

Produkt leczniczy
Lipancia® 16 000 (**Pancreatinum**)
w leczeniu stanów
zewnątrzwydzielniczej
niewydolności trzustki - analiza
wpływu na system ochrony
zdrowia

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

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	3
INDEKS SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE	5
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	7
1.1. CEL ANALIZY.....	7
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO LIPANCREA® 16 000	7
1.3. UZASADNIENIE KWALIFIKACJI PRODUKTU LECZNICZEGO LIPANCREA® 16 000 DO GRUPY LIMITOWEJ 13.0 ENZYMY TRZUSTKOWE	8
1.4. METODYKA I ZAŁOŻENIA	8
1.4.1. Perspektywa	9
1.4.2. Horyzont czasowy.....	9
1.4.3. Źródła danych	9
1.4.4. Populacja	9
1.4.5. Porównywane scenariusze	10
1.4.6. Forma przedstawienia wyników	10
1.4.7. Dyskontowanie	10
1.4.8. Współczynnik <i>compliance</i>	10
1.5. OSZACOWANIE POPULACJI	11
1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	11
1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Lipancrea® 16 000	14
1.5.3. Populacja, w której produkt Lipancrea® 16 000 jest obecnie stosowany	15
1.5.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie	15
1.6. UDZIAŁY W RYNKU	16
1.6.1. „Scenariusz istniejący”.....	16
1.6.2. „Scenariusz nowy”	16
1.7. KOSZTY	17
1.7.1. Koszt produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (wnioskowana technologia medyczna)	17
1.7.2. Koszty pozostałych leków zawierających pankreatynę	18
1.8. ZUŻYCIE ZASOBÓW	19
1.9. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	20
1.9.1. Analiza podstawowa.....	20
1.9.2. Analiza wrażliwości.....	21
1.9.2.1. Założenia analizy wrażliwości.....	21
1.9.2.2. Wyniki analizy wrażliwości	22
1.10. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	26
1.11. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	27
2. PIŚMIENNICTWO	29
3. SPIS TABEL	31

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

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

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych• Zbieranie danych kosztowych• Budowa kalkulatora• Wykonanie obliczeń• Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych• Zbieranie danych kosztowych• Budowa kalkulatora• Wykonanie obliczeń• Opracowanie dokumentu
[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 (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych – AOTM)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
PZT	Przewlekłe zapalenie trzustki (ang. <i>Chronic Pancreatitis</i>)
EPI	Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (ang. <i>Exocrine Pancreatic Insufficiency</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DD	Dzienna dawka
DGL	Departament Gospodarki Lekami
GUS	Główny Urząd Statystyczny
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>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LDD	Limitowa dawka dobową
PERT	Substytucyjna terapia enzymami trzustkowymi (ang. <i>Pancreatic Enzyme Replacement Therapy</i>)
mln	Milion
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
opak.	Opakowanie
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
PZT	Przewlekłe zapalenie trzustki
r.	Rok
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 zawierającego pankreatynę z trzustki wieprzowej w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki.

Metodyka i założenia

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

niniejsza analiza wpływu na budżet rozpatruje ocenę leku Lipancrea® 16 000 w pozostałych zarejestrowanych wskazaniach, tj.: leczenie pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną:

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

w horyzoncie dwóch lat (lata 2018 – 2019), przyjmując za pierwszy rok horyzontu rok 2018, w którym prognozowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych oraz analizy wrażliwości.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Szacowane zmiany wydatków wynikających z refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli.

Tabela 1. Zmiany wydatków wynikające z refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000.

Perspektywa	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok refundacji (2018)	II rok refundacji (2019)
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	████████	████████
Perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjentów)	████████	████████
Perspektywa świadczeniobiorcy	████████	████████

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie pacjentów z EPI spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową zwiększą się o ██████████ PLN zarówno w I jak i w II roku horyzontu czasowego w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Z perspektywy wspólnej roczne oszczędności wynikające z refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 będą o ██████████ PLN niższe zarówno w I jak i w II roku horyzontu czasowego w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Roczne oszczędności z perspektywy pacjenta wyniosą ██████████ PLN w obu latach horyzontu czasowego w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wnioski końcowe

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. W chwili obecnej pacjenci nie mają dostępu do żadnego produktu leczniczego zawierającego pankreatynę, który byłby finansowany ze środków publicznych. Nader często pacjenci wymagają dożywotniej terapii w celu wyrównania niedoboru enzymów trawiennych produkowanych przez trzustkę.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 poprawi kondycję finansową pacjentów (roczne oszczędności z perspektywy pacjenta wynoszą ████████ PLN w obu latach horyzontu czasowego w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”). Ponadto, należy zauważyć, że pomimo wzrostu kosztów z perspektyw NFZ, wykazano oszczędności z perspektywy wspólnej.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 zawierającego pankreatynę z trzustki wieprzowej.

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

1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lipancrea® 16 000

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lipancrea® 16 000. Prognozowany termin wprowadzenia refundacji preparatu to styczeń 2018 r.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lipancrea® 16 000

Składowa wnioskowanych warunków	Opis składowej
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Lipancrea® 16 000, 16 000 j. Ph. Eur. lipazy, kapsułki
Kod ATC [5]	A09AA02
Substancja czynna	Pankreatyna z trzustki wieprzowej o aktywności: <ul style="list-style-type: none">• lipazy 16 000 j. Ph. Eur.• amylazy 11 500 j. Ph. Eur.• proteaz 900 j. Ph. Eur.
Zawartość opakowania jednostkowego	60 kapsułek

W całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Wnioskowane wskazanie



Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Deklarowany poziom odpłatności	■
Cena zbytu netto	■
Założenia dotyczące grup limitowych	Zakwalifikowanie do grupy limitowej: 13.0 Enzymy trzustkowe
Instrument dzielenia ryzyka	Nie jest wnioskowany

1.3. Uzasadnienie kwalifikacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 do grupy limitowej 13.0 Enzymy trzustkowe

Zgodnie z zapisami art. 15 Ustawy o refundacji [2] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy tych samych wskazaniach refundacyjnych oraz podobnej skuteczności. Dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 będzie dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Obecnie w Polsce dostępny jest już refundowany w leczeniu EPI spowodowanej resekcją trzustki bądź mukowiscydozą lek zawierający pankreatynę (Kreon® 25 000). Produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 zawiera tę samą substancję czynną, co produkt leczniczy Kreon 25 000 – pankreatynę (*Pancreatinum*), oraz postać farmaceutyczną (kapsułki dojelitowe).

niniejszy raport HTA rozpatruje ocenę leku Lipancrea® 16 000 w pozostałych zarejestrowanych wskazaniach (tj. leczenie pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka, bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową), w których wnioskuje się o dołączenie produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 do istniejącej grupy limitowej 13.0 Enzymy trzustkowe.

1.4. Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

niniejsza analiza wpływu na budżet rozpatruje ocenę leku Lipancrea® 16 000 w pozostałych zarejestrowanych wskazaniach, tj.: leczenie pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną:

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

w horyzoncie dwóch lat (lata 2018 – 2019), przyjmując za pierwszy rok horyzontu rok 2018, w którym prognozowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2013, dołączonym do niniejszego dokumentu.

1.4.1. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów.

Ze względu na współpłacenie pacjenta wykupującego lek na podstawie otrzymanej recepty przedstawiono również wydatki z perspektywy świadczeniobiorcy.

1.4.2. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2018 - 2019).

1.4.3. Źródła danych

W analizie korzystano z danych, których zastosowanie wiązać się będzie z najmniejszym błędem oszacowań. Wykorzystano dane:

- Źródła danych populacyjnych: GUS: Prognoza ludności na lata 2014-2050 [26], opublikowane polskie [12, 13, 14] oraz europejskie [15, 16, 17] badania epidemiologiczne, opinie ekspertów klinicznych [29], statystyki JGP publikowane przez NFZ [19].
- Źródła danych kosztowych: dane Wnioskodawcy (producenta) leku, dane sprzedażowe IMS.
- Opinie czołowych ekspertów medycznych w dziedzinie gastroenterologii uzyskane w wyniku badania ankietowego [29].

