstość występowania PZT nie jest dokładnie znana. Ocenia się że występuje ono u 0,04 – 5% populacji. W Polsce zachorowalność roczną szacuje się na 5 – 10/ 100 000, a chorobowość na 30 – 57/ 100 000. Alkoholowe PZT występuje częściej u mężczyzn, zwykle w 4. lub 5. dekadzie życia. Zapadalność na idiopatyczne PZT jest podobna u obu płci, a pierwsze objawy występują w wieku 10-20 lat (postać wcześniej pojawiająca się) lub 50-60 lat (postać późno pojawiająca się). Autoimmunologiczne PZT częściej występuje u mężczyzn, zwykle w wieku 45-75 lat. Postacie dziedziczne ujawniają się zwykle w wieku <20 lat [9]. W przeprowadzonym wśród populacji mieszkańców Warszawy w latach 1982 – 2001 badaniu epidemiologiczno-klinicznym oceniającym częstość występowania PZT rozpoznano łącznie 389 przypadków choroby (wśród 296 949 - 309 926 osób). Przybliżone współczynniki zapadalności (WZ) i chorobowości (Ch) wzrosły w tym okresie dla WZ z 2,0 do 10,7 a dla Ch z 12,3 do 58,3 (w stosunku do 100 000 mieszkańców) [19].

Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki występująca jako następstwo chirurgicznych zabiegów trzustki lub żołądka w dużej mierze warunkowana jest rozległością samego zabiegu. W badaniu Friess i wsp. (1996) wykazano, że u 100% pacjentów po zabiegu całkowitego usunięcia żołądka rozwija się EPI, jednakże było to badanie obserwacyjne przeprowadzone w bardzo niewielkiej populacji pacjentów (N=15) [11]. Szersze dane na temat liczby pacjentów cierpiących z powodu EPI po zabiegu resekcji żołądka są niedostępne. Szacuje się, że ok. 90% pacjentów po zabiegu gastrektomii doświadcza uporczywych objawów żołądkowo-jelitowych, wynikających z upośledzonego trawienia [20].

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych na temat częstości występowania zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u pacjentów ze zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.

2.8. Aktualne postępowanie medyczne

Wytyczne praktyki klinicznej oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych, mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub opinie ekspertów medycznych w danej dziedzinie i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w tych krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały.

Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) w niniejszym opracowaniu wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe.

W pierwszej kolejności omówiono zalecenia polskich wytycznych praktyki klinicznej. Odnaleziono 2 dokumenty omawiające sposoby leczenia zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki u chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki. W Rekomendacjach Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego (2011) zaleca się stosowanie preparatów enzymów trzustkowych w formie kapsułek dojelitowych, zawierających wrażliwe na pH otoczenia mikrosfery, o wysokim stężeniu lipazy. Zalecana dawka minimalna wynosi 25 000 jednostek lipazy, podczas lub bezpośrednio po każdym posiłku [55].

Sposoby leczenia EPI zostały również szeroko omówione w pracy poglądowej opublikowanej w czasopiśmie Farmacja Współczesna. Specjaliści z Kliniki Gastroenterologii i Hepatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego omawiają w niej zalecenia postępowania wśród pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki. Wg nich, sposób leczenia niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki zależy od stopnia ciężkości choroby. Objawy pojawiają się dopiero przy utracie 90% funkcji gruczołu trzustkowego. Kliniczną manifestacją EPI jest biegunka tłuszczowa, czyli obecność licznych, luźnych, tłustych, potyskliwych stolców o gnilnym zapachu, które pojawiają się w wyniku

niedoboru lipazy trzustkowej. Przy upośledzonej funkcji trzustki dochodzi do zmniejszenia sekrecji wodorowęglanów, w efekcie czego środowisko w jelicie cienkim staje się bardziej kwaśne, a lipaza łatwiej niż pozostałe enzymy w tych warunkach ulega inaktywacji [56].

Początkowo leczenie rozpoczyna się od przestrzegania zaleceń ogólnych, w tym stosowania diety o obniżonej zawartości tłuszczów. W przypadku utrzymywania się biegunki należy rozpocząć suplementację enzymów trzustkowych w dawce odpowiadającej 5-10% dobowego wydzielania tych enzymów. Zgodnie z zaleceniami należy podawać 25 000 - 75 000 jednostek lipazy do głównego posiłku oraz 10 000 - 25 000 jednostek do przekąsek. Ponadto połowa dawki powinna zostać przyjęta na początku posiłku, a druga w jego połowie. Na rynku dostępne są preparaty z osłonką jelitową, jak i bez niej. W przypadku stosowania enzymów bez osłonki konieczne jest równoczesne podawanie leków hamujących wydzielanie kwasu solnego. Przy biegunce tłuszczowej należy pamiętać również o suplementacji witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) [56].

Odnaleziono 4 dokumenty dotyczące zaleceń postępowania klinicznego w przebiegu zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki pochodzących z krajów/towarzystw poza Polską. Wytyczne te pokrywają się jednakże z zaleceniami polskich specjalistów.

Najnowsze, oparte o dowody naukowe wytyczne europejskiej grupy HaPanEU (*Harmonizing diagnosis and treatment of chronic pancreatitis across Europe*) z 2017 roku również zalecają stosowanie ekstraktów enzymów trzustkowych w EPI spowodowanej przewlekłą niewydolnością trzustki. Zaleca się stosowanie środków zawierających mikrosfery oraz minimikrosfery (średnica poniżej 2 mm), przed preparatami w formie mikrotabletek. Optymalna dawka lipazy przypadająca na jeden główny posiłek to 40 000 – 50 000 jednostek [57].

Wytyczne *Italian Association for the Study of the Pancreas* (2013) poruszały problematykę suplementacji ekstraktami enzymatycznymi zarówno w populacji pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki, jak i u osób po chirurgicznym usunięciu żołądka oraz z chorobą nowotworową, w której guz uciska przewód trzustkowy bądź przewód żółciowy wspólny. Najbardziej zalecaną formą enzymatycznej terapii dla ogólnej zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki jest pankreatyna w formie minimikrosfer z otoczką odporną na działanie soku żołądkowego w dawce minimum 40 000 - 50 000 jednostek lipazy na posiłek oraz 25 000 jednostek lipazy spożywanej z przekąską. Dawka ta powinna być stopniowo zwiększana, aż do ustania objawów biegunki tłuszczowej, a następnie podtrzymywana. W przypadku przewlekłego zapalenia trzustki wytyczne mówią o dawce początkowej 40 000 jednostek lipazy na posiłek i 20 000 jednostek lipazy na przekąskę, które mogą być zwiększane [53]. W stanach EPI wywołanych resekcją żołądka lub zwężeniem przewodów: trzustkowego lub żółciowego wspólnego, dawka lipazy również powinna wynosić 40 000 - 50 000 jednostek do posiłku oraz 25 000 jednostek do każdej przekąski [53].

Austroazjatycki Klub Trzustkowy (*Australasian Pancreatic Club*) w swoich wytycznych postępowania wśród pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki zaleca dawki w zakresie 25 000 – 50 000 jednostek lipazy do każdego posiłku w przebiegu PZT, natomiast 25 000 – 40 000 jednostek lipazy do posiłków głównych oraz 10 000 jednostek do małych posiłków/przekąsek w przypadku stanów po resekcji żołądka [14].

