

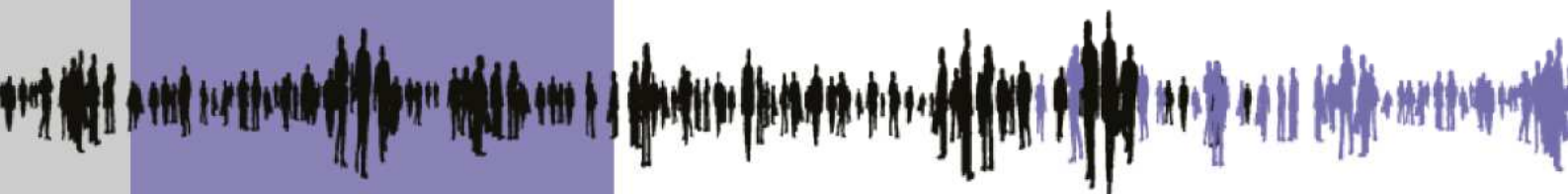
*Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do raportu HTA dla produktu
leczniczego Lipancrea 16 000®
oraz odpowiedzi na uwagi Prezesa
AOTMiT
zawarte w piśmie Ministra Zdrowia
znak OT.4350.15.2017.BK.2 z dnia
08.09.2017 r.*

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Plk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



Uwagi zawarte w piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji znak OT.4350.15.2017.BK.2 z dnia 08.09.2017 r. i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Uwaga 1.

1. Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego (§ 4 ust. 1 pkt 1 **Rozporządzenia**). Problem zdrowotny przedstawiony w analizie problemu decyzyjnego (APD) nie został dostatecznie opisany:

- Nie odniesiono się do populacji pediatrycznej (wg ChPL Lipancrea produkt może być stosowany u dzieci), w tym nie przedstawiono wskaźników zapadalności i chorobowości we wnioskowanych wskazaniach w populacji pediatrycznej (,

INAR:

W opisie problemu zdrowotnego nie odniesiono się do populacji pediatrycznej z uwagi na fakt, iż stany przewlekłych stanów zapalnych trzustki u dzieci są zjawiskiem stosunkowo rzadkim i dane epidemiologiczne z tego zakresu są bardzo ograniczone.

Nawet w populacji osób dorosłych współczynniki chorobowości i zapadalności nie zostały dobrze opisane (o trudnościach w prawidłowym rozumieniu i opisanu współczynników epidemiologicznych wśród pacjentów z PZT mówi m.in. publikacja Levy 2014 [1]). Tym bardziej trudno jest o współczynniki epidemiologiczne w populacji pediatrycznej. Może to wynikać z przyczyn opisanych poniżej:

Większość przypadków PZT związana jest z długotrwałym nałogiem alkoholowym (ok. 85% przypadków – wg Interny Szczeklika 2016) i paleniem tytoniu, a więc w tym przypadku populacja pediatryczna nie jest brana pod uwagę.

W przypadku stanów PZT u dzieci, można mówić o idiopatycznych stanach zapalnych trzustki wczesno pojawiających się, kiedy pierwsze objawy choroby mogą wystąpić już w wieku 10-20 lat (a więc mowa tu już raczej o wieku młodzieńczym, a nie dziecięcym), przy czym do pełnego rozwoju objawów choroby manifestującego się zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki wymagającą suplementacji enzymami trzustkowymi, dochodzi jeszcze później (od wystąpienia pierwszych objawów do rozwoju EPI mija ok. 5-10 lat [1]).

Ponadto, wg odnalezionych danych, aż 95% zaburzeń funkcjonowania trzustki u dzieci związane jest z występowaniem mukowiscydozy [3], natomiast jeśli chodzi o stany zapalne trzustki, zdecydowanie częściej występującym schorzeniem w populacji pediatrycznej jest ostre zapalenie trzustki (ang. acute pancreatitis), nie stanowiące wnioskowanego wskazania. Stąd stany PZT oraz wskaźniki epidemiologiczne u dzieci nie są dobrze opisane w literaturze. Przyjmuje się, że częstość występowania PZT w populacji pediatrycznej zawiera się w szerokim zakresie przyjętym również dla populacji osób dorosłych, tj. 0,04 – 5% [4] a zapadalność szacowana jest na ok. 0,5/100 000 osób na rok [2] – również na podstawie danych z populacji osób dorosłych.

Nie odnaleziono danych dotyczących częstości występowania zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanej przewlekłym zapaleniem trzustki, resekcją żołądka bądź zwężeniem dróg żółciowych

spowodowanym chorobą nowotworową w populacji pediatrycznej. W związku z powyższym nie jest możliwe także przeprowadzenie odpowiednich (wiarygodnych) oszacowań w AE i BIA.

- Brak informacji o częstości przeprowadzania zabiegów resekcji żołądka oraz śmiertelności w wyniku przeprowadzonych zabiegów,

INAR:

Nie odnaleziono wiarygodnych danych literaturowych dotyczących częstości przeprowadzania zabiegów resekcji żołądka jak i śmiertelności w wyniku tych zabiegów.

- W rozdziale 2.6 dotyczącym jakości życia pacjentów z chorobami trzustki nie odniesiono się do wnioskowanego wskazania, tj. zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (EPI).

INAR:

Nie odnaleziono danych literaturowych dotyczących bezpośrednio omawianej jakości życia pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki. Uznano jednakże, że przedstawiony w rozdziale 2.6. Analizy Problemu Decyzyjnego opis jakości życia pacjentów ze schorzeniami trzustki, w sposób wyczerpujący scharakteryzował najważniejsze problemy z jakimi borykają się pacjenci dotknięci tym problemem oraz w najlepszy możliwy sposób przybliżył ograniczenia jakości życia z nimi związane.

Uwaga 2.

2. AKL nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4. ust. 1 pkt 3 **Rozporządzenia**). W przeglądzie systematycznym nie odniesiono się do populacji pediatrycznej – brak informacji o nieodnalezieniu badań dotyczących populacji pediatrycznej we wnioskowanych wskazaniach, w takim przypadku w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa powinny się znaleźć dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci w pozostałych zarejestrowanych wskazaniach (tj. stanów zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowanych resekcją trzustki bądź jej części lub mukowiscydozą).