1.4.4. Populacja

Produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 jest zarejestrowany do stosowania u dorosłych i dzieci z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją trzustki bądź jej części, resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych, spowodowaną chorobą nowotworową, lub mukowiscydozą. [REDAKCYJNA] w niniejszym raporcie HTA populacja docelowa została zdefiniowana jako pacjenci z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną:

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

[REDAKCYJNA]
[REDAKCYJNA]
Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.5.

1.4.5. Porównywane scenariusze

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- „scenariusza istniejącego”, zakładającego brak refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 w leczeniu pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki (EPI);
- „scenariusza nowego”, w którym produkt Lipancrea® 16 000 uzyskuje refundację we wnioskowanym wskazaniu.

W analizie oszacowano bezwzględną zmianę kosztów płatnika wynikającą z wprowadzenia preparatu Lipancrea® 16 000 na listę leków refundowanych. Ze względu na współpłacenie pacjenta przedstawiono również wydatki ponoszone na uwzględnione leki z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów oraz z perspektywy świadczeniobiorcy. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego.

1.4.6. Forma przedstawienia wyników

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego i pacjenta wynikający z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 w leczeniu pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną: przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanych nowotworem. Zgodnie z Wytycznymi HTA dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono również zużycie zasobów w postaci liczby zużytych opakowań preparatów zawierających pankreatynę.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia), perspektywy pacjenta oraz z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte dla analizy wrażliwości oraz scenariusza minimalnego i maksymalnego zaprezentowano w rozdziale 0.

1.4.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

1.4.8. Współczynnik *compliance*

Zalecana minimalna dawka pankreatyny wynosi [redacted] lipazy podczas lub bezpośrednio po każdym posiłku [34], 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 [31] 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.

1.5. Oszacowanie populacji

1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [5] 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.

Zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki (ang. *exocrine pancreatic insufficiency*, EPI) można zdefiniować jako zmniejszenie aktywności enzymów trzustkowych do poziomu poniżej progu wymaganego dla utrzymania normalnego trawienia [6]. Niezdolność do prawidłowego trawienia składników pokarmowych z powodu niedoboru enzymów trawiennych produkowanych przez trzustkę może w konsekwencji prowadzić do poważnych stanów niedożywienia [12].

Najczęstszą przyczyną zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki jest przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) [7]. Przewlekłe zapalenie trzustki jest chorobą zapalną powodującą postępujące uszkodzenie mięszu narządu prowadzące do jego zaniku i włóknienia oraz stopniowego rozwoju niewydolności zewnątrzwydzielniczej i wewnątrzwydzielniczej trzustki [8]. Ze względu na trudności w diagnozowaniu PZT, różnice w kryteriach diagnostycznych i etiologii, a także nietypowy charakter choroby, istnieje niewielka liczba badań epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia PZT. Wskaźniki rozpowszechnienia w Europie, określają występowanie PZT na 17-58 przypadków na 100 tys. osób [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących przewlekłego zapalenia trzustki.

Tabela 3. Dane epidemiologiczne: częstość występowania PZT – zestawienie

Źródło	Chorobowość	Kraj	Rok badania
Interna Szczeklika [12]	30-57 przypadków / 100 000	Polska	-
Jarosz 2003 [13]	12,3-58,3 przypadków / 100 000	Polska	1982-2001
Dzieniszewski 1990 [14]	17 przypadków / 100 000	Polska	1982-1987
Capurso 2016 [17]	38 przypadków /100 000	Włochy	2016
Dominguez-Munoz 2014 [15]	49,3 przypadków / 100 000	Hiszpania	2014
Levy 2006 [16]	26,4 przypadków /100 000	Francja	2006

Nie u wszystkich pacjentów z PZT występuje EPI. W publikacji Dominguez-Munoz 2014 [15] autorzy podają, że czynnościowa zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki występuje u ok. 38,8% pacjentów z PZT, natomiast w badaniu Frulloni 2006 [18] EPI stwierdzono u 31 – 45% pacjentów z PZT.

W niniejszej analizie w celu oszacowania wielkości populacji z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki, w analizie podstawowej przyjęto

Poniższa tabela przedstawia oszacowaną liczebność populacji.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano oszacowanie populacji pacjentów z EPI spowodowaną PZT na podstawie średniego współczynnika chorobowości na PZT z Interny Szczeklika 2015 [12], który wynosi ok. 44 przypadki na 100 000 osób. Obliczenia opierały się na danych GUS dotyczących prognozy wielkości populacji dla Polski na lata 2014 – 2050 [26].

Tabela 4. Liczba pacjentów z EPI spowodowaną PZT

Parametr	2017	2018	2019
Analiza podstawowa			
Liczba pacjentów z PZT			
Liczba pacjentów z EPI spowodowaną PZT			
Liczebność populacji chorych z EPI spowodowaną PZT uwzględniona w analizie wrażliwości			
Liczba pacjentów z PZT	16 667	16 643	16 617

Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki dotyka często pacjentów po resekcji trzustki bądź jej części. W celu oszacowania liczby pacjentów z EPI spowodowaną resekcją trzustki bądź jej części skorzystano ze statystyk JGP publikowanych przez NFZ [19], uwzględniając liczbę hospitalizacji w grupie G31 Kompleksowe zabiegi trzustki z powodu resekcji trzustki w latach 2009 – 2016. Dane te skorygowano za pomocą współczynników rehospitalizacji oraz średniej liczby zabiegów przypadającej na hospitalizację.

Tabela 5. Liczba hospitalizacji i pacjentów po resekcji trzustki bądź jej części – dane ze statystyk JGP [19]

Rok	Liczba hospitalizacji z powodu resekcji w grupie G31	Oszacowana liczba pacjentów po resekcji	Liczba pacjentów po resekcji trzustki wymagająca PERT
2009	1 112	1 087	988
2010	1 072	1 052	1 175
2011	1 095	1 075	1 367
2012	1 197	1 175	1 605
2013	1 218	1 194	1 802
2014	1 304	1 278	2 025
2015	1 492	1 464	2 326
2016	1 499	1 473	2 538

Zgodnie z opinią ekspertów [29] większość zabiegów resekcji trzustki jest wykonywana z powodu raka trzustki, który charakteryzuje się wysoką śmiertelnością. Około 80% operowanych pacjentów przeżywa 1-2 lata a 10 – 20% 5 lat (po zabiegach w wyspecjalizowanych ośrodkach) [12].

Wykorzystując prognozowaną liczbę pacjentów po resekcji trzustki bądź jej części oraz uwzględniając śmiertelność, oszacowano liczbę pacjentów, u których przeprowadzona zostanie resekcja trzustki w latach 2017 - 2019. Przyjęto założenie, że u wszystkich pacjentów po resekcji trzustki występuje EPI i wymagają oni substytucyjnej terapii enzymami trzustkowymi (PERT).

Tabela 6. Liczba pacjentów z EPI po resekcji trzustki bądź jej części

Rok	Prognozowana liczba pacjentów u których przeprowadzona zostanie resekcja trzustki	Oszacowana liczba pacjentów wymagająca PERT
2017	1 474	2 720
2018	1 530	2 831
2019	1 586	2 940

Kolejną przyczyną zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki jest mukowiscydoza. W Polsce brak jest dostępnych publicznie rejestrów chorych na mukowiscydozę. W analizie weryfikacyjnej z 2015 r. dla produktu leczniczego Kalydeco [20] na podstawie danych otrzymanych od NFZ oszacowano, że w Polsce w 2015 r. było ok. 2 752 pacjentów z mukowiscydozą. Nieco niższe wartości dotyczące liczby pacjentów z mukowiscydozą można odnaleźć w dostępnej notatce z posiedzenia Komisji Zdrowia z dnia 2 grudnia 2014 r. [21], z której wynika, że Polski Rejestr Mukowiscydozy obejmuje ok 1600 pacjentów, natomiast w Polsce żyje ok. 2 000 pacjentów z mukowiscydozą. Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki u pacjentów z mukowiscydozą jest często obserwowana już u noworodków [22]. W publikacji Waters 1990 [23] przedstawiono, że w badaniu przesiewowym u 63% noworodków z mukowiscydozą stwierdzono EPI, natomiast u 30% spośród pozostałych noworodków EPI rozwinęło się w ciągu następnyc 36 miesięcy. Ogólnie ok. 80 – 85% pacjentów z mukowiscydozą ma EPI i musi do końca życia stosować substytucyjną terapię enzymami trzustkowymi [22, 25, 24]. Uwzględniając średnie rozpowszechnienie EPI wśród pacjentów z mukowiscydozą (82,5%), w 2015 r. było ok. 2 270 chorych. W analizie przyjęto założenie, że liczba chorych będzie kształtowała się na tym samym poziomie w latach 2017 – 2019.