Dodatkowo, odnaleziono wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologii, w których podkreślono istotną rolę suplementacji preparatami enzymów trzustkowych wśród pacjentów z nowotworem trzustki. Stosowanie pankreatyny zapobiega stanom niedożywienia i utraty masy wśród tych pacjentów i jest wysoce rekomendowane [54].

Podsumowując zalecenia praktyki klinicznej dotyczące postępowania w zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki należy podkreślić, że nie istnieją żadne inne metody leczenia w tym wskazaniu, poza suplementacją ekstraktami enzymów trzustkowych (pankreatyną).

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Informacje o interwencji ocenianej

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Lipancrea® 16 000 (*Pancreatinum*) [6] została omówiona w tabeli poniżej.

Tabela 1. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [6]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Lipancrea® 16 000, 16 000 j. Ph. Eur. lipazy, kapsułki
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: A 09 AA 02 Grupa farmakoterapeutyczna: leki poprawiające trawienie, enzymy
Substancja czynna	Pankreatyna (<i>Pancreatinum</i>) z trzustki wieprzowej o aktywności: - lipazy (16 000 j. Ph. Eur.) - amylazy (11 500 j. Ph. Eur.) - proteaz (900 j. Ph. Eur.)
Mechanizm działania	Lipancrea® 16 000 jest wyciągiem zawierającym zwierzęce enzymy trzustkowe. Produkt zawiera lipazę, amylazę oraz proteazy uzyskane z trzustek wieprzowych. Lipaza hydrolizuje tłuszcze. Amylaza rozkłada skrobię, proteazy - białka. Enzymy te działają w środowisku jelita cienkiego. Każda kapsułka zawiera peletki powlekane otoczką oporną na działanie soku żołądkowego. Dzięki temu zawartość peletki uwalnia się dopiero w świetle dwunastnicy, czyli tam gdzie wydzielany jest sok trzustkowy. W ten sposób produkt może uzupełniać lub zastępować działanie endogennych enzymów trzustkowych. Produkt podany doustnie umożliwia lepsze przyswajanie składników odżywczych zawartych w pożywieniu, usuwa zaburzenia trawienia i zapobiega wystąpieniu objawów takich jak uczucie przepełnienia żołądka po jedzeniu, wzdęcia, bóle brzucha, nudności, wymioty. Lipancrea® 16 000 umożliwia trawienie po wycięciu trzustki oraz ułatwia trawienie w stanach zmniejszonego wydzielania enzymów. Zawarte w leku enzymy działają korzystnie w leczeniu późnego etapu ostrego zapalenia trzustki i niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki u osób w podeszłym wieku.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	Stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane: - przewlekłym zapaleniem trzustki; - resekcją trzustki bądź jej części; - resekcją żołądka; - zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową; - mukowiscydozą.
Wnioskowane wskazanie	Stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane: - przewlekłym zapaleniem trzustki; - resekcją żołądka; - zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane: - resekcją trzustki bądź jej części;

Informacje	Dane
<p>Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>- mukowiscydozą.</p> <p>Dawkowanie:</p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>Zalecane dawki enzymów: 1 do 2 kapsułek do każdego posiłku.</p> <p>Ustaloną dawkę można stopniowo zwiększać, kontrolując objawy kliniczne.</p> <p>Nie należy stosować dawki większej niż 100 000 j. Ph. Eur. lipazy na posiłek (6 do 7 kapsułek produktu Lipancrea® 16 000) lub 400 000 j. Ph. Eur. lipazy na dobę w dawkach podzielonych (25 kapsułek produktu Lipancrea® 16 000).</p> <p><u>Dzieci</u></p> <p>Zalecane dawki enzymów: od 500 do 1 000 j. Ph. Eur. lipazy/kg mc. na posiłek.</p> <p>Ustaloną dawkę można zwiększać stopniowo, kontrolując objawy kliniczne.</p> <p>Nie należy stosować dawki większej niż 2 500 j. Ph. Eur. lipazy/kg mc. na posiłek, czyli 10 000 j. Ph. Eur. lipazy/kg mc. na dobę w dawkach podzielonych.</p> <p>Podanie doustne. Produkt Lipancrea® 16 000 należy przyjmować podczas posiłku, popijając każdą kapsułkę płynem. Kapsułki należy połykać w całości, bowiem zgryzienie lub rozkruszenie może doprowadzić do zniszczenia peletek i unieczynnienia leku. Należy zachować ostrożność, aby nie przetrzymywać produktu w jamie ustnej.</p> <p>Nie jest konieczne podawanie produktu do lekkich posiłków składających się z owoców, jarzyn, soków owocowych i innych produktów beztłuszczowych.</p> <p>Dawkowanie produktu należy ustalać indywidualnie, zależnie od zapotrzebowania pacjenta na enzymy trzustkowe.</p>
<p>Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Jednoczesne przyjmowanie leków z grupy antagonistów receptora H₂ (cymetydyna, ranitydyna, famotydyna) może spowodować zmniejszenie siły działania produktu.</p> <p>W rzadkich przypadkach, u dzieci z mukowiscydozą otrzymujących duże dawki enzymów odnotowano przypadki zwężenia jelita. Przyczyna tego powikłania nie jest znana, uważa się jednak, że może ono być związane z podawaniem zbyt dużych dawek produktu. Dlatego też należy bezwzględnie przestrzegać dawkowania” oraz nie przekraczać u dzieci dawki 2 500 j. Ph. Eur. lipazy/kg mc. na posiłek.</p> <p>Podanie leku z pożywieniem o pH wyższym niż 5,5 (np. jaja, kurczaki, cielęcina, zielony groszek) może zmniejszać jego skuteczność. W takich warunkach istnieje możliwość wcześniejszego uwolnienia substancji czynnych z peletek (zanim lek dotrze do dwunastnicy), co może powodować unieczynnienie enzymów w świetle żołądka, a także prowadzić do podrażnienia błony śluzowej jamy ustnej.</p>
<p>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Antagoniści receptorów H₂ (cymetydyna, ranitydyna, famotydyna) oraz inne leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego mogą zmniejszać siłę działania produktu leczniczego.</p> <p>Pankreatyna może ograniczać wchłanianie kwasu foliowego z przewodu pokarmowego - pacjenci przyjmujący produkt mogą wymagać uzupełnienia ewentualnych niedoborów tego związku.</p> <p>Pankreatyna może również zmniejszać wchłanianie soli żelaza. Dotychczas nie określono klinicznego znaczenia tej interakcji.</p>
<p>Wpływ na płodności, ciążę i laktację</p>	<p><u>Ciąża</u></p> <p>Ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich badań u ludzi, nie można wykluczyć ryzyka uszkodzenia płodu w wyniku podawania produktu kobietom w ciąży.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie ma danych na temat wydzielania substancji czynnych produktu do mleka kobiecego.</p>