INAR:

Istotnie, w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych dotyczących populacji pediatrycznej. Zarówno w badaniach dotyczących EPI spowodowanej PZT, jak i resekcją żołądka i zwężeniem dróg żółciowych w przebiegu choroby nowotworowej, populację badaną stanowiły osoby dorosłe.

Jeśli chodzi o wspomnianą w tym punkcie dodatkową ocenę bezpieczeństwa, która wg Analityków Agencji powinna w takim wypadku zostać przeprowadzona w oparciu o dane dla populacji pediatrycznej z mukowiscydozą oraz resekcją trzustki - w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kreon 25 000® odnaleziono następującą informację:

„U dzieci i młodzieży nie odnotowano żadnych specyficznych działań niepożądanych. Częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci z mukowiscydozą były podobne jak u dorosłych”.

Zatem można uznać, że przedstawiona w ramach AKL dodatkowa ocena bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych może również zostać odniesiona do populacji pediatrycznej.

Uwaga 3a.

3. AKL nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit a Rozporządzenia).

- a) Kryterium wyłączenia z przeglądu dla parametru dotyczącego populacji jest zbyt uogólnione. Doprecyzowania wymaga m.in. metodyka wykluczania badań z pacjentami po operacji trzustki, gdyż wyniki przeglądu wskazują, że część badań została z tego powodu wyłączona (np. Whitcomb 2010), podczas gdy niektóre badania zostały włączone (np. Thorat 2012, Safdi 2006).

INAR:

Z przeglądu systematycznego w ramach AKL wykluczano próby kliniczne analizujące pacjentów nie spełniających podstawowych założeń analizy pod względem wnioskowanej populacji, tj. nie będących leczonymi z powodu żadnego z poniższych wskazań:

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

We wspomnianym przez Analityków Agencji badaniu Whitcomb 2010 populację badaną stanowili pacjenci z potwierdzoną EPI spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki lub resekcją trzustki (całkowitą bądź częściową). Zatem u części populacji analizowanej w badaniu Whitcomb 2010 PZT nie występowało, a więc populacja nie była zgodna z wnioskowanym wskazaniem.

Ponadto, EPI spowodowana resekcją trzustki nie stanowiła wnioskowanego wskazania w ramach raportu HTA.

Jeśli natomiast chodzi o badania Thorat 2012 oraz Safdi 2006, włączone do przeglądu systematycznego, cała analizowana populacja w tych próbach klinicznych obejmowała pacjentów z potwierdzonym PZT, tak więc była zgodna z wnioskowanym wskazaniem.

Co więcej, w badaniu Safdi 2006 nie uczestniczyli pacjenci którzy mieli by za sobą zabieg resekcji trzustki (całkowitej, bądź częściowej), w opisie populacji nie pojawiają się również żadne informacje na temat jakichkolwiek zabiegów chirurgicznych u tych pacjentów.

W badaniu Thorat 2012 w charakterystyce populacji u kilku pacjentów odnotowano wcześniejsze zabiegi chirurgiczne trzustki, jednak w żadnym miejscu nie potwierdzono, aby były to zabiegi resekcji trzustki (całkowitej bądź częściowej). Zabiegi te nie były również bezpośrednią przyczyną występowania EPI, a jedynie zostały określone jako stan współistniejący z chorobą, którą było PZT. Nie uznano ich zatem za istotne ograniczenie, które predestynowało by wspomniane badanie do wykluczenia z przeglądu systematycznego.

Ponadto, Analitycy INAR pragną ponownie podkreślić fakt, iż zarówno w badaniu Thorat 2012, jak i Safdi 2006, populację analizowaną w całości stanowili pacjenci z potwierdzonym PZT, w przeciwieństwie do badania Whitcomb 2010, w którym analizowano mieszaną populację pacjentów z PZT oraz po resekcji trzustki.

Uwaga 3b.

- b) Doprecyzowania wymaga wyłączenie badań z chorobami współistniejącymi „istotnie wpływającymi na przebieg leczenia” (APD Rozdz. 1.3.) – brak informacji jakie to choroby, np. czy zaliczano do nich cukrzycę lub alkoholizm (kryterium wykluczenia pacjentów w badaniu O’Keefe 2001 włączonym do przeglądu wnioskodawcy).

INAR:

Współtowarzysząca cukrzyca nie stanowiła kryterium wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – co wynika wprost z faktu, iż do przeglądu włączono badanie O’Keefe 2001, w którym 62% pacjentów miało współtowarzyszącą cukrzycę (co zostało nadmienione w ograniczeniach analizy).

Współtowarzyszącej cukrzycy nie uznano za kryterium wykluczenia, ponieważ choroba ta może rozwijać się u pacjentów z PZT, jako konsekwencja wieloletniego stanu zapalnego w narządzie odpowiedzialnym za produkcję insuliny (5).

Przyjęto więc, że populacja w badaniu O’Keefe 2001 może odzwierciedlać stan populacji rzeczywistej.

Ponadto, w badaniu O’Keefe 2001 wykluczano pacjentów, którzy mieli bieżące uzależnienie od alkoholu lub narkotyków (a więc aktywnie te substancje stosowali). Warto zaznaczyć, że spożywanie alkoholu zazwyczaj jest kryterium wykluczającym z badań klinicznych, z uwagi na interakcje które mogą zachodzić pomiędzy lekami a alkoholem. Natomiast sam fakt alkoholizmu w wywiadzie (w przeszłości) nie stanowił kryterium wykluczenia pacjentów w tym badaniu.

Jednocześnie analitycy INAR pragną nadmienić, iż żadne z badań wykluczonych z przeglądu systematycznego nie zostało wykluczone z powodu „choroby współistniejącej, istotnie wpływającej na przebieg leczenia”.

Uwaga 4a.