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [5] Lipancrea® 16 000 może być stosowana również w populacji pacjentów po resekcji żołądka. W celu oszacowania liczby pacjentów z EPI spowodowaną resekcją żołądka skorzystano ze statystyk JGP publikowanych przez NFZ [19], uwzględniono liczbę hospitalizacji w grupie F11 Kompleksowe zabiegi żołądka i dwunastnicy w latach 2009 – 2016. Dane te skorygowano za pomocą średniej liczby pacjentów przypadających na hospitalizację.

Tabela 7. Liczba hospitalizacji i pacjentów po resekcji żołądka– dane ze statystyk JGP [19]

Rok	Liczba hospitalizacji z powodu resekcji w grupie F11	Oszacowana liczba pacjentów po resekcji
2009	1 574	2 282
2010	1 546	1 551
2011	1 917	1 932
2012	1 760	1 795
2013	1 809	1 820
2014	1 932	1 924
2015	3 032	3 018
2016	1 623	1 548

Ponieważ liczba hospitalizacji z powodu resekcji w grupie F11 w roku 2015 znacznie odbiega od danych zaraportowanych dla pozostałych lat (2009 – 2014 oraz roku 2016), dokonano prognozy na lata 2017 – 2019

trendem liniowym z wykluczeniem odstającej wartości. W celu przedstawienia liczby pacjentów wymagających stosowania PERT w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wykorzystano opinię polskich ekspertów klinicznych, [REDACTED]

[REDACTED] Szczegóły zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 8. Liczba pacjentów z EPI po resekcji żołądka

Rok	Prognozowana liczba pacjentów u których przeprowadzona zostanie resekcja żołądka	Oszacowana liczba pacjentów wymagająca PERT
2017	1 786	[REDACTED]
2018	1 797	[REDACTED]
2019	1 807	[REDACTED]

Ostatnią grupę pacjentów, u której zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [5] może być zastosowany lek Lipancrea® 16 000 stanowią pacjenci z EPI spowodowaną zwężeniem dróg żółciowych w wyniku choroby nowotworowej. [REDACTED]

1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Lipancrea® 16 000

[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.

Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z EPI spowodowaną PZT, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana opiera się na opiniach ekspertów klinicznych [29], którzy stwierdzili, że zgodnie z polską praktyką kliniczną [REDACTED] z EPI spowodowanymi PZT wymaga i obecnie stosuje substytucyjną terapię enzymami trzustkowymi. Natomiast spośród pacjentów po resekcji żołądka [REDACTED] stosuje preparaty zawierające pankreatynę. [REDACTED]

[REDACTED]. W kalkulacjach wykorzystano średnie wartości odsetków wskazane przez ekspertów klinicznych, a oszacowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Oszacowanie populacji docelowej pacjentów, u której produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 zostanie zastosowany

Subpopulacja pacjentów z EPI spowodowaną	2018	2019
PZT	■	■
resekcją żołądka	■	■
zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową	■	■
łącznie	■	■

Populację docelową pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana oszacowano na ok. ■ pacjentów w roku 2018 oraz ok. ■ pacjentów w roku 2019.

1.5.3. Populacja, w której produkt Lipancrea® 16 000 jest obecnie stosowany

Zgodnie z informacją Wnioskodawcy, produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 nie jest jeszcze dostępny na rynku polskim, w związku z tym aktualnie brak jest pacjentów leczonych preparatem Lipancrea® 16 000.

1.5.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 może być stosowana u pacjentów w stanach zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej: przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją trzustki bądź jej części, resekcją żołądka, mukowiscydozą oraz zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową);
- docelowej, wskazanej we wniosku (tj. pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (tj. pacjentów, którzy obecnie stosują produkt leczniczy Lipancrea® 16 000).

Tabela 10. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	Rok 2017 - stan aktualny	2018	2019
Populacja pacjentów, u których produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 może być zastosowany	■	■	■
Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Lipancrea® 16 000	■	■	■
Populacja, w której produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 jest obecnie stosowany	0	-	-

1.6. Udziały w rynku

1.6.1. „Scenariusz istniejący”

Udziały w rynku w „scenariuszu istniejącym” oszacowano na podstawie danych IMS (kwiecień 2016 – marzec 2017) dotyczących liczby sprzedanych opakowań produktów leczniczych zawierających pankreatynę. Ponieważ dane przedstawiają całkowitą sprzedaż, obejmującą opakowania sprzedawane OTC oraz na receptę, a produkt leczniczy Kreon® 25 000 (50 kapsułek) jest refundowany we wskazaniu zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki spowodowana resekcją trzustki bądź jej części lub mukowiscydozą, zdecydowano się skorygować przedstawioną przez IMS liczbę sprzedanych opakowań o liczbę zrefundowanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL w analogicznym okresie (kwiecień 2016 – marzec 2017).

W celu oszacowania wielkości sprzedaży nier refundowanych opakowań pankreatyny przyjęto, że:

- rozkład sprzedaży poszczególnych leków (przeliczany na liczbę sprzedanych j. Ph. Eur. lipazy) w populacji uwzględnionej w niniejszej analizie (tj. pacjentów z PZT, resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych spowodowanych chorobą nowotworową) odzwierciedla sprzedaż poszczególnych leków w populacji ogólnej,
- uwzględnione zostaną jedynie te produkty lecznicze zawierające pankreatynę, których udziały w sprzedaży całkowitej pankreatyny przekroczyły 1%,
- w kolejnych latach horyzontu czasowego (lata 2018 – 2019) udziały w rynku pozostaną na takim samym poziomie jak w okresie kwiecień 2016 – marzec 2017.

Zgodnie z informacją Wnioskodawcy produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 nie jest jeszcze dostępny na rynku polskim, w związku z tym aktualnie brak jest jego udziału w rynku leków zawierających pankreatynę.

W poniższej tabeli przedstawiono udziały w rynku w scenariuszu istniejącym.

Tabela 11. Udziały w rynku oszacowane na podstawie liczby sprzedanych j. Ph. Eur. lipazy – „scenariusz istniejący”

Nazwa produktu	I rok refundacji (rok 2018)	II rok refundacji (rok 2019)
Lipancrea® 16 000 j. 60 kapsułek	■	■
Kreon Travix 10 000 j. 50 kapsułek	■	■
Kreon Travix 10 000 j. 20 kapsułek	■	■
Kreon 25000 j. 50 kapsułek - nier refundowana część	■	■
Neo Pancreatin FRT 10 000 j. 50 kapsułek	■	■
Neo Pancreatin FRT 10 000 j. 20 kapsułek	■	■
Pangrol 10 000 j. 50 kapsułek	■	■
Kreon Travix DLF 10 000 j. 50 kapsułek	■	■

1.6.2. „Scenariusz nowy”

■
■
■
■

Poniższa tabela przedstawia rozkład udziałów w rynku w „scenariuszu nowym” w I i II roku po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000.

Tabela 12. Udziały w rynku oszacowane na podstawie liczby sprzedanych j. Ph. Eur. lipazy – „scenariusz nowy”

Nazwa produktu	I rok refundacji (rok 2018)	II rok refundacji (rok 2019)
Lipancrea® 16 000 j. 60 kapsulek	■	■
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	■	■
Neo Pancreatin FRT 10 000 j. 20 kapsulek	■	■
Pangrol 10 000 j. 50 kapsulek	■	■
Kreon Travix DLF 10 000 j. 50 kapsulek	■	■

1.7. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ), a także, ze względu na współpłacenie ubezpieczonego, rozważono perspektywę pacjenta oraz wspólną (NFZ + pacjenci).

W modelu uwzględniono wyłącznie koszty produktów leczniczych zawierających pankreatynę (w tym technologia wnioskowana – produkt leczniczy 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.