Informacje	Dane
	<p>Produkt może być stosowany w ciąży oraz w okresie karmienia piersią jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla dziecka.</p>
Działania niepożądane	<p>Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p>Zaburzenia żołądka i jelit</p> <p>Często: ból brzucha (ICD10: R10).</p> <p>Niezbyt często: zaparcia, nieprawidłowe stolce, biegunka oraz nudności i wymioty (ICD10: R11).</p> <p>Zwężenie odcinka krętniczno-kątniczego oraz okrężnicy wstępującej (kolonopatia włókniejąca), a także zapalenie jelita grubego było opisywane u pacjentów ze zwłóknieniem torbielowatym trzustki (mukowiscydozą) przyjmujących duże dawki produktów pankreatyny. Badania kliniczno-kontrolne nie wykazały dowodów świadczących o związku przyczynowym między stosowaniem lipazy, a występowaniem kolonopatii włókniejącej.</p> <p>W ramach środków ostrożności jakiegokolwiek nietypowe objawy ze strony jamy brzusznej lub zmiany dotychczasowych objawów należy zbadać w celu wykluczenia ewentualnego uszkodzenia jelita grubego, zwłaszcza jeżeli pacjent przyjmuje ponad 10 000 j. Ph. Eur. lipazy/kg masy ciała/dobę.</p> <p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</p> <p>Niezbyt często: reakcje alergiczne i nadwrażliwość skóry (ICD10: L27.0-L27.1).</p> <p>Bardzo rzadko: świąd skóry (ICD10: L29), nie wymagający odstawienia leku.</p> <p>W czasie stosowania produktu mogą również wystąpić: odczyny alergiczne, podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej lub okolicy odbytu.</p> <p>W przypadku stosowania dużych dawek może wystąpić podwyższenie stężenia kwasu moczowego w moczu lub biegunka.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na pankreatynę, białko wieprzowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Ostre zapalenie trzustki.</p>
Podmiot odpowiedzialny	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA
Numer(-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr R/7231
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	14.07.1997 r.
Szczególne warunki dopuszczenia	Nie dotyczy
Status leku sierocego (TAK/NIE)	Nie
Status refundacyjny w Polsce	Nier refundowany

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – pankreatyny w postaci kapsułek zawierających peletki powlekane otoczką oporną na działanie soku żołądkowego (produkt leczniczy Lipancrea® 16 000), biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.06.2017 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [21], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [25], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [26], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [27], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [28], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [29], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [30], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [39], SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [40] oraz PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [41].

Na chwilę obecną (stan na dzień 9.06.2017 roku) zidentyfikowano 3 dokumenty dotyczące rekomendacji finansowania ocenianej interwencji – pankreatyny (po postacią handlową Kreon 25 000® i Kreon 40 000®) na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. AOTMiT w opinii z 2008 roku nie rekomendowała stosowania produktu w przewlekłej niewydolności trzustki oraz w stanach zaburzonego wchłaniania po resekcji trzustki. Jednakże stanowisko z 2012 roku oraz jego późniejsze uzupełnienie uznawało za zasadne zakwalifikowanie leków Kreon 25 000 i Kreon 40 000 (*Pancreatinum*) we wskazaniu: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki w przebiegu PZT, jako świadczenia gwarantowanego.

Ponadto, na stronie internetowej francuskiej agencji *Haute Autorité de Santé* odnaleziono szereg dokumentów rekomendujących finansowanie pankreatyny pod różnymi postaciami handlowymi (Kreon®, EUROBIOL®, LICREASE®) ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (tj. leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przez mukowiscydozę, udokumentowane przewlekłe zapalenie trzustki oraz stany po resekcji trzustki) z sugerowanym poziomem refundacji 65%.

W pozostałych serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych nie odnaleziono żadnych informacji na ten temat.

Tabela 2. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 9.06.2016 roku]

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska	13 lutego 2012: Rada Przejrzystości AOTM uważa za zasadne zakwalifikowanie leków Kreon 25 000 i Kreon 40 000 (pancreatinum) we wskazaniu: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki (PZT) jako świadczenia gwarantowanego, w ramach wykazu leków refundowanych z odpłatnością 30% pod warunkiem stosowania leku tylko u chorych z udokumentowanym PZT i niewydolnością egzokrynną [22].
		16 lipca 2012: Rada Przejrzystości uzupełnia stanowisko nr 2/2012 z dnia 13 lutego 2012 r. w sprawie zakwalifikowania leków Kreon 25 000 i Kreon 40 000 (pancreatinum) we wskazaniu:

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
		<p>zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki w przebiegu PZT, jako świadczenia gwarantowanego poniższym uzasadnieniem. Rada uznaje za zasadne zakwalifikowanie leków Kreon 25 000 i Kreon 40 000 w przebiegu PZT jako świadczenia gwarantowanego, ale tylko w przypadkach EPI potwierdzonej przez specjalistę gastroenterologa [23].</p> <hr/> <p>17 marca 2008: Rada Konsultacyjna AOTM rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie pankreatyny (Kreon 25 000®) w przewlekłej niewydolności trzustki oraz nie rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowania Kreonu 25 000® w zaburzeniach wchłaniania po resekcji trzustki z uwagi na nieprzedstawienie przez wnioskodawcę analiz dotyczących skuteczności leku w tym wskazaniu [24].</p>
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Australia	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Kanada	
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	Nie zidentyfikowano
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja	
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Walia	
		<p>20 lipca 2016: Rada Przejrzystości HAS rekomenduje kontynuację włączenia produktu leczniczego Creon 12 000® oraz Creon 25 000® w postaci kapsułek na listę leków refundowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (tj. leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przez mukowiscydozę, udokumentowane przewlekłe zapalenie trzustki oraz stany po resekcji trzustki).</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 65% [31]</p>
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	<p>15 października 2014: Rada Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie produktu leczniczego Creon 40 000® w postaci kapsułek na listę leków refundowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (tj. leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przez mukowiscydozę, udokumentowane przewlekłe zapalenie trzustki oraz stany po resekcji trzustki).</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 65% [32]</p> <hr/> <p>11 kwietnia 2012: Rada Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie produktu leczniczego EUROBIOL 25 000® w postaci kapsułek na listę</p>

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
		<p>leków refundowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (tj. leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przez mukowiscydozę, udokumentowane przewlekłe zapalenie trzustki oraz stany po resekcji trzustki).</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 65% [33]</p>
		<p>18 lutego 2015: Rada Przejrzystości HAS podtrzymuje decyzję z 11 kwietnia 2012 w sprawie włączenie produktu leczniczego EUROBIOL 25 000® w postaci kapsułek na listę leków refundowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (tj. leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przez mukowiscydozę, udokumentowane przewlekłe zapalenie trzustki oraz stany po resekcji trzustki).</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 65% [34]</p>
		<p>6 lipca 2005: Rada Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie produktu leczniczego EUROBIOL 25 000® w postaci kapsułek na listę leków refundowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (tj. leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przez mukowiscydozę, udokumentowane przewlekłe zapalenie trzustki oraz stany po resekcji trzustki).</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 65% [35]</p>
		<p>2 czerwca 2010: Rada Przejrzystości HAS kontynuuje rekomendację włączenie produktu leczniczego EUROBIOL 25 000® w postaci kapsułek na listę leków refundowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 65% [36]</p>
		<p>6 kwietnia 2016: Rada Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie produktu leczniczego EUROBIOL 25 000® w postaci kapsułek na listę leków refundowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (tj. leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przez mukowiscydozę, udokumentowane przewlekłe zapalenie trzustki oraz stany po resekcji trzustki).</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 65% [37]</p>
		<p>6 marca 2002: Rada Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie produktu leczniczego LICREASE® w postaci kapsułek na listę leków refundowanych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (tj. leczenie zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przez</p>

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
		mukowiscydozę, udokumentowane przewlekłe zapalenie trzustki oraz stany po resekcji trzustki). Proponowany poziom refundacji: 65% [38]
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	Niemcy	
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	Szwecja	Nie zidentyfikowano
<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	Nowa Zelandia	

3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd decyzji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – pankreatyny w postaci kapsułek zawierających peletki powlekane otoczką oporną na działanie soku żołądkowego (produkt leczniczy Lipancrea® 16 000), biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.06.2017 roku.