4. AKL nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie parametrów charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit b Rozporządzenia):
- a) Brak informacji o tym, czy podanie dawkowania leków w części badań w innych jednostkach aktywności lipazy niż Ph Eur. U. (USP, NFU), może wpłynąć na wnioskowanie. Jako kryterium wykluczenia z przeglądu badania Halgreen 1986 podano „dawkowanie niezgodne z ChPL”, nie odniesiono się jednak do tego, czy chodzi o ChPL Lipancrea czy leku stosowanego w badaniu, w badaniu dawkowanie podane jest w innych jednostkach niż w ChPL Lipancrea (NFU), do czego się nie odniesiono przy powodach wykluczenia badania.

INAR:

Podanie dawkowania leków w części badań w innych jednostkach aktywności lipazy niż Ph. Eur. U. takich jak: FIP lub USP, nie wpływało na wnioskowanie w analizie.

Dawka lipazy w ekstraktach trzustkowych różnych producentów nie zmienia się w zależności od jednostki w jakiej wyrażona jest jej ilość (wartość dawki jest ujednoczona pomiędzy poszczególnymi preparatami, niezależnie od jednostki, tj. 1 Ph. Eur. Unit = 1 BP Unit = 1 FIP Unit = 1 USP Unit; źródło: 6).

Natomiast w przypadku jednostek NFU użytych w badaniu Halgreen 1986 nie odnaleziono wiarygodnego źródła umożliwiającego przeliczenie tych jednostek na jednostki Ph. Eur. U (jednostki NFU są jednostkami archaicznymi, obecnie rzadko stosowanymi). W związku z tym, niemożliwe było porównanie dawkowania pankreatyny stosowanego w tym badaniu z dawkowaniem opisanym w ChPL Lipancrea oraz w wytycznych praktyki klinicznej w tym wskazaniu. Dlatego podjęto decyzję o wykluczeniu tego badania

Uwaga 4b.

- b) Kwerendy nie odpowiadają kryteriom selekcji – w bazie PubMed wyszukiwano hasła „pancreatin granulate” (AKL s. 54), a zgodnie z kryteriami wykluczano wszystkie postaci pankreatyny poza kapsułkami zawierającymi peletki, minisfery

lub minimikrosfery powlekane otoczką oporną na działanie soku żołądkowego (AKL s. 14); w bazie Pubmed i Chochrane wyszukiwano hasła „Benign neoplasms” pomijając bazę Embase; w żadnej bazie nie wyszukiwano nazwy handlowej „Creon” ani terminu „pancrelipase”, w strategii wyszukiwania w bazie Embase pozycja 1 (“pancreatis’/exp) oraz pozycja 2 (“pancreas resection’/exp) nie zostały uwzględnione na dalszych etapach wyszukiwania.

INAR:

Na etapie wyszukiwania badań do przeglądu systematycznego w medycznych bazach danych przeprowadzono możliwie jak najszersze wyszukiwanie, tak, by nie utracić żadnych wyników i mieć obszerny pogląd na dostępne dane literaturowe. Natomiast kryteria włączenia i wykluczenia badań przyjęte w ramach przeglądu systematycznego zastosowano na etapie selekcji badań.

Zastosowano wszystkie słowa kluczowe uzyskane w ramach wyszukiwania haseł w słownikach terminologii medycznej MeSH (bazy Medline oraz Biblioteka Cochrane), oraz Emtree (baza Embase). Wśród tych słów kluczowych nie odnaleziono terminów takich jak: „Creon” oraz „pancrelipase”.

Analitycy INAR pragną jednocześnie podkreślić, że przyjęta strategia wyszukiwania była na tyle czuła i swoista, że podczas tego etapu nie pominięto żadnego z istotnych badań klinicznych, które mogłyby mieć wpływ na wnioskowanie w analizie.

Uwaga 5a.

5. AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia)

a) Brak kryteriów selekcji przeglądów systematycznych (kwerend wyszukiwania),

INAR:

Przedstawiona AKL zawiera kryteria selekcji przeglądów systematycznych. Kwerendy wyszukiwania dla przeglądów systematycznych zaprezentowano w rozdz. 9.1. AKL, str. 53-58 (pt. „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych”). Kwerendy wyszukiwania dla wszystkich baz medycznych były takie same dla badań wtórnych jak i badań pierwotnych, natomiast wyboru odpowiednich typów publikacji dokonano na etapie selekcji badań.

Uwaga 5b.

b) Nie odnaleziono m. in. przeglądów de la Iglesia-Garcia 2016, Shafiq 2010 (lub jeśli został wykluczony – brak informacji o powodach).

INAR:

Wspomniane przeglądy systematyczne zostały odnalezione w ramach wyszukiwania, jednak nie spełniały one kryteriów włączenia do analizy:

de la Iglesia Garcia 2016: do przeglądu włączono wszystkie badania w których stosowano enzymatyczną terapię zastępczą w przebiegu PZT, nie wprowadzając ograniczenia dla postaci pankreatyny, które zastosowano w AKL, tj. kapsułki zawierające peletki, minisfery lub minimikrosfery powlekane otoczką oporną na działanie soku żołądkowego.

Shafiq 2010: do przeglądu włączono wszystkie badania w których stosowano enzymatyczną terapię zastępczą w przebiegu PZT, nie wprowadzając ograniczenia dla postaci pankreatyny, które zastosowano w AKL, tj. kapsułki zawierające peletki, minisfery lub minimikrosfery powlekane otoczką oporną na działanie soku żołądkowego. Dodatkowo, analizowano również badania w których porównywano różne dawki leku (zamiast porównania pankreatyna vs placebo).

Uwaga 6a.

6. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia):
- a) Wątpliwości budzi wykluczenie z przeglądu m.in. badań: Whitcomb 2010, Woo 2016, Paris 1993, Mossner 1992, Toskes 2011. Przykładowo publikacja Toskes 2011 wykluczona ze względu na „typ badania” przedstawia wyniki badania NCT00788593, które wstępnie zostało uznane jako badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu (AKL Rozdz. 9.4), jednak nie włączono go do analizy, jako uzasadnienie podając „wyniki badania niedostępne” (poza wspomnianą publikacją wyniki badania są dostępne na stronie clinicaltrials.gov od stycznia 2014),

INAR:

Wymienione w tym punkcie publikacje zostały wykluczone z następujących powodów:

Whitcomb 2010: jak opisano wcześniej, populacja pacjentów biorących udział w tej próbie klinicznej obejmowała pacjentów z PZT oraz pacjentów, u których EPI spowodowana była zabiegiem całkowitej bądź częściowej resekcji trzustki. Dane dla pacjentów z tych dwóch odmiennych populacji przedstawiono łącznie. Pacjenci z EPI spowodowaną resekcją trzustki nie stanowili populacji analizowanej w ramach raportu HTA.