1.7.1. 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 ■

Ponadto wnioskowane jest włączenie produktu Lipancrea® 16 000 do istniejącej grupy limitowej (13.0 Enzymy trzustkowe) w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. W poniższej tabeli przedstawiono cenę detaliczną, limit finansowania, poziom odpłatności, kwotę refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 wyznaczone zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji [2]. Na podstawie prognoz producenta przyjęto, że lek będzie refundowany od stycznia 2018 roku.

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

Tabela 13. 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
Dawkowanie	
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?	TAK
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną) ³	
Wysokość limitu finansowania ⁴	
Czy lek stosowany jest dłużej niż 30 dni?	TAK
Odniesienie do płacy minimalnej ⁵ (5% minimalnego wynagrodzenia za pracę)	100,00 PLN
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	

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 [4];

⁶ zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [2]: miesięczny koszt stosowania leku Lipancrea®16 000 dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania

1.7.2. Koszty pozostałych leków zawierających pankreatynę

Na podstawie danych sprzedażowych IMS (okres: kwiecień 2016 – marzec 2017) oszacowano ceny za DD poszczególnych produktów leczniczych zawierających pankreatynę. Dane dotyczące wielkości DD produktów leczniczych zawierających pankreatynę zostały ustalone zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych,

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 14. Koszty pozostałych leków zawierających pankreatynę.

Nazwa produktu	Cena za opakowanie [PLN]	Ilość dawek dziennych / opakowanie	Cena detaliczna / DD [PLN]
Kreon Travix DLF 10 000 j. 50 kapsulek	■	■	■
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	■	■	■
Neo Pancreatin FRT 10 000 j. 20 kapsulek	■	■	■
Pangrol 10 000 j. 50 kapsulek	■	■	■

1.8. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby sprzedanych j. Ph. Eur. lipazy produktów leczniczych zawierających pankreatynę, którą oszacowano na podstawie udziałów w rynku zgodnie z danymi IMS dotyczącymi liczby sprzedanych opakowań poszczególnych produktów w okresie kwiecień 2016 – marzec 2017 przedstawionej w rozdziale 1.6, wielkości DD pankreatyny przyjętej w analizie ■■■■■, współczynnika *compliance* na poziomie 84,7% [31] oraz wielkości populacji docelowej (Tabela 9) w horyzoncie czasowym analizy (lata 2018 – 2019).

Poniższa tabela przedstawia zużycie zasobów przedstawione w postaci prognozowanej liczby sprzedanych DD oraz liczby sprzedanych opakowań jednostkowych poszczególnych leków zawierających pankreatynę w „scenariuszu istniejącym” i „scenariuszu nowym”.

Tabela 15. Zużycie zasobów: liczba sprzedanych DD poszczególnych produktów leczniczych

Rodzaj terapii	„Scenariusz istniejący”		„Scenariusz nowy”	
	2018	2019	2018	2019
Lipancrea® 16 000 j. 60 kapsulek	■	■	■	■
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	■	■	■	■
Neo Pancreatin FRT 10 000 j. 20 kapsulek	■	■	■	■
Pangrol 10 000 j. 50 kapsulek	■	■	■	■
Kreon Travix DLF 10 000 j. 50 kapsulek	■	■	■	■
Łącznie	■	■	■	■

Tabela 16. Zużycie zasobów: liczba sprzedanych opakowań poszczególnych produktów leczniczych

Rodzaj terapii	„Scenariusz istniejący”		„Scenariusz nowy”	
	2018	2019	2018	2019
Lipancrea® 16 000 j. 60 kapsulek	■	■	■	■
Kreon Travix 10 000 j. 50 kapsulek	■	■	■	■

Rodzaj terapii	„Scenariusz istniejący”		„Scenariusz nowy”	
	2018	2019	2018	2019
Kreon Travix 10 000 j. 20 kapsułek	■	■	■	■
Kreon 25000 j. 50 kapsułek - nier refundowana część	■	■	■	■
Neo Pancreatin FRT 10 000 j. 50 kapsułek	■	■	■	■
Neo Pancreatin FRT 10 000 j. 20 kapsułek	■	■	■	■
Pangrol 10 000 j. 50 kapsułek	■	■	■	■
Kreon Travix DLF 10 000 j. 50 kapsułek	■	■	■	■

1.9. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

1.9.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono oszacowania całkowitych wydatków poniesionych na leczenie pacjentów z populacji docelowej oraz wydatków inkrementalnych w sytuacji wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 w latach 2018 – 2019.

Tabela 17. Wpływ refundacji preparatu Lipancrea® 16 000 na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej

Scenariusz	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent) [PLN]		Perspektywa pacjenta [PLN]	
	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2018	Rok 2019
Scenariusz istniejący	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy	■	■	■	■	■	■
Koszt inkrementalny	■	■	■	■	■	■

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie pacjentów z EPI spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową zwiększą się o odpowiednio ■ PLN zarówno w I jak i w II roku horyzontu czasowego w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu „scenariusza istniejącego”.

Z perspektywy wspólnej roczne oszczędności wynikające z refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 będą o ■ PLN niższe zarówno w I jak i w II roku horyzontu czasowego w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu „scenariusza istniejącego”.

Roczne oszczędności z perspektywy pacjenta wyniosą ■ PLN w obu latach horyzontu czasowego w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

W poniższej tabeli przedstawiono wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Tabela 18. Koszt refundacji preparatu Lipancrea® 16 000 [PLN]

Scenariusz	Rok 2018 [PLN]	Rok 2019 [PLN]
„Scenariusz istniejący”	█	█
„Scenariusz nowy”	█	█
Koszt inkrementalny	█	█

Całkowite roczne wydatki płatnika publicznego na refundację preparatu leczniczego Lipancrea® 16 000 wyniosą █ PLN w obu latach horyzontu czasowego analizy.

1.9.2. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących zmianę wydatków inkrementalnych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia oraz zmianę oszczędności inkrementalnych z perspektywy wspólnej i perspektywy pacjenta.

1.9.2.1. Założenia analizy wrażliwości

Biorąc pod uwagę perspektywę płatnika publicznego w ramach analizy wrażliwości rozważano zmianę następujących parametrów, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 19. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości

Numer	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
1.	Minimalna wielkość populacji chorych na EPI spowodowaną PZT (dane epidemiologiczne na podstawie Interna Szczeklika 2015 [12])	█	█ pacjentów odpowiednio w I oraz II roku horyzontu czasowego analizy
2.	Minimalny odsetek pacjentów z EPI spowodowaną PZT wymagająca PERT (minimalny odsetek wskazany przez ekspertów klinicznych [29])	█	█
3.	Minimalny odsetek pacjentów stosujących PERT w populacji pacjentów z EPI po resekcji żołądka (minimalny odsetek wskazany przez ekspertów klinicznych [29])	█	█
4.	Maksymalny odsetek pacjentów z EPI spośród pacjentów z PZT (maksymalna wartość wskazana przez ekspertów klinicznych [29])	█	█
5.	Maksymalne przejęcie rynku nierefundowanej pankreatyny w populacji docelowej przez produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 w „scenariuszu nowym”	█	100%
6.	Wielkość dawki produktu leczniczego Lipancrea® 16 000	█	█
7.	Uwzględnienie hipotetycznych pacjentów w populacji pacjentów z EPI spowodowaną zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową	█	█
8.	Scenariusz minimalny	-	Kombinacja scenariuszy: 1, 2, 3
9.	Scenariusz maksymalny	-	Kombinacja scenariuszy: 4,5,6,7

1.9.2.2. Wyniki analizy wrażliwości

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki poszczególnych wariantów rozważanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 20. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa NFZ