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) (Polska) [42], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [27], HAS (*Haute Autorité de Santé*) (Francja) [30], PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) (Nowa Zelandia) [43], PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) (Australia) [44], TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) (Szwecja) [45], DMA (*Danish Medicines Agency*) (Dania) [46], CVZ (*College voor Zorgverzekeringen*) (Holandia) [47], AIF (*Agenzia Italiana del Farmacia*) (Włochy) [48], MSPS (*Ministerio de Sanidad y Política Social*) (Hiszpania) [49], MPD (*Medical Product Database*) (Kela; Finlandia) [50], ODD (*Open Drug Database*) (niemiecka część Szwajcarii) [51] oraz HC (*Health Canada*) (Kanada) [52].

W tabeli poniżej omówiono zidentyfikowane dane na temat decyzji refundacyjnych dotyczących pankreatyny w postaci kapsułek zawierających peletki powlekane otoczką oporną na działanie soku żołądkowego.

Tabela 3. Omówienie danych na temat decyzji refundacyjnych dla interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie - zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 9.06.2017 roku

Organizacja	Kraj	Kierunek decyzji, poziom refundacji	Komentarz
Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL)	Polska	Refundowany we wskazaniach: stan po resekcji trzustki oraz mukowiscydoza Odpłatność w zakresie wskazań: <u>bezpłatny</u>	Refundacja pankreatyny pod postacią handlową Kreon 25 000®
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania		Nie wydano decyzji
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	Refundowany Poziom refundacji: 65%	

Organizacja	Kraj	Kierunek decyzji, poziom refundacji	Komentarz
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)	Nowa Zelandia	Refundowany	Brak informacji na temat poziomu odpłatności. Refundacja pankreatyny pod postacią handlową Creon 25 000® i Creon 10 000®
Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)	Australia	Refundowany	Brak informacji na temat poziomu odpłatności. Refundacja pankreatyny pod postacią handlową Creon 25 000®
Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV)	Szwecja	Refundowany	Brak informacji na temat poziomu odpłatności. Refundacja pankreatyny pod postacią handlową Creon 10 000®
Danish Medicines Agency (DMA)	Dania	Nie wydano decyzji	
College voor Zorgverzekeringen (CVZ)	Holandia	Refundowany	Brak informacji na temat poziomu odpłatności. Refundacja pankreatyny pod postacią handlową Creon, Creon Forte, Creon Xtra Forta Panzytrat 10 000, Pancrease HL
Agenzia Italiana del Farmacia (AIF)	Włochy	Nie wydano decyzji	
Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS)	Hiszpania	Nie wydano decyzji	
Medical Product Database (MPD)	Finlandia	Refundowany Poziom refundacji podstawowej: 40% Poziom refundacji specjalnej: 100%	Refundacja specjalna obejmuje pacjentów ze stwierdzoną ciężką przewlekłą niewydolnością trzustki. Refundacja pankreatyny pod postacią handlową Creon 10 000®
Open Drug Database (ODD)	Niemiecka część Szwajcarii	Refundowany Poziom odpłatności: 10%	Refundacja pankreatyny pod postacią handlową Creon 10 000®, Creon 25 000®, Creon 40 000®, Panzytrat 10 000®, Panzytrat 25 000®
Health Canada (HC)	Kanada	Refundowany	Brak informacji na temat poziomu odpłatności. Refundacja pankreatyny pod postacią handlową Creon Minimicrospheres

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3,4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3, 4].

W przypadku gdy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, należy przedstawić porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego [3].

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. Mając na uwadze powyższy fakt, jak właściwy komparator dla pankreatyny w ramach niniejszego raportu HTA wybrano **brak aktywnego leczenia**.

4.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3] należy przedstawić aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. [4] brak jest refundowanych technologii stosowanych w leczeniu osób dorosłych i dzieci z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg żółciowych w przebiegu choroby nowotworowej.

4.3. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. *unmet need*)

Dla chorych z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg żółciowych w przebiegu choroby nowotworowej pankreatyna stanowi jedyną zarejestrowaną opcję terapeutyczną. Na chwilę obecną produkty lecznicze zawierające tę substancję czynną (w tym produkt leczniczy Lipancrea® 16 000) nie są w Polsce refundowane ze środków publicznych.

Zatem podstawową potrzebą populacji pacjentów z EPI jest zapewnienie satysfakcjonującej i łatwo dostępnej terapii, wspomagającej łagodzenie objawów i umożliwiającej prowadzenie normalnego życia. Objęcie opieką medyczną i podjęcie leczenia są jedyną możliwością pomocy osobom dotkniętym tym schorzeniem w przywróceniu lepszej jakości życia.

Przewlekłe zapalenie trzustki, będące jedną z najczęstszych chorób związanych z EPI, znacząco obniża jakość życia pacjentów poprzez uporczywe dolegliwości bólowe, częste hospitalizacje, a co za tym idzie – uniemożliwia normalne funkcjonowanie chorego. Dodatkowo, długi czas hospitalizacji, wysokie koszty leczenia wiążą się często z koniecznością wielokrotnych interwencji chirurgicznych i stosowania farmakoterapii [15].

Jednym z najistotniejszych objawów w przebiegu chorób trzustki (w tym zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki) jest ból nadbrzusza. Ból, szczególnie przewlekły, powoduje pogorszenie samopoczucia, rozdrażnienie, lęk, a w następstwie problemy emocjonalne i niemożliwość akceptacji choroby [17].

Również redukcja masy ciała wynikająca z niedożywienia stanowi poważny problem u pacjentów z zaburzeniami egzokrynnej niewydolności trzustki. Często jeszcze przed postawieniem diagnozy chory traci kilka do kilkunastu kilogramów masy ciała. Kolejny ubytek masy zachodzi często po zastosowanym leczeniu operacyjnym, co wynika m.in. z konieczności zastosowania diety pooperacyjnej. U wielu pacjentów taki stan trwa jeszcze długo po wypisie ze szpitala, prowadząc do dalszego zmniejszenia masy ciała, osłabienia i pogarszającej się kondycji pacjenta [15].

W związku z powyższym, pozytywna decyzja dotycząca podjęcia refundacji pankreatyny we wnioskowanych wskazaniach wydaje się być uzasadniona merytorycznie.