Woo 2016: w badaniu tym populację analizowaną stanowili pacjenci, u których EPI spowodowana była zwężeniem przewodu trzustkowego, wynikającego z choroby nowotworowej (ang. pancreatic duct obstruction). Natomiast zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi w ChPL Lipancrea, populację analizowaną w raporcie HTA stanowili pacjenci z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową. Uznano więc, że populacja w badaniu Woo 2016 nie odpowiada populacji wnioskowanej.

Paris 1993 oraz Mossner 1992: w badaniach tych zastosowano pankreatynę w formie mikrotabletek. W związku z tym uznano, że postać interwencji stosowanej nie jest zgodna z postacią wnioskowaną, tj. kapsułkami zawierającymi peletki, minisfery lub minimikrosfery powlekane otoczką oporną na działanie soku żołądkowego.

Toskes 2011: wykluczenie z powodu typu przeprowadzonego badania. Badanie to nie obejmowało stricte porównania pankreatyna vs placebo. W badaniu zastosowano schemat doświadczalny, w którym przeprowadzono wstępną fazę placebo (run-in) dla wszystkich pacjentów bez podziału na grupy i bez randomizacji, po której nastąpiła faza porównania dwóch dawek leku (z randomizacją). Taki schemat nie był zgodny z założeniami analizy HTA, wg których poszukiwano badań opisujących porównanie pankreatyny vs placebo.

Ponadto, w publikacji Toskes 2011 nie odnaleziono bezpośredniej informacji aby opisywane badanie nosiło akronim NCT00788593. Również na stronie clinicaltrials.gov nie odnaleziono informacji, aby badanie o akronimie NCT00788593 zostało opublikowane jako Toskes 2011.

Uwaga 6b.

- b) W rozdz. 7 AKL przywołano badanie Toussaint 1981 nieprzedstawione w żadnej części AKL ani w bibliografii,

INAR:

Nazwa badania „Toussaint 1981” pojawiła się w tekście jeden raz, w wyniku błędu edycyjnego (AKL str. 48). Poprawna wersja powinna brzmieć „Armbrecht 1988”.

Uwaga 6c.

- c) W analizie bezpieczeństwa i analizie efektywności praktycznej pominięto m. in. badania Ramesh 2013 (kontynuacja badania Thorat 2012, w którym nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa uwzględnionych w publikacji Ramesh 2013), badania Gubergrits 2011 (kontynuacja Whitcomb 2012).

INAR:

Badania Ramesh 2013 i Gubergrits 2011 zostały wykluczone z przeglądu systematycznego, ponieważ nie spełniały kryteriów włączenia. Badanie Ramesh 2013 zostało przeprowadzone w układzie bez randomizacji i zaślepienia, a więc nie uznano je za wystarczająco wiarygodne źródło danych. Badanie Gubergrits 2011 opisywało wyniki w populacji która nie odpowiadała populacji wnioskowanej (mieszana populacja pacjentów z PZT oraz pacjentów z całkowitą bądź częściową resekcją trzustki).

Uwaga 7.

7. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia) - niedostateczne uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań z analizy, szczególnie biorąc pod uwagę mało precyzyjne kryteria wykluczenia dotyczące populacji.

INAR:

W AKL przedstawiono szczegółowy opis procesu selekcji badań do przeglądu systematycznego – diagram PRISMA, AKL, str. 77. Wątpliwości dotyczące przyczyn wykluczenia poszczególnych badań zostały szczegółowo wyjaśnione powyżej.

Uwaga 8.

8. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia):

a) Uwzględniono jedynie koszty leków (interwencji oraz komparatora). Nie oszacowano pozostałych kosztów leczenia pacjentów, w tym kosztów hospitalizacji,

choć wnioskodawca podkreśla ich istotność: „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” (APD s. 23).

INAR:

Fragment APD, na który powołuje się AOTMiT odnosi się do przewlekłego zapalenia trzustki, która to choroba obniża jakość życia pacjentów oraz wiąże się z częstymi hospitalizacjami. Nie opisano jednak bezpośredniego wpływu stanu zewnątrzwydzielniczej niedydolności trzustki w przebiegu PZT na częstość hospitalizacji. Brak jest zatem ilościowych informacji jak stosowanie pankreatyny wpływa na redukcję hospitalizacji.

b) Dodatkowo w analizie nie uwzględniono kosztów suplementacji witaminami A, D, E, K, kosztów wizyt ambulatoryjnych niezbędnych do otrzymania recepty na refundowany produkt leczniczy Lipancrea oraz kosztów leczenia działań niepożądanych pankreatyny.

INAR:

W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej nie stosowano suplementacji witaminami A, D, E, K. Wobec braku wiarygodnych dowodów naukowych raportujących zużycie zasobów (dla terapii pankreatyną oraz w porównaniu z brakiem takiej terapii) włączenie do kalkulacji kosztów suplementacji tych witamin wymagałoby ich uwzględnienia w tym samym stopniu dla ramion interwencji i komparatora, zatem byłyby one kosztami nieróżniącymi.

Zgodnie z PICO analizy populacja obejmuje pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki spowodowaną przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT), resekcją żołądka, bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowaną chorobą nowotworową. Jednostki chorobowe, które powodują zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki ze względu na poważny stan kliniczny pacjentów wymagają stałej opieki i monitorowania chorych. Wypisanie recepty na refundowany produkt leczniczy Lipancrea odbywa się w ramach standardowej opieki nad pacjentami z populacji docelowej.

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej: „Również w żadnym z analizowanych badań nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE – ang. *serious adverse events*), jak i poważnych (ang. *severe*) zdarzeń niepożądanych. Wyniki badań wskazują zatem, że pankreatyna jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym podczas stosowania zgodnie z zaleconym dawkowaniem.” Uwzględnienie kosztów leczenia działań niepożądanych nie było konieczne.