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
0. Analiza podstawowa	0	0				
1. Minimalna wielkość populacji chorych na EPI spowodowaną PZT (dane epidemiologiczne na podstawie Interna Szczeklika 2015 [12])	0	0				
2. Minimalny odsetek pacjentów z EPI spowodowaną PZT wymagająca PERT (minimalny odsetek wskazany przez ekspertów klinicznych [29])	0	0				
3. Minimalny odsetek pacjentów stosujących PERT w populacji pacjentów z EPI po resekcji żóładka (minimalny odsetek wskazany przez ekspertów klinicznych [29])	0	0				
4. Maksymalny odsetek pacjentów z EPI spośród pacjentów z PZT (maksymalna wartość wskazana przez ekspertów klinicznych [29])	0	0				
5. Maksymalne przejęcie rynku nierefundowanej pankreatyny w populacji docelowej przez produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 w „scenariuszu nowym”	0	0				
6. Wielkość dawki produktu leczniczego Lipancrea® 16 000	0	0				
7. Uwzględnienie hipotetycznych pacjentów w populacji pacjentów z EPI spowodowaną zwiększeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową	0	0				
8. Scenariusz minimalny	0	0				
9. Scenariusz maksymalny	0	0				

Tabela 21. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa wspólna

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
0. Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
1. Minimalna wielkość populacji chorych na EPI spowodowaną PZT (dane epidemiologiczne na podstawie Interna Szczeklika 2015 [12])	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
2. Minimalny odsetek pacjentów z EPI spowodowaną PZT wymagająca PERT (minimalny odsetek wskazany przez ekspertów klinicznych [29])	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
3. Minimalny odsetek pacjentów stosujących PERT w populacji pacjentów z EPI po resekcji żołądka (minimalny odsetek wskazany przez ekspertów klinicznych [29])	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
4. Maksymalny odsetek pacjentów z EPI spośród pacjentów z PZT (maksymalna wartość wskazana przez ekspertów klinicznych [29])	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
5. Maksymalne przejęcie rynku nieredefundowanej pankreatyny w populacji docelowej przez produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 w „scenariuszu nowym”	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
6. Wielkość dawki produktu leczniczego Lipancrea® 16 000	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
7. Uwzględnienie hipotetycznych pacjentów w populacji pacjentów z EPI spowodowaną zwiększeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
8. Scenariusz minimalny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
9. Scenariusz maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 22. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa pacjenta

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
0. Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
1. Minimalna wielkość populacji chorych na EPI spowodowaną PZT (dane epidemiologiczne na podstawie Interna Szczeklika 2015 [12])	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
2. Minimalny odsetek pacjentów z EPI spowodowaną PZT wymagająca PERT (minimalny odsetek wskazany przez ekspertów klinicznych [29])	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
3. Minimalny odsetek pacjentów stosujących PERT w populacji pacjentów z EPI po resekcji żołądka (minimalny odsetek wskazany przez ekspertów klinicznych [29])	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
4. Maksymalny odsetek pacjentów z EPI spośród pacjentów z PZT (maksymalna wartość wskazana przez ekspertów klinicznych [29])	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
5. Maksymalne przejęcie rynku nierefundowanej pankreatyny w populacji docelowej przez produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 w „scenariuszu nowym”	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
6. Wielkość dawki produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 na ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
7. Uwzględnienie hipotetycznych pacjentów w populacji pacjentów z EPI spowodowaną zwiększeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
8. Scenariusz minimalny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
9. Scenariusz maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

1.10. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zidentyfikowano wiele – zarówno bezsprzecznych, jak i potencjalnych – czynników ryzyka rozwoju choroby, spośród których istotną rolę odgrywa alkohol, nadal jednak etiologia w części przypadków pozostaje nieznaną. W obrazie klinicznym u 80 – 90% chorych przeważają dolegliwości bólowe brzucha, zwykle napadowe, nawracające w postaci epizodów trwających krócej niż 10 dni, po których następuje dłuższy okres bezbólowy (częściej w postaci późno pojawiającego się idiopatycznego PZT). Dolegliwości mogą mieć również charakter przewlekły o znacznym nasileniu, mogą być przedzielone 1–2 miesięcznymi okresami bezbólowymi (częściej w przypadku etiologii alkoholowej oraz postaci wczesnie pojawiającego się zapalenia idiopatycznego). Nawracające, uporczywe epizody bólu brzucha są główną przyczyną dyskomfortu u pacjentów powodującego pogorszenie samopoczucia, rozdrażnienie, lęk, problemy emocjonalne. Ból występuje najczęściej w górnej części brzucha i zazwyczaj jest odczuwany jako głęboki, przenikliwy i promieniujący do tyłu [32, 33, 8]. W zaawansowanym stadium choroby pojawiają się objawy niewydolności narządu w postaci złego trawienia i wchłaniania oraz cukrzycy. Najpoważniejszym powikłaniem przewlekłego zapalenia jest rak trzustki, występujący szczególnie często w tej grupie chorych [8, 10].

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 [9]. Ponadto nader często występuje również redukcja masy ciała wynikająca z niedożywienia. 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 zmniejszania masy ciała, osłabienia i pogarszającej się kondycji pacjenta [9].

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Wprowadzenie rozważanej technologii nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane z tym koszty. Jakość wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 nie będzie zależała od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka go stosującego.

Ocenę aspektów społecznych, etycznych i prawnych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane lub dyskryminowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	najprawdopodobniej nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii

Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	korzyść mała, ale powszechna
Technologia jako odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia albo dostęp do leczenia jest ograniczony	nie dotyczy
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	wprowadzenie refundacji pankreatyny wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie ponadprzeciętnego lęku	nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/przepisach
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta/opiekuna	stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta/opiekuna
Potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych	stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie	nie ma takiej potrzeby

1.11. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 zawierającego pankreatyny z trzustki wieprzowej w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki przeprowadzono w horyzoncie dwóch lat (lata 2018 – 2019), przyjmując za pierwszy rok horyzontu rok 2018, w którym prognozowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000. W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne: „istniejący” tj. brak refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 i „nowy” po wprowadzeniu refundacji preparatu produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 w ramach grupy limitowej: 13.0 Enzymy trzustkowe. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości.

Podsumowanie wyników

Szacowane zmiany wydatków wynikających z refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli.

Tabela 24. Zmiany wydatków wynikające z refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000.

Perspektywa	Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok refundacji (2018)	II rok refundacji (2019)
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	██████	██████
Perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjentów)	██████	██████
Perspektywa świadczeniobiorcy	██████	██████

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie pacjentów z EPI spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową zwiększą się o odpowiednio ██████ PLN zarówno w I jak i w II roku horyzontu czasowego w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Z perspektywy wspólnej roczne oszczędności wynikające z refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 będą o ██████ PLN niższe zarówno w I jak i w II roku horyzontu czasowego w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Roczne oszczędności z perspektywy pacjenta wyniosą ██████ PLN w obu latach horyzontu czasowego w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wnioski końcowe

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. Pacjenci z wyżej wymienionych populacji w chwili obecnej nie mają dostępu do żadnego produktu leczniczego zawierającego pankreatynę, który byłby finansowany ze środków publicznych. Ponadto wymagają oni nader często dożywotniej terapii w celu wyrównania niedoboru enzymów trawiennych produkowanych przez trzustkę.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 poprawi kondycję finansową pacjentów (roczne oszczędności z perspektywy pacjenta wynoszą ██████ PLN w obu latach horyzontu czasowego w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”). Ponadto, należy zauważyć, że pomimo wzrostu kosztów z perspektywy NFZ, wykazano oszczędności z perspektywy wspólnej.