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie, z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z opartymi o dowody naukowe wytycznymi europejskiej grupy HaPanEU (*Harmonizing diagnosis and treatment of chronic pancreatitis across Europe*) z 2017 roku, efektywność enzymatycznej terapii zastępczej suplementami enzymów trzustkowych (pankreatyną) powinna być oceniana adekwatnie do poziomu redukcji objawów związanych z zaburzeniami trawienia (tj. biegunki tłuszczowe, utrata masy ciała, wzdęcia i gazy) oraz normalizacji statusu odżywienia pacjenta. Pomocne w ocenie efektywności klinicznej leku są także testy funkcjonalne, takie jak współczynnik wchłaniania tłuszczu (ang. *coefficient of fat absorption*, CFA) oraz test oddechowy trawienia trójglicerydów 13C-MTG-BT [57].

Również polskie rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego (2011) wskazują, że najważniejszym kryterium skuteczności terapii enzymatycznej jest kliniczna poprawa stanu odżywienia i ustąpienie dolegliwości żołądkowo-jelitowych. W grupie pacjentów bez poprawy klinicznej można zastosować laboratoryjne metody oceniające wchłanianie tłuszczów i będące miernikiem stopnia niewydolności egzokrynnej trzustki, jak np. elastaza 1 [55].

W związku z tym, do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej porównującej pankreatynę (produkt leczniczy Lipancrea® 16 000) z brakiem aktywnego leczenia/placebo wybrano następujące punkty końcowe oceniające:

- skuteczność kliniczną:
 - zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. *coefficient of fat absorption*, CFA) względem wartości początkowej (współczynnik wchłaniania tłuszczu oznacza procent tłuszczu, który jest wchłaniany z przewodu pokarmowego i bierze pod uwagę zarówno ilość spożytego jak i wydalonego z kałem tłuszczu);
 - zmiana współczynnika wchłaniania azotu (ang. *coefficient of nitrogen absorption*, CNA) względem wartości początkowej (współczynnik wchłaniania azotu oznacza procent azotu, który jest wchłaniany z przewodu pokarmowego i bierze pod uwagę zarówno ilość spożytego jak i wydalonego z kałem azotu);
 - zmiana zawartości tłuszczu w stolcu;
 - zmiana częstości wypróżnień;
 - zmiana wyniku w skali ogólnego wrażenia klinicznego (ang. *clinical global impression*, CGI);
 - zmiana częstości występowania biegunki, wzdęć, nudności;
 - zmiana nasilenia bólu brzucha i częstości występowania bólu brzucha;

- zmiana masy ciała oraz zmiana współczynnika BMI (ang. *Body Mass Index*);
- zmiana masy wydalanego stolca oraz jego konsystencji;
- zmiana spożycia kalorii, białka, tłuszczu i węglowodanów,
- zmiana jakości życia oceniana w skali specyficznej dla pacjentów z poszczególnych subpopulacji [55, 57, 58];
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych, klinicznie istotnych, związanych z leczeniem lub powodujących przerwanie leczenia);
 - zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - rezygnacji z leczenia.

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Lipancrea® 16 000 (*Pancreatinum*);
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)


Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Lipancrea® 16 000, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	<p>Populacja pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przewlekłym zapaleniem trzustki; - resekcją żołądka; - zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową.
Interwencja	Produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 (<i>Pancreatinum</i>) występujący w postaci kapsułek, stosowany doustnie.
Komparator	Brak aktywnego leczenia/placebo.
Wyniki zdrowotne	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana współczynnika wchłaniania tłuszczu (ang. <i>coefficient of fat absorption</i>, CFA) względem wartości początkowej (współczynnik wchłaniania tłuszczu oznacza procent tłuszczu, który jest wchłaniany z przewodu pokarmowego i bierze pod uwagę zarówno ilość spożytego jak i wydalonego z kałem tłuszczu);EPI ▪ zmiana współczynnika wchłaniania azotu (ang. <i>coefficient of nitrogen absorption</i>, CNA) względem wartości początkowej (współczynnik wchłaniania azotu oznacza procent azotu, który jest wchłaniany z przewodu pokarmowego i bierze pod uwagę zarówno ilość spożytego jak i wydalonego z kałem azotu); ▪ zmiana zawartości tłuszczu w stolcu; ▪ zmiana częstości wypróżnień; ▪ zmiana wyniku w skali ogólnego wrażenia klinicznego (ang. <i>clinical global impression</i>, CGI); ▪ zmiana częstości występowania biegunki, wzdęć, nudności; ▪ zmiana nasilenia bólu brzucha i częstości występowania bólu brzucha; ▪ zmiana masy ciała oraz zmiana współczynnika BMI (ang. <i>Body Mass Index</i>); ▪ zmiana masy wydalanego stolca oraz jego konsystencji; ▪ zmiana jakości życia oceniana w skali specyficznej dla pacjentów z poszczególnych subpopulacji [55, 57, 58]; <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych, klinicznie istotnych, związanych z leczeniem lub powodujących przerwanie leczenia); ▪ ryzyko zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych; ▪ ryzyko rezygnacji z leczenia.
Typ badań	<p>Badania z randomizacją</p> <p>Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją)</p>
Inne	<p>Publikacje w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych.</p> <p>Badania opublikowane i nieopublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników)*</p>

* W analizie wykonalności raportu HTA uwzględniono również badania w toku (możliwość publikacji wyników wstępnych lub końcowych w 2017 r.)

8. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 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. Obwieszczenie z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71).
5. Obwieszczenie z dnia 31 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017 r. poz. 45).
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
7. 
8. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. Tom I, wydanie 2008.
9. Interna Szczeklika 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015 s. 992-994.
10. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2013; 19(42): 7258-7266.
11. Friess H, Böhm J, Müller MW, Glasbrenner B, Riepl RL, Malfertheiner P, et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:341–347 (abstrakt: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607504> (lipiec 2017)).
12. <http://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/82088,choroby-trzustki-postepy-2012> (lipiec 2017)
13. Bartel MJ, Asbun H, Stauffer J, Raimondo M. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: a review of the literature. *Dig Liver Dis* 2015;47(12): 1013-20.
14. Australasian Pancreatic Club. Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. October 2015.
15. Zielińska D, Durlik M. Jakość życia pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu chorób trzustki – praca pogładowa. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2010; 5 (2): 83–87.
16. Zhao L, Portier K, Stein K, et al. Exploratory factor analysis of the cancer problems in living scale: a report from the American Cancer Society's Studies of Cancer Survivors. *J Pain Symptom Manage* 2008; 37: 676-86.
17. Brenes GA. Anxiety, depression, and quality of life in primary care patients. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007; 9: 437-43.
18. Rothenbacher D, Löw M, Hardt PD, Klör HU, Ziegler H, Brenner H. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(6):697-704.
19. Jarosz M, Dzieniszewski J, Orzeszko M. 20-Years prospective epidemiological-clinical observations of the chronic pancreatitis. *Gastroenterologia Polska*, 2003; 10 (4):371-378.
20. Straatman J, Wiegel J, van der Wielen N, et al. Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency after Gastrectomy for Cancer. *Dig Surg*. 2017 Mar 18. doi: 10.1159/000454958 (praca w druku).
21. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl> (lipiec 2017)
22. http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-02-2012-Kreon/Uchwala_2_2012.pdf (lipiec 2017)
23. http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-02-2012-Kreon/U_17_203_RP_20120716_stanowisko_2_Kreon_zap_trzustki_UZUPELNIENIE.pdf (lipiec 2017)