- c) Nie podano źródła danych wykorzystanych w szacowaniu średniej ceny dawki pankreatyny.

INAR:

Wszystkie dane niezbędne do kalkulacji kosztu średniej dawki pankreatyny zamieszczono w tabeli 2 analizy ekonomicznej.

Uwaga 9.

9. Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Nie przedstawiono oszacowania QALY we wskazaniach: stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych.

INAR:

Zgodnie opinią ekspertów klinicznych dla substytucji enzymatycznej lipazą nie ma technologii medycznej, która stanowiłaby komparator. W analizie ekonomicznej leczenie produktem Lipancrea porównano zatem z obecnie istniejącą praktyką kliniczną w Polsce – leczeniem nier refundowanymi produktami zawierającymi pankreatynę oraz dodatkowo z sytuacją braku leczenia. Ponieważ dla wskazań zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki spowodowana resekcją żołądka, bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową nie zidentyfikowano dowodów naukowych porównujących interwencję z brakiem leczenia, dlatego ograniczono się wyłącznie do porównania z nier refundowanymi produktami zawierającymi pankreatynę, w formie analizy minimalizacji kosztów, gdzie oszacowanie QALY nie było konieczne. („Jako komparator do porównania wybrano obecną praktykę kliniczną: stosowanie nier refundowanej 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.” – analiza ekonomiczna str. 11).

Uwaga 10.

10. Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1–4 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). Brak wystarczającego uzasadnienia dla przyjętego w modelu założenia o wielkości dziennej dawki lipazy (75 000 j. Ph. Eur.):

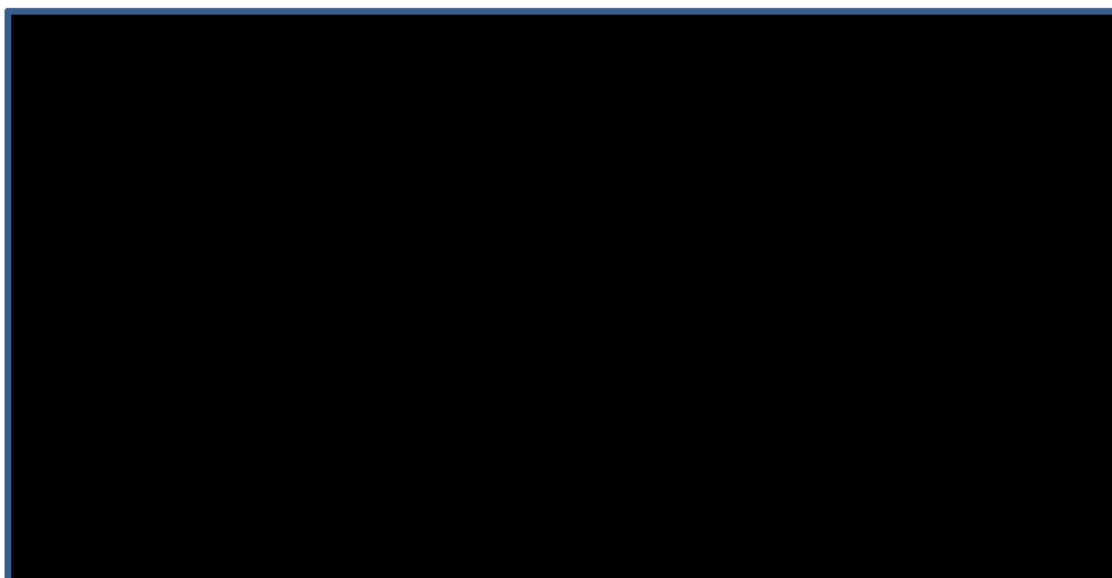
- a) Przyjęto zbyt niską dawkę. Eksperci, na których powołuje się wnioskodawca wskazują, że dawka na posiłek wynosi od 25000 do 75000 j. Ph. Eur., zatem przyjęto najniższą wartość zakładając 3 posiłki dziennie, nie przedstawiając przy tym żadnych wytycznych dietetycznych. W badaniach włączonych do AKL dawki były dużo wyższe (do 360 000 Ph. Eur. U.), także wytyczne postępowania klinicznego przywołane w APD zakładają podawanie większych dawek niż założono przez wnioskodawcę (APD rozdz. 2.8.). Ponadto dawka zalecana przez ChPL wynosi 1-2 kapsułki po 16 000 j. Ph. Eur. do każdego posiłku, czyli od 48 000 do 160 000 j. Ph. Eur. (przy założeniu 3 do 5 posiłków dziennie),

INAR:

W analizach przyjęto podawaną według ekspertów najczęściej przyjmowaną dawkę w warunkach polskich. („Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych stosowaną dawką pankreatyny w populacji pacjentów z EPI spowodowanej PZT, resekcją żołądka lub zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową jest 75 000 j. Ph. Eur. lipazy (25 000 j. Ph. Eur. lipazy 3 razy dziennie).” – analiza ekonomiczna str. 13).

Jeżeli w analizie ekonomicznej oraz innych materiałach dołączonych do wniosku opinia ekspertów nie została przedstawiona w sposób wystarczająco jasny, poniżej zaprezentowano bezpośrednio fragmenty odpowiedzi uzyskanych od ekspertów odnoszących się do dawkowania:

[REDACTED]



- b) Oszacowania powinny uwzględniać codzienne zużycie całych kapsułek, z których każda zawiera 16 000 j. Ph. Eur., nie zaś zalecane średnie dawki codzienne.

INAR:

Uśrednienie wyników jest zabiegiem podwyższającym wiarygodność analizy. Należy mieć na uwadze nie tylko interwencję (wielokrotności 16000 j.), lecz również obecną praktykę kliniczną wskazaną wprost przez ekspertów klinicznych (wielokrotności 25000 j.).

W załączeniu na końcu dokumentu przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla dawki codziennej produktu Lipancrea 96000 j. (dawkowanie 3 x 25000 j z obecnej praktyki zastąpione przez 3 x 32000 j), przy czym dawkowanie pozostałych leków pozostawiono bez zmian.