2. 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. 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>
5. Charakterystyka produktu leczniczego Lipancrea® 16 000. Materiały udostępnione przez Wnioskodawcę.
6. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2013; 19(42): 7258-7266.
7. Keller J., Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005;54(Suppl VI):vi1-vi28
8. Żuk K. et al. 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
9. 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* 2009; 37: 676-86.
10. 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.
11. Chonchubhair H. M. Ni et al.. Hospital discharges and patient activity associated with chronic pancreatitis in Ireland 2009 – 2013. *Pancreatology* 17 (2017) 56-62
12. Interna Szczeklika 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015
13. Jarosz M., Dzieniszewski J., Orzeszko M., 20-years prospective epidemiological - clinical observations of the chronic pancreatitis. *Gastroenterologia Polska* 2003, 10 (4): 371 – 378
14. Dzieniszewski J., Jarosz M., Ciok J., Chronic pancreatitis in Warsaw. *Materia Medica Polona* 1990, Fasc. 3(75)
15. Dominguez-Munoz J.E., et al., A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev Esp Enferm Dig* 2014, vol. 106, no. 4, pp.239-245
16. Levy P., Barthelet M., Mollard B. R., Amouretti M., Marion-Audibert A.-M., Dyard F., Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. A prospective survey in adults attending gastroenterologists in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 838 -844
17. Capurso G., et al. Prevalence of Chronic Pancreatitis: Results of a Primary Care Physician-based Population Study. *Digestive and Liver Disease* 2017, 49 (5): 535-539
18. Frulloni L. et al., Chronic pancreatitis: Report from a multicenter Italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients. *Digestive and Liver Disease* 41 (2009) 311-317
19. Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx> (data dostępu 30.06.2017 r.)
20. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kalydeco (iwakafator) w ramach programu lekowego: „Leczenie iwakafotorem mukowiscydozy ICD-10 E84”. Analiza weryfikacyjna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/066/AWA/066_AWA_OT-4351-21_KALYDECO_mukowiscydoza_2015.06.12.pdf (data dostępu: 03.07.2017)
21. Notatka z posiedzenia Komisji Zdrowia z dnia 2 grudnia 2014 r. [Notatka z posiedzenia Komisji Zdrowia](#) (data dostępu: 03.07.2017 r.)
22. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D., Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths. *BMC Medicine* (2017) 15:29
23. Waters D. L. et al., Pancreatic function in infants identified as having cystic fibrosis in a neonatal screening program. *N Engl J Med* 1990; 322: 303-8
24. ECFS Patient Registry. Annual Data Report 2014 https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFS-Annual%20Report%202014_Nov2016.pdf (data dostępu: 03.07.2017)
25. Olivier A.K. et al., Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of cystic fibrosis: gastrointestinal, pancreatic, and hepatobiliary disease and pathophysiology. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015, 308: G459-G471
26. Główny Urząd Statystyczny, Prognoza ludności na lata 2014-2050. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx> (data dostępu 03.07.2017)
27. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-marzec 2017 r.
28. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-grudzień 2016 r.

29. Konsultacje dotyczące stosowania leku Lipancrea® 16 000 w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, Kraków 2017. Praca nieopublikowana.
30. ██████████, Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 (*Pancreatinum*) w leczeniu stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, Kraków 2017, praca nieopublikowana
31. 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
32. Pezzilli R., Morselli A.M., et al. Quality of life in patients with chronic pancreatitis, *Digestive and Liver Disease* 37 (2005) 181–189
33. Gurusamy K.S., Pallari E., et al. Management strategies for pancreatic pseudocysts (Review), *Cochrane Library* 2016
34. 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.

3. SPIS TABEL

Tabela 1. Zmiany wydatków wynikające z refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000.....	5
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lipancrea® 16 000.....	7
Tabela 3. Dane epidemiologiczne: częstość występowania PZT – zestawienie.....	11
Tabela 4. Liczba pacjentów z EPI spowodowaną PZT.....	12
Tabela 5. Liczba hospitalizacji i pacjentów po resekcji trzustki bądź jej części – dane ze statystyk JGP [19].....	12
Tabela 6. Liczba pacjentów z EPI po resekcji trzustki bądź jej części.....	13
Tabela 7. Liczba hospitalizacji i pacjentów po resekcji żołądka– dane ze statystyk JGP [19].....	13
Tabela 8. Liczba pacjentów z EPI po resekcji żołądka.....	14
Tabela 9. Oszacowanie populacji docelowej pacjentów, u której produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 zostanie zastosowany.....	15
Tabela 10. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	15
Tabela 11. Udziały w rynku oszacowane na podstawie liczby sprzedanych j. Ph. Eur. lipazy – „scenariusz istniejący”.....	16
Tabela 12. Udziały w rynku oszacowane na podstawie liczby sprzedanych j. Ph. Eur. lipazy – „scenariusz nowy”.....	17
Tabela 13. Cena detaliczna, limit finansowania, dopłata pacjenta oraz kwota refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Lipancrea® 16 000.	18
Tabela 14. Koszty pozostałych leków zawierających pankreatynę.....	19
Tabela 15. Zużycie zasobów: liczba sprzedanych DD poszczególnych produktów leczniczych.....	19
Tabela 16. Zużycie zasobów: liczba sprzedanych opakowań poszczególnych produktów leczniczych.....	19
Tabela 17. Wpływ refundacji preparatu Lipancrea® 16 000 na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej.....	20
Tabela 18. Koszt refundacji preparatu Lipancrea® 16 000 [PLN].....	21
Tabela 19. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości.....	21
Tabela 20. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa NFZ.....	23
Tabela 21. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa wspólna.....	24
Tabela 22. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa pacjenta.....	25
Tabela 23. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych.....	26
Tabela 24. Zmiany wydatków wynikające z refundacji produktu leczniczego Lipancrea® 16 000.....	28

Produkt leczniczy
Lipancrea® 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 PRZYGU 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 Dyskusja	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 niewydolność 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.

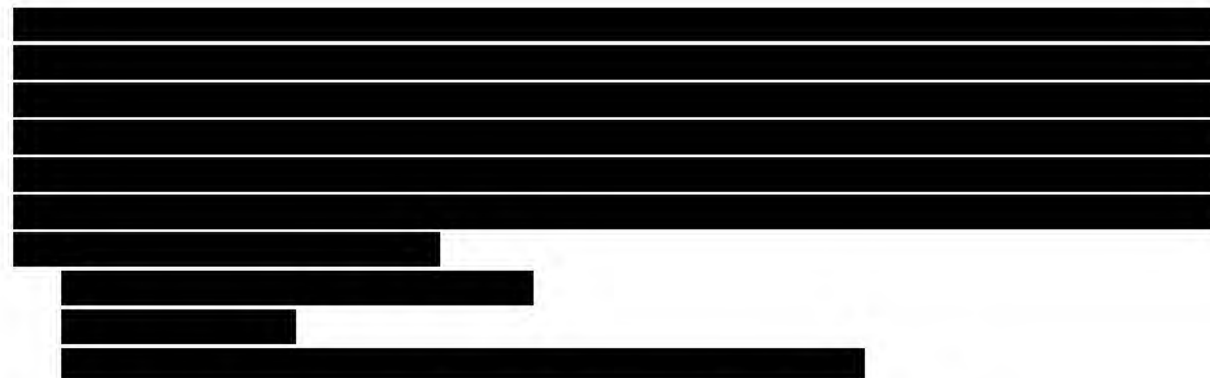
Natomiast minimalizacja kosztów wykazała, że terapia pankreatyną refundowaną wiąże się z oszczędnościami z perspektywy wspólnej oraz perspektywy pacjenta.

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.

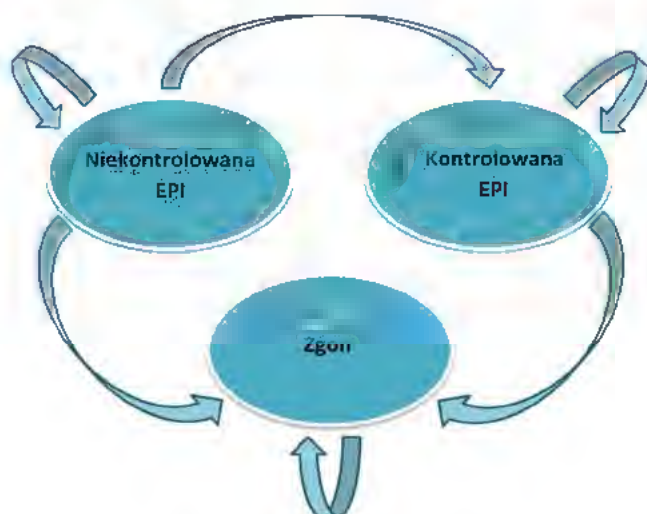
Pacjent może znaleźć się w jednym z dwóch stanów zdrowia uzależnionych od wysokości CFA (współczynnik wchłaniania tłuszczu) zdefiniowanych w tabeli poniżej.