24. http://www.oid.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_11_03_2008_pankreatyna_Kreon25000.pdf (lipiec 2017)
25. PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*): <http://www.health.gov.au> (lipiec 2017)
26. CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*): <http://www.cadth.ca/> (lipiec 2017)
27. NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*): <http://www.nice.org.uk/> (lipiec 2017)
28. SMC (*Scottish Medicines Consortium*): <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (lipiec 2017)
29. AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*): <http://www.awmsg.org/> (lipiec 2017)
30. HAS (*Haute Autorité de Santé*): <http://www.has-sante.fr> (lipiec 2017)
31. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14836_CREON_PISRI_avis2_CT14836.pdf (lipiec 2017)
32. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13832_CREON_40000_Ins_Avis2_CT_13832.pdf (lipiec 2017)
33. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/eurobiol_11042012_avis_ct8311.pdf (lipiec 2017)
34. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13947_EUROBIOL_PIS_RI_Avis1_CT13947.pdf (lipiec 2017)
35. <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031879.pdf> (lipiec 2017)
36. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/eurobiol_-_ct-7737.pdf (lipiec 2017)
37. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14457_EUROBIOL_QD_INS_Avis1_CT14457.pdf (lipiec 2017)
38. <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020940.pdf> (lipiec 2017)
39. IQWIG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*): <https://www.iqwig.de/> (lipiec 2017)
40. SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*): <http://www.sbu.se/en/> (lipiec 2017)
41. PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> (lipiec 2017)
42. BIL (Biuletynu Informacji o Lekach/Zespól ds. Gospodarki Lekami): <http://www.bil.aptek.pl> (lipiec 2017)
43. PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) <http://pharmac.govt.nz/> (lipiec 2017)
44. PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) <http://www.pbs.gov.au/> (lipiec 2017)
45. TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) <http://www.tlv.se> (lipiec 2017)
46. DMA (*Danish Medicines Agency*) <http://www.medicinpriser.dk/> (lipiec 2017)
47. CVZ (*College voor zorgverzekeringen*) <http://www.medicijnkosten.nl/> (lipiec 2017)
48. AIF (*Agenzia Italiana del Farmacia*) <http://www.agenziafarmaco.it/en/> (lipiec 2017)
49. MSPS (*Ministerio de Sanidad y Política Social*) <http://www.msssi.gob.es/> (lipiec 2017)
50. MPD (*Medical Product Database*) http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en (lipiec 2017)
51. ODD (*Open Drug Database*) <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/> (lipiec 2017)
52. HC (*Health Canada*) www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php (lipiec 2017)
53. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle Fave G, Falconi M; Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. *World J Gastroenterol.* 2013;19(44):7930-46.
54. Pancreatic Section of the British Society of Gastroenterology, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, Royal College of Pathologists, Special Interest Group for Gastro-Intestinal Radiology. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut* 2005; 54 (suppl. V):v1-v16.
55. Żuk K, Czkwianianc E, Degowska M i wsp. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2011; 6 (6): 339–352.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (Pancreatinum) w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki

56. Siepsiak M, Adrych K. Leczenie zachowawcze, endoskopowe i chirurgiczne chorych na przewlekłe zapalenie trzustki. *Farmacja Współczesna* 2014; 7: 169-174.
57. Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*, 2017, Vol. 5(2) 153–199.
58. Shafiq N, Rana S, Bhasin D, Pandhi P, Srivastava P, Sehmy SS, Kumar R, Malhotra S. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 7(4) :CD006302.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [6]	14
Tabela 2. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 9.06.2016 roku]	17
Tabela 3. Omówienie danych na temat decyzji refundacyjnych dla interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie - zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 9.06.2017 roku	20
Tabela 4. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	27

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

Instytut 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
1.7.1.1.1. 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

ZLECIENIODAWCA	Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o.	
WYKONAWCA	Institut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Plk. 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>)
EPJ	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 [redacted] z perspektywy wspólnej
- Oszczędności [redacted] z perspektywy pacjenta
- Wydatki [redacted] 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 [redacted] z perspektywy wspólnej
- Oszczędności [redacted] z perspektywy pacjenta
- Wydatki [redacted] 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 [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] z perspektywy wspólnej i znalazł się poniżej progu opłacalności.

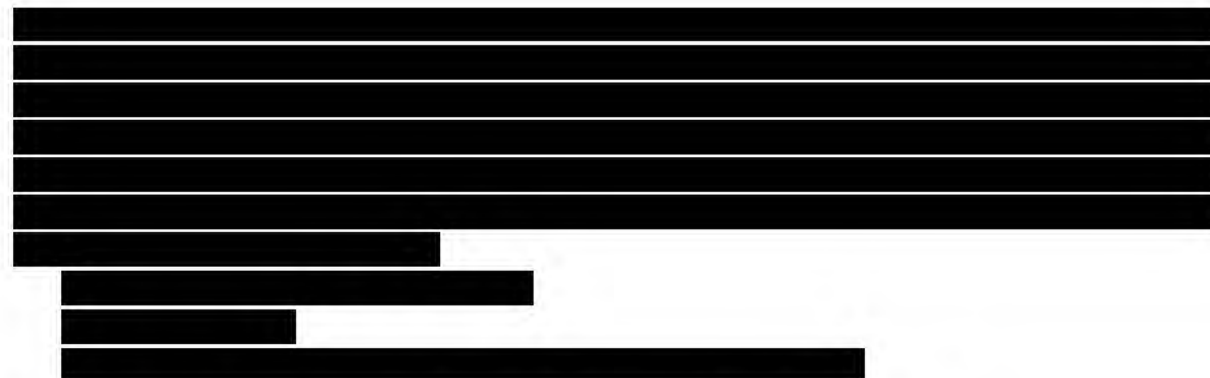
Natomiast minimalizacja kosztów wykazała, że terapia pankreatyną refundowaną wiąże się z oszczędnościami z perspektywy wspólnej oraz perspektywy pacjenta.

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.

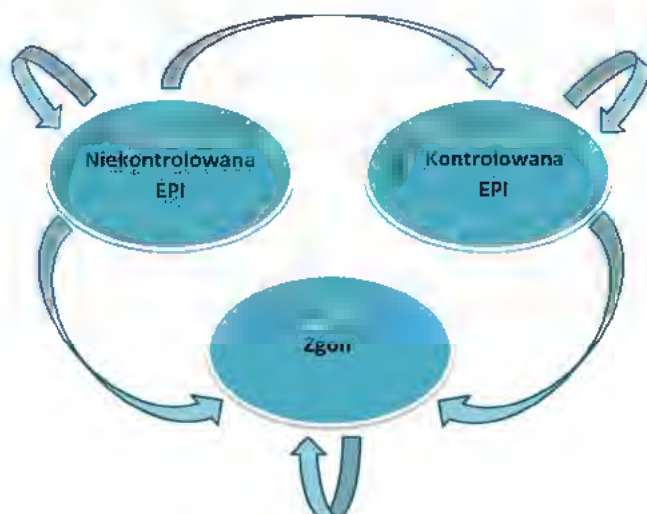
Pacjent może znaleźć się w jednym z dwóch stanów zdrowia uzależnionych od wysokości CFA (współczynnik wchłaniania tłuszczu) zdefiniowanych w tabeli poniżej.