Przyjęta dawka 32000 j. na posiłek jest zgodna z rekomendacjami Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego („Zalecana dawka wynosi od 25 000 do 40 000 jednostek lipazy na posiłek”, Żuk 2011 [7]).

Uwaga 11.

11. Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8 Rozporządzenia). Wartości użyteczności stanów w modelu nie ustalono w oparciu o przegląd systematyczny pierwotnych i wtórnych badań użyteczności (publikację Poulouse 2007 odnaleziono w wyniku przeglądu niesystematycznego). Nie wyszukiwano stanów użyteczności we wszystkich wnioskowanych wskazaniach (stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane resekcją żołądka, zwężeniem dróg żółciowych).

INAR:

Dla wskazania zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki spowodowana przewlekłym zapaleniem trzustki warunek wskazany w par. 5 ust. 8 Rozporządzenia jest spełniony, gdyż analiza ekonomiczna **zawiera** przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby, który został opisany w rozdziale 1.3.3. oraz załącznikach dokumentu.

Ponieważ dla wskazań zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki spowodowana resekcją żołądka, bądź zwężeniem dróg żółciowych spowodowanym chorobą nowotworową w analizie ekonomicznej wartości, o których mowa w ust. 2 pkt. 5 Rozporządzenia nie obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, więc warunek z par. 5 ust. 8 Rozporządzenia nie zachodzi.

Uwaga 12.

12. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań oraz tych oszacowań (§ 5. ust. 9 pkt 1

Rozporządzenia). Nie uwzględniono zmian wielkości dziennej dawki (np. min. i maks. wg ChPL.).

INAR:

Dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego to: „Zalecane dawki enzymów: 1 do 2 kapsułek do każdego posiłku”.

Przyjmując dawkowanie wskazane przez ekspertów klinicznych (podawanie leku 3 razy dziennie, warto zwrócić uwagę, że eksperci opisując postępowanie w przypadku pacjentów wymagających zwiększenia dawki, nie wskazali zwiększenia częstotliwości dawkowania) oraz dolną wartość przyjmowanych kapsułek/posiłków według ChPL, minimalna dawka dzienna to 48000 j.

Przyjmując 3 duże posiłki w ciągu dnia oraz 2-3 przekąski (zgodnie z wynikami analizy klinicznej metodyka badań włączonych do analizy głównej zakładała, że pacjent przyjmuje 3 główne posiłki dziennie, wymagające zastosowania większej dawki pankreatyny, oraz 2-3 mniejsze przekąski, do których stosowano dwukrotnie niższe dawki pankreatyny niż w przypadku dania głównego. Między innymi takie założenia przyjęto w badaniach Safdi 2006 i Thorat 2012) a także górną wartość przyjmowanych kapsułek/posiłków według ChPL, maksymalna średnia dawka dzienna to 136000 j. (3 główne posiłki dziennie x 2 kapsułki + średnio 2,5 mniejsze przekąski x 1 kapsułka).

W załączeniu na końcu dokumentu przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla dawki dziennej produktu Lipancrea 48000 j. oraz 136000 j, przy czym dawkowanie pozostałych leków pozostawiono bez zmian.

Uwaga 13.

13. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a **Rozporządzenia**). Odsetki pacjentów z EPI spowodowanym PZT wymagających substytucyjnej terapii enzymami trzustkowymi oszacowano jedynie na podstawie opinii dwóch ekspertów.

INAR:

Mając na uwadze wiarygodność dostępnych dowodów naukowych oraz praktykę kliniczną w Polsce, oparcie się na opinii ekspertów klinicznych jest w pełni zasadne. Analiza zawiera wariant, w którym populację oszacowano w oparciu o dane z literatury (Interna Szczeklika 2015), uzyskując mniejszą liczebność populacji niż w wariacie podstawowym.

Uwaga 14.

14. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia). Według BIA „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.” (BIA Rozdz. 1.6.1.). Równocześnie w załącznikach do wniosku refundacyjnego znajduje się oświadczenie, że Lipancrea jest dostępna w obrocie. Przy czym lek był dostępny na rynku oraz był refundowany do 2015 roku we wskazaniach stany zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki spowodowane mukowiscydozą, resekcją trzustki bądź jej części.

INAR:

W analizie wpływu na budżet w sposób niewłaściwy przedstawiono stan faktyczny nie doprecyzowując użytych sformułowań. Poniżej przedstawiono skorygowany zapis odnoszący się do aktualnej sytuacji rynkowej:

Jest w analizie: „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.”

Powinno być w analizie: „Zgodnie z informacją Wnioskodawcy produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 nie jest **obecnie sprzedawany** na rynku polskim (**brak sprzedaży w okresie maj 2016 – kwiecień 2017**), w związku z tym aktualnie brak jest jego udziału w rynku leków zawierających pankreatynę.”

Powyższa informacja jest zgodna z dostarczonymi przez Wnioskodawcę danymi sprzedażowymi, znajdującymi się w modelu (kalkulatorze) MS Excel (arkusz „Udziały w rynku”).

Uwaga 15.

15. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Brak wystarczającego uzasadnienia następującego założenia: „Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w „scenariuszu nowym” przyjęto założenie, że w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Lipancrea® 16 000 wszyscy pacjenci z populacji docelowej, którzy obecnie stosują nierefundowany produkt leczniczy Kreon® 25 000 (50 kapsułek) będą przyjmować produkt leczniczy Lipancrea® 16 000. Tendencja ta utrzyma się w kolejnych latach refundacji.” (BIA Rozdz. 1.6.2.). W tekście nie wskazano o jakich ekspertów chodzi, a ekspertom wymienionym na początku analizy nie zadawano takiego pytania (brak go w załączonych ankietach). Ponadto nie uzasadniono, dlaczego Lipnacrema przejmie udziału w rynku Kreonu, a nie przejmie udziałów pozostałych leków zawierających pankreatynę.

INAR:

Założenia związane z przejściem rynku przez produkt Lipancrea® 16 000 są zgodne z warunkami występującymi w polskiej praktyce klinicznej.