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 dożywno horyzont czasowy, zarówno dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych.
- W modelu przeprowadzono dyskontowanie kosztów (5% w skali roku) oraz efektów (3,5% w skali roku)
- W modelu uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych interwencji (koszt produktu leczniczego Lipancrea® 16 000).
- Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych stosowaną dawką pankreatyny w populacji pacjentów z EPI spowodowanej [redacted] [12].
- Na podstawie badania D'Haese 2014 [13] w analizie przyjęto współczynnik compliance na poziomie 83,7% (gdzie 100% rozumiane jest jako pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania). Stosowanie się do zaleceń lekarskich było oceniane przez personel medyczny w grupie pacjentów z EPI spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT) w okresie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pankreatyną.
- W modelu nie uwzględniono możliwości przerwania terapii innej niż zgon.

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w analizie minimalizacji kosztów:

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

- W modelu uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych interwencji (w tym koszt produktu leczniczego Lipancrea® 16 000, oraz koszt komparatora równy kosztowi produktu Kreon 25000).
- Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych stosowaną dawką pankreatyny w populacji pacjentów z EPI spowodowanej PZT, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową [12].
- Na podstawie badania D’Haese 2014 [13] w analizie przyjęto współczynnik 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 kapsułek			
KREON TRAVIX 10 000 j. 20 kapsułek			
KREON 25000 j. 50 kapsułek - nierefundowana część			
NEO PANCREATIN FRT 10 000 j. 50 kapsułek			

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

Zgodnie z przyjętymi założeniami w analizie wpływu na budżet [13] dotyczącymi 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	
<i>Parametry kosztowe</i>				
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	██████			
<i>Użyteczności stanów zdrowia</i>				
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	
<i>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</i>				
Mediana wieku pacjentów	44 lata	Nie testowano		Na podstawie badania Thorat [14]
<i>Prawdopodobieństwa zdarzeń</i>				
<i>Pierwszy cykl modelu:</i>				
Ramię pankreatyny: prawdopodobieństwo przejścia ze stanu Niekontrolowana EPI do stanu Kontrolowana EPI	██████	Nie testowano		Thorat [14]
Ramię <i>no PERT</i> : prawdopodobieństwo przejścia ze stanu Niekontrolowana EPI do stanu Kontrolowana EPI	██████	Nie testowano		
<i>Kolejne cykle</i>				
Ramię pankreatyny oraz <i>no PERT</i> : prawdopodobieństwo przejścia ze stanu Kontrolowana EPI do stanu Niekontrolowana EPI	██████	Nie testowano		Założenie
Ramię pankreatyny: odsetek pacjentów przebywający w stanie Kontrolowana EPI	██████	Nie testowano		Ramseh [18]
<i>Przeżycie całkowite (pacjenci z PZT)</i>				
Po 10 latach	70%	Testowano wykorzystanie regresji		Lowenfels 1994 [19]
Po 20 latach	45%	wykładniczej		
<i>Pozostałe parametry</i>				
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%
Stoпа 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]			Koszt inkrementalny	Progowa cena zbytu netto produktu Lipancrea
	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea 16 000	Koszt inkrementalny	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea® 16 000	Koszt inkrementalny	Pankreatyna (OTC, Rx)	Lipancrea® 16 000	Koszt inkrementalny		
0. Analiza podstawowa	0,00	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1. Średnia cena za DD nierefundowanej pankreatyny: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	0,00	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2. Maksymalna cena za DD nierefundowanej pankreatyny: perspektywa wspólna i perspektywa pacjenta	0,00	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3. Compliance=100%	0,00	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

Analiza podstawowa - wyniki

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

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

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

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

Analiza wrażliwości

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

Tabela 11 Założenia analizy wrażliwości

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

Wpływ na wyniki analizy wrażliwości w populacja 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 spowodowaną 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 dobowo dawka w przeliczeniu na jednostki lipazy wynosi 240 000-360 000 jednostek lipazy/dobę, a w modelu przyjęto dawkowanie zgodnie z polską praktyką kliniczną [11]. Skuteczność terapii pankreatyną może różnić się w zależności od wielkości dawki dziennej lipazy.

1.9.1. Dyskusja oraz podsumowanie

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

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

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

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono:

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

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

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

Odniesienie do odnalezionych analiz ekonomicznych

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

1.9.2. Wnioski

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

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

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

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

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

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Pancreatin"[Mesh] or pancreatin OR "diastase vera" OR entozymy OR lipazym OR neopancreatin OR "pancreatin granulate" OR pancreatine OR pancrex OR "pancrex v" OR "pancrex y forte" OR pankreatan OR pankreatin OR pankreon OR "pankreon fuerte" OR pankreozym OR panteric OR panzytrat OR lipancrea OR kreon OR creon	2 142
2.	economic OR economics OR economic OR 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.)

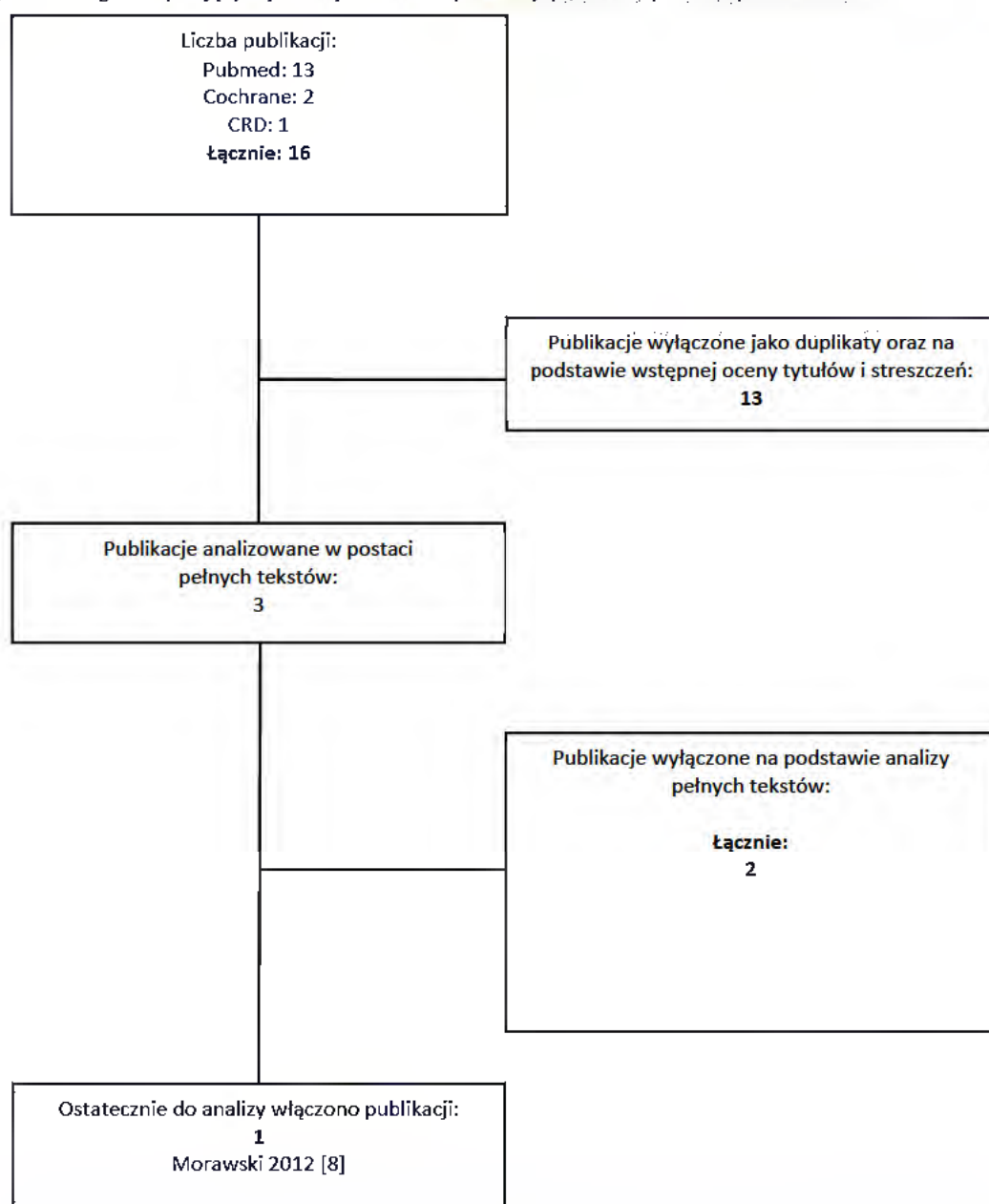
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH DESCRIPTOR Pancreatin EXPLODE ALL TREES	0
2.	Pancreatin or pancreatin OR "diastase vera" OR entozymy OR lipazym OR neopancreatin OR "pancreatin granulate" OR pancreatine OR pancrex OR "pancrex v" OR "pancrex y forte" OR pankreatan OR pankreatin OR pankreon 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