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

Stan modelu	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: Kontrolowaną EPI, Niekontrolowaną EPI oraz zgon będący stanem terminalnym.
- Stanom przypisano odpowiednie wartości użyteczności na podstawie publikacji Poulou 2007 [9]
- W analizie przyjęto dożywni 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 compliancy 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. zmian 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 kapsulek			
KREON TRAVIX 10 000 j. 20 kapsulek			
KREON 25000 j. 50 kapsulek - nierefundowana część			
NEO PANCREATIN FRT 10 000 j. 50 kapsulek			

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 przejęcia 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 dotyczących 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	
Parametry kosztowe				
Średnia cena za DD nierefundowanej pankreatyny: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	██████	██████	██████	Jako wartości w analizie wrażliwości przyjęto minimalną oraz maksymalną ceną 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	██████			
Użyteczności stanów zdrowia				
Użyteczności w stanie Kontrolowana EPI	0,90	0,70	0,95	Na podstawie publikacji Poulosse 2007 [9], testowano wartości skrajne przedziałów ufności.
Użyteczności w stanie Niekontrolowana EPI	0,71	0,50	0,80	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Mediana wieku pacjentów	44 lata	Nie testowano		Na podstawie badania Thorat [14]
Prawdopodobieństwa zdarzeń				
Pierwszy cykl modelu:				
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		
Kolejne cykle				
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]
Przeżycie całkowite (pacjenci z PZT)				
Po 10 latach	70%	Testowano wykorzystanie regresji		Lowenfels 1994 [19]
Po 20 latach	45%	wykładniczej		
Pozostałe parametry				
Horizont 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]				
	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea 16 000	Koszt inkrementalny	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea® 16 000	Koszt inkrementalny	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea® 16 000	Koszt inkrementalny	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea® 16 000	Koszt inkrementalny	Progowa cena zbytu netto produktu Lipancrea
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]			Progową cenę 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	■	■	■	■	■	■	■	■	■

1.7. 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. Włączanie/wykluczanie 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 dobową dawką 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 pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* 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 pharmacoeconomic or pharmacoeconomic* 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.)

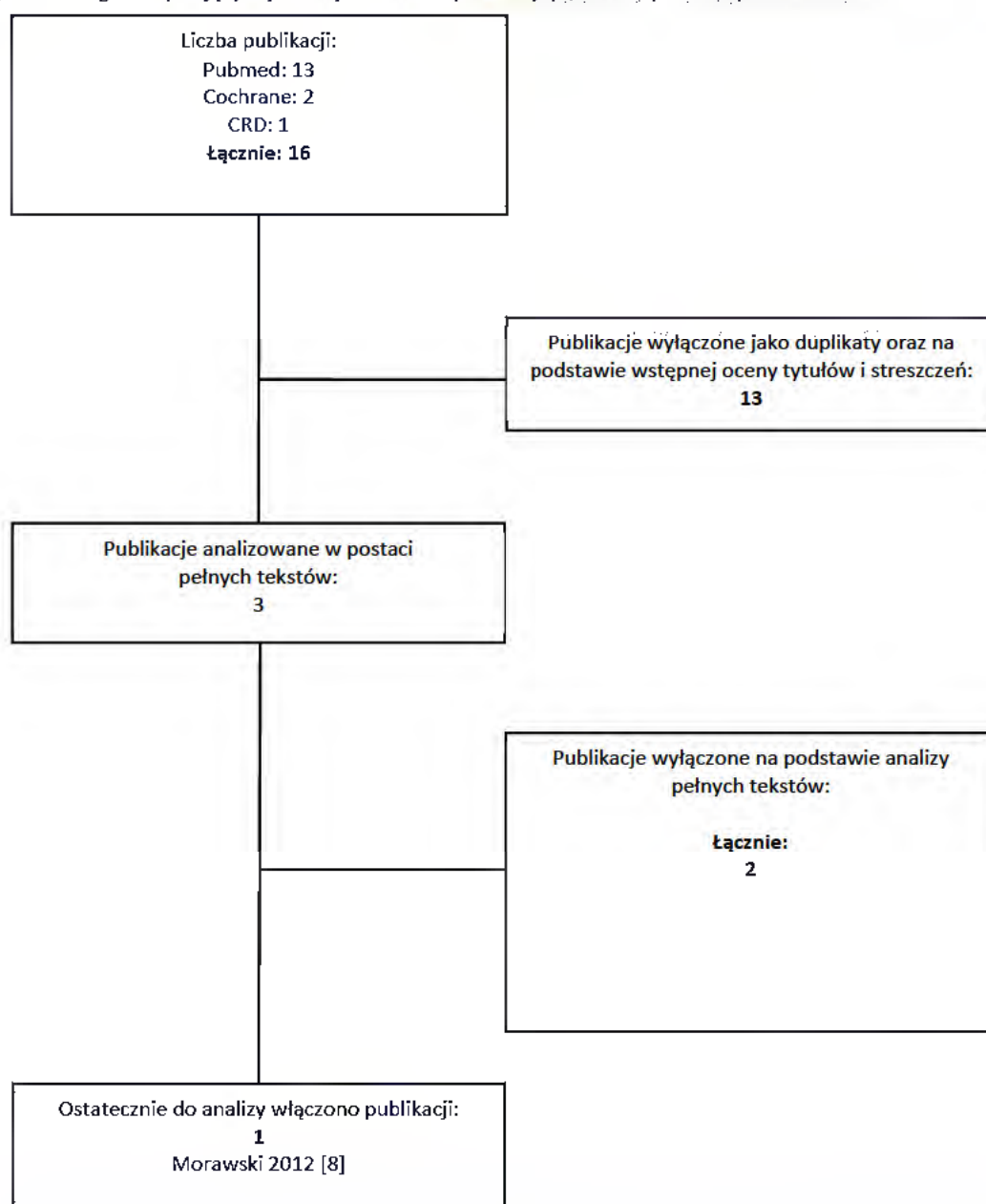
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH DESCRIPTOR Pancreatin EXPLODE ALL TREES	0
2.	Pancreatin or pancreatin OR "diastase vera" OR entozymy OR lipazym OR neopancreatin OR "pancreatin granulate" OR pancreatine OR pancrex OR "pancrex v" OR "pancrex y forte" OR pankreatan OR pankreatin OR pankreon OR "pankreon fuerte" OR pankreozym OR panteric OR panzytrat OR lipancrea OR kreon OR creon	3
3.	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* 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	
Publikacja Morawski 2012 [8]	
Interwencje	Pankreatyna w postaci minimikrosfer (produkt leczniczy Kreon) vs brak stosowania substytucyjnej terapii enzymami trzustkowymi (no PERT)
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