Jako potwierdzenie, w ramach uzupełnień do analiz, poniżej zaprezentowano pisemną opinię [REDAKTED], uzyskaną w ramach konsultacji drogą elektroniczną:

[REDAKTED]

Warto dodać, że w analizie wpływu na budżet testowano również scenariusz z przejściem udziałów pozostałych leków zawierających pankreatynę – wariant analizy wrażliwości: „Maksymalne przejście rynku nier refundowanej pankreatyny w populacji docelowej przez produkt leczniczy Lipancrea® 16 000 w „scenariuszu nowym””. Ponieważ, mając na uwadze warunki polskie, jest to wariant mało prawdopodobny, dlatego uzasadnione było przetestowanie go jedynie w ramach analizy wrażliwości, a w analizie podstawowej przyjęcie założeń zgodnych ze wskazaniami ekspertów klinicznych.

Uwaga 16.

16. BIA nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje. (§ 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

INAR:

Jak opisano to wcześniej, obecnie istniejąca praktyka kliniczna w Polsce obejmuje leczenie nier refundowanymi produktami zawierającymi pankreatynę. Również produkt Lipancrea® 16 000 nie jest refundowany. Brak jest zatem aktualnych rocznych wydatków płatnika publicznego ponoszonych na leczenie pacjentów w stanach klinicznych wskazanych we wniosku.

Uwaga 17.

17. BIA nie zawiera maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). W scenariuszu maksymalnym nie uwzględniono maksymalnej dziennej dawki produktu leczniczego Lipancrea wg ChPL. Uwzględniona dawka 80 000 j. Ph. Eur. lipazy czyli 5 kapsułek dziennie, jest dawką mniejszą niż przeciętna możliwa dawka zalecana przez ChPL (1 do 2 kapsułek do każdego posiłku).

INAR:

Patrz odpowiedź na uwagi 12 oraz 18 (poniżej).

Uwaga 18.

18. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 7 pkt 1-3, 6 i 7 (**§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia**). Brak wystarczającego uzasadnienia, dlaczego w analizie podstawowej wielkość dawki produktu leczniczego Lipancrea ustalono na poziomie 75 000 j. Ph. Eur. lipazy, podczas gdy jedna kapsułka Lipancrea zawiera 16 000 j. Ph. Eur. lipazy.

INAR:

Odpowiedź jest analogiczna jak dla uwag 10 i 12 dla analizy ekonomicznej (jeszcze raz należy podkreślić, że w analizach należy mieć na uwadze nie tylko interwencję (wielokrotności 16000 j.), lecz również obecną praktykę kliniczną wskazaną wprost przez ekspertów klinicznych (wielokrotności 25000 j.)).

W ramach uzupełnień do raportu HTA, w załączeniu na końcu dokumentu przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet dla dawki dziennej produktu Lipancrea 96000 j. (dawkowanie 3 x 25000 j z obecnej praktyki zastąpione przez 3 x 32000 j), przy czym dawkowanie pozostałych leków pozostawiono bez zmian. Podobnie testowano wyniki dla minimalnych i maksymalnych dawek 48000 j oraz 136000 j (zgodnie z odpowiedzią na uwagę 12).

Uwaga 19.

19. BIA nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (**§ 6. ust. 3 Rozporządzenia**). Brak wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów. Wydatki NFZ oszacowano na podstawie zakładanej wielkości sprzedaży, a oszacowanie udziałów w rynku nie zostało dostatecznie uzasadnione (powołanie się na opinie ekspertów, tymczasem w załączonych ankietach brak odniesienia się do udziału w rynku).

INAR:

Wydatki NFZ oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów zarówno w wariantcie podstawowym jak i opcjonalnym (opinia ekspertów klinicznych, statystyki JGP NFZ, dane epidemiologiczne na podstawie Interna Szczeklika 2015). Twierdzenie „Brak wariantu, w którym wydatki ponoszone przez płatnika oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów” jest nieprawdziwe (a na podstawie wielkości sprzedaży oszacowano udziały w rynku a nie wielkość rynku).

Uzasadnienie przyjętego w analizie podstawowej oszacowania udziałów w rynku zostało przedstawione w odpowiedzi na komentarz 15.

Uwaga 20.

Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W AR nie uwzględniono kosztów proponowanego rozwiązania, powołując się na art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte Ustawy o refundacji, który stanowi iż AR ma „przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej, co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”, przy czym może się okazać, że koszty realizacji proponowanego rozwiązania będą wyższe od uzyskiwanych oszczędności. Nie wzięto także pod uwagę, że lek najtańszy może nie zostać podstawą limitu ze względu na jego dawkę oraz że proponowana przez wnioskodawcę zmiana postaw świadczeniobiorców to proces długotrwały, który nie doprowadzi do uwolnienia środków finansowych w zakładanym horyzoncie czasowym.

INAR:

Zgodnie z zapisem ustawowym (art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz art. 26 pkt 2 lit. j) analiza racjonalizacyjna „...powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, **których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych** w wielkości odpowiadającej, co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.”.

Przedłożona analiza racjonalizacyjna dla produktu Lipancrea[®] 16 000 (pancreatinum) realizuje wymieniony powyżej zapis w artykule 25, który wyraźnie wskazuje, że w analizie racjonalizacyjnej należy przedstawić rozwiązania, dotyczące refundacji produktów leczniczych, których objęcie refundacją doprowadzi do uwolnienia środków publicznych. Nie wynika z tego zapisu jednoznacznie, że jedynym słusznym rozwiązaniem za pomocą, którego zostaną wygenerowane oszczędności jest objęcie refundacją produktów leczniczych.

Ustawa odnosi w tym przepisie określenie „obejmowanie refundacją” do rozwiązań przedstawianych w analizie racjonalizacyjnej, a nie do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Zakres znaczeniowy zawarty w przepisach obejmuje również rozwiązania prowadzące do zwiększenia ilościowo refundacji produktów o określonych cechach (w tym przypadku tańszych od limitu). Wynika to jednoznacznie z treści art. 26 pkt 2 lit. j, gdzie wyraźnie zaznaczono, iż uwolnienie środków odpowiadających, co najmniej wzrostowi kosztów przy wprowadzeniu do refundacji danej interwencji dotyczy wprowadzonych rozwiązań (związanych z refundacją produktów leczniczych), które powinna przedstawiać analiza racjonalizacyjna.