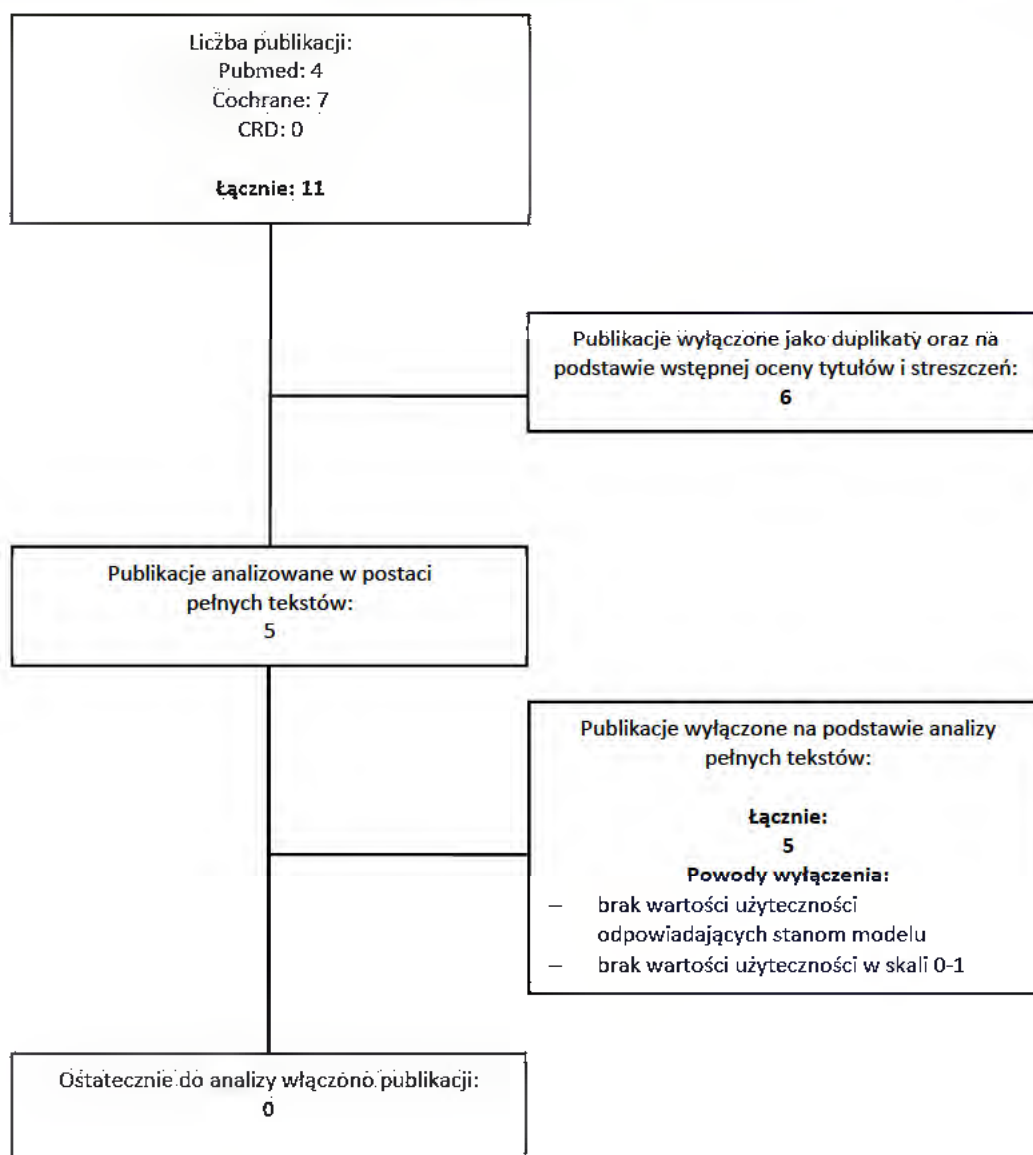
Tabela 21. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 02.06.2017r.)

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

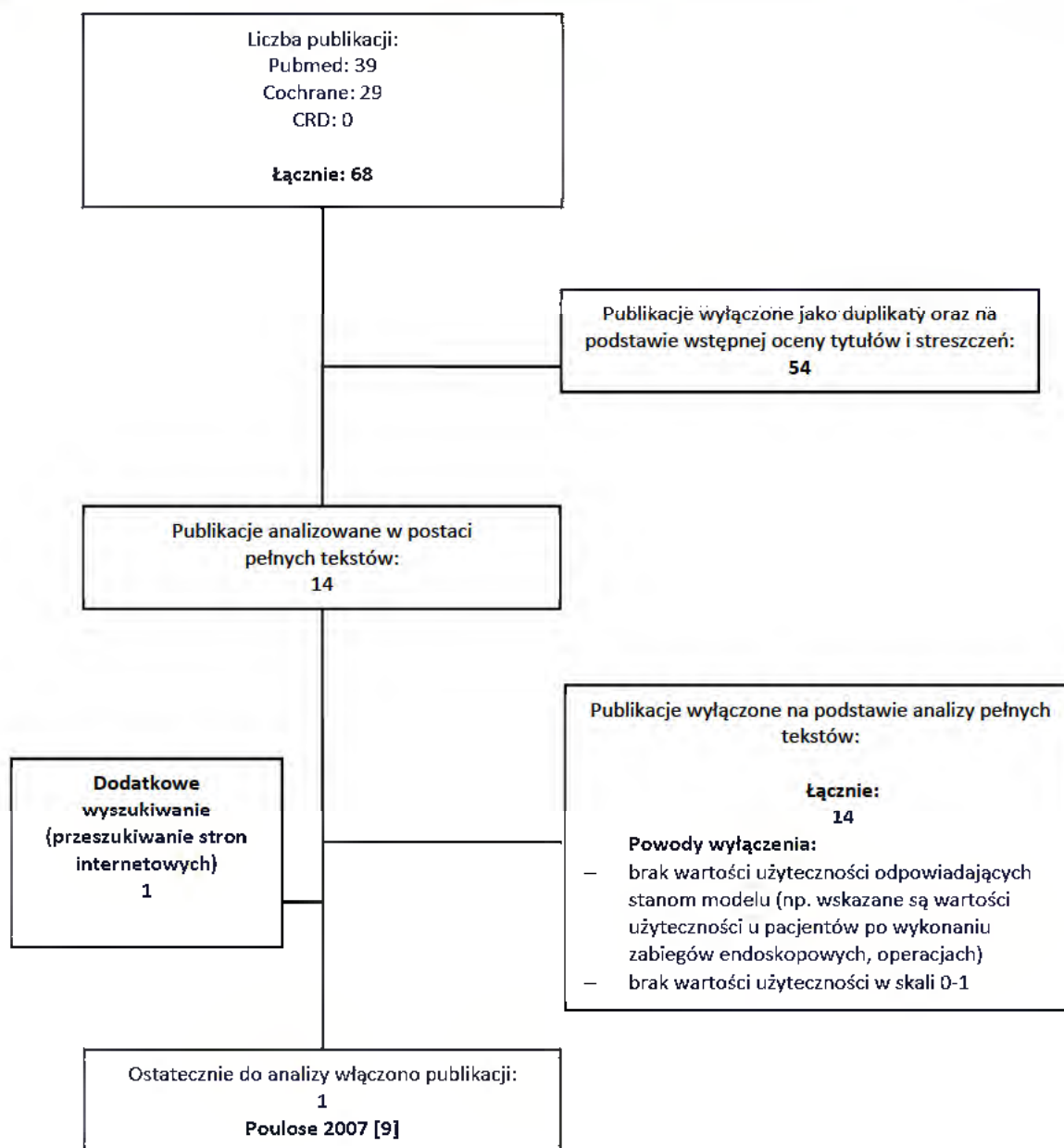
Tabela 24. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CRD* (wyszukiwanie zakończone 21.06.2017r.)

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