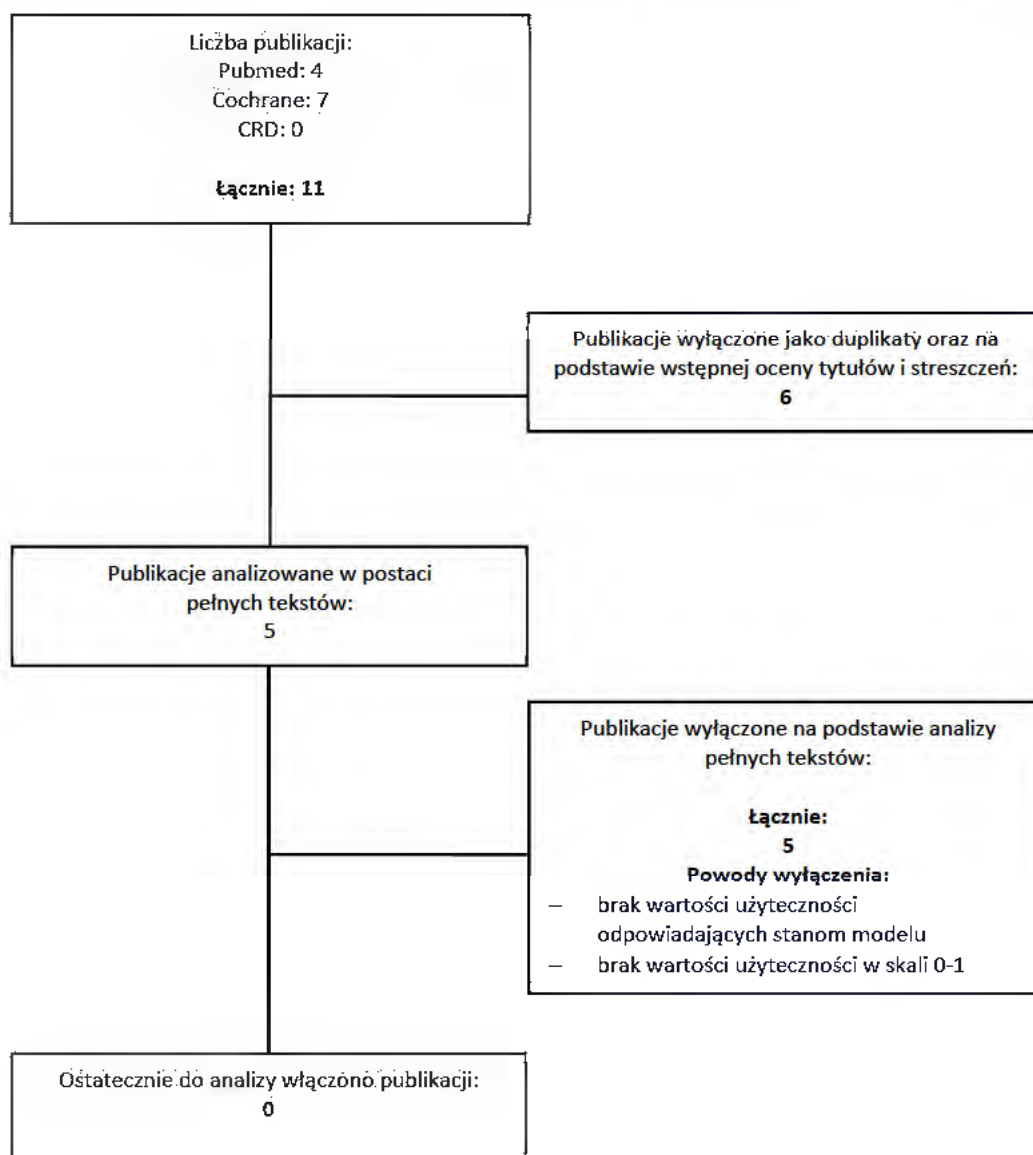
Tabela 21. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 02.06.2017r.)

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

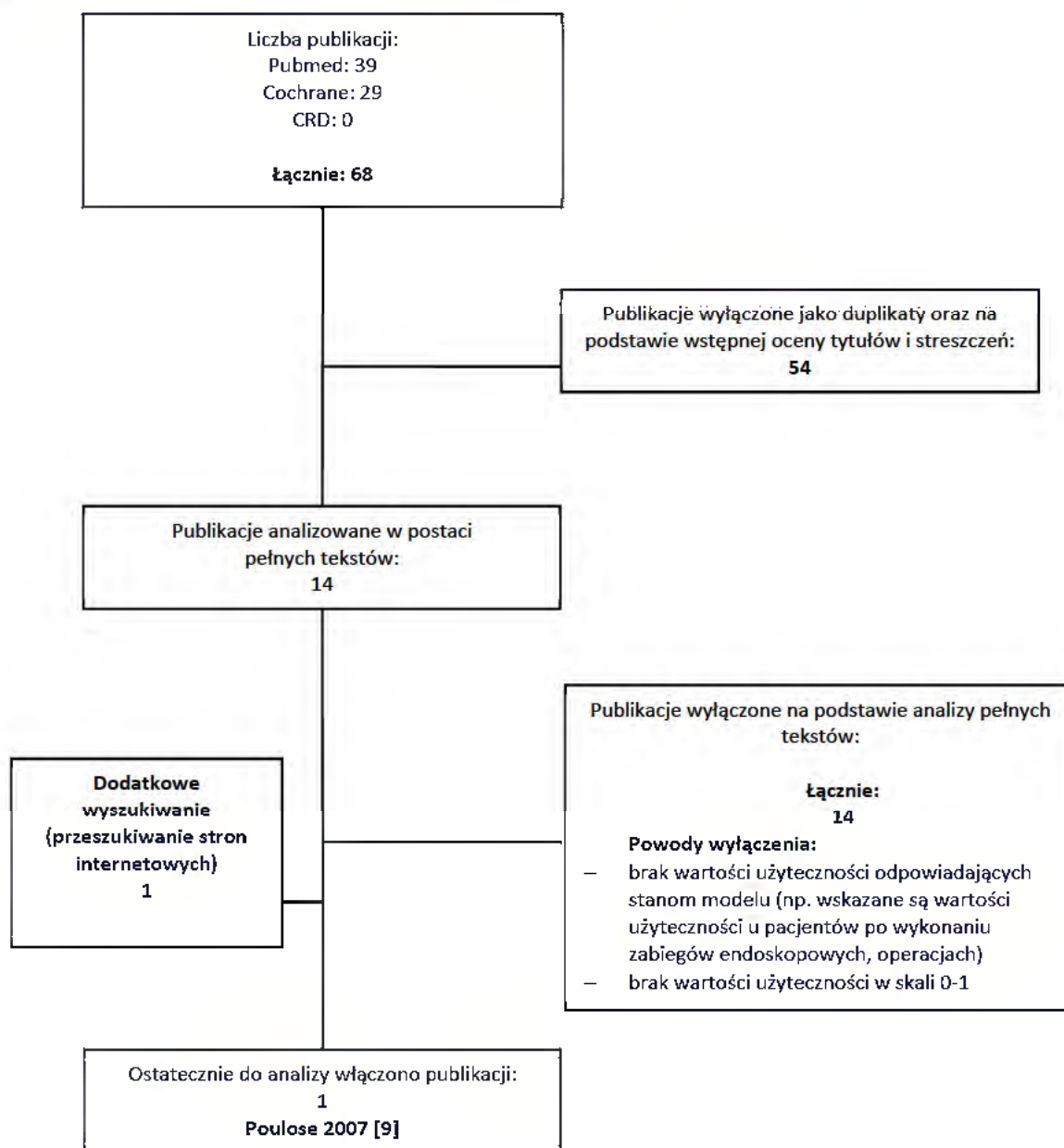
Tabela 24. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CRD* (wyszukiwanie zakończone 21.06.2017r.)

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-województw-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 niepublikowana).
7. ██████████, Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (Pancreatinum) w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. Kraków 2017 (praca niepublikowana).
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 Poulouze 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