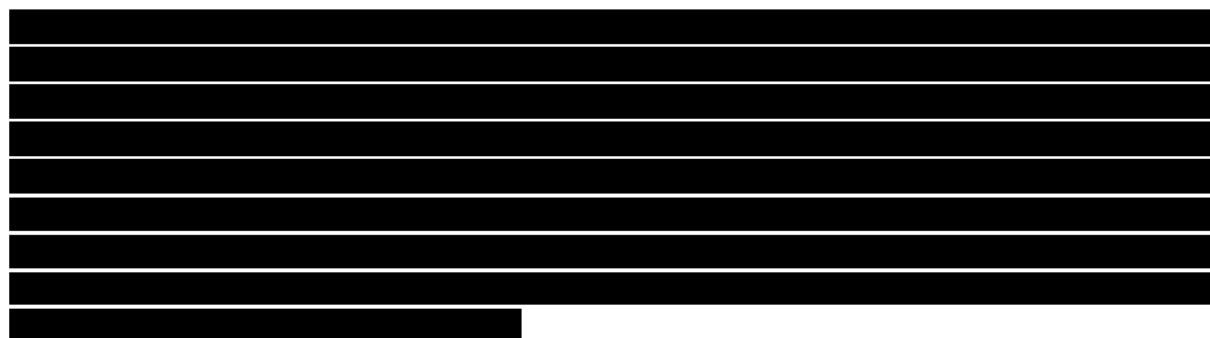
W analizie racjonalizacyjnej dla produktu leczniczego Lipancrea[®] 16 000 przedstawiono rozwiązanie polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. Efekty jego wdrożenia przedstawione zostały na przykładzie grupy limitowej (nr 83.0), uzyskując oszczędności wyższe niż szacowany wzrost kosztów refundacji przedstawiony w analizie wpływu na budżet dla produktu leczniczego Lipancrea[®] 16 000. W związku z tym przedłożona analiza w pełni realizuje zapisy ustawowe oraz w pełni odpowiada na potrzebę, dla której koncepcja analizy racjonalizacyjnej została wprowadzona do legislacji, czyli wykazanie, w jaki sposób uwolnić środki w refundacji w wysokości, co najmniej równej konsekwencjom finansowym refundacji wnioskowanego produktu.

Dodatkowo, praktyka decyzyjna AOTMiT oraz Ministerstwa Zdrowia potwierdza, że takie rozwiązanie oszczędnościowe spełnia wszelkie wymogi formalne i jest akceptowane przez decydentów biorących udział w procesie obejmowania leku refundacją. Takie rozwiązanie zostało wykorzystane w co najmniej 41 procesach decyzyjnych od początku 2012 roku. Tylko w 9 przypadkach analitycy AOTMiT stwierdzili jego niezgodność z przepisami Ustawy o refundacji. Sytuacja taka dotyczyła następujących leków: Ultibro Breezhaler, Sprycel, Spiriva Respimat, Metformax 500, Ozurdex, Oralair, Opdivo, Mitoxantron-Ebewe oraz Erivedge.

Należy zaznaczyć, że dla żadnego z analizowanych 41 procesów nie wskazano braku zgodności przedstawianego w Analizie Racjonalizacyjnej rozwiązania oszczędnościowego, jako przesłanki powodującej przyjęcie negatywnego stanowiska względem ocenianej technologii medycznej.

Uwaga końcowa.

Zwracam się również z prośbą o przedstawienie uzasadnienia zawarcia w formularzu wniosku refundacyjnego wszystkich wskazań rejestracyjnych leku, tj. również tych, które nie podlegają ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.



Uzupełnienie wyników analiz o warianty obejmujące dawki dzienne produktu Lipancrea będące wielokrotnością 16000 j.

Analiza ekonomiczna:

Tabela 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: 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
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 75 000 j. (analiza podstawowa, raport przesłany AOTMiT)						
Różnica kosztów [PLN]						
Progowa cena zbytu netto produktu Lipancrea® [PLN]						
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 96 000 j.						
Całkowity koszt leczenia [PLN]						
Różnica kosztów [PLN]						
Progowa cena zbytu netto produktu Lipancrea® [PLN]						
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 48 000 j.						
Całkowity koszt leczenia [PLN]						
Różnica kosztów [PLN]						
Progowa cena zbytu netto produktu Lipancrea® [PLN]						
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 136 000 j.						
Całkowity koszt leczenia [PLN]						
Różnica kosztów [PLN]						
Progowa cena zbytu netto produktu Lipancrea® [PLN]						

Tabela 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: 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
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 75 000 j. (analiza podstawowa, raport przesłany AOTMiT)						
Całkowity koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■	■	■
Różnica kosztów [PLN]		■		■		■
Progowa cena zbytu netto produktu Lipancrea® [PLN]		■		■		
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 96 000 j.						
Całkowity koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■	■	■
Różnica kosztów [PLN]		■		■		■
Progowa cena zbytu netto produktu Lipancrea® [PLN]		■		■		
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 48 000 j.						
Całkowity koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■	■	■
Różnica kosztów [PLN]		■		■		■
Progowa cena zbytu netto produktu Lipancrea® [PLN]		■		■		
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 136 000 j.						
Całkowity koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■	■	■
Różnica kosztów [PLN]		■		■		■
Progowa cena zbytu netto produktu Lipancrea® [PLN]		■		■		

Tabela 3. Wyniki analizy użyteczności kosztów

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Pankreatyna	No PERT (brak aktywnego leczenia)	Pankreatyna	No PERT (brak aktywnego leczenia)
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 75 000 j. (analiza podstawowa, raport przesłany AOTMiT)				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]		■		■
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		■		■
Progowa cena zbytu netto leku Lipancrea® 16 000 [PLN]*		■		■
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 96 000 j.				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Pankreatyna	No PERT (brak aktywnego leczenia)	Pankreatyna	No PERT (brak aktywnego leczenia)
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]		■		■
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		■		■
Progowa cena zbytu netto leku Lipancrea®16 000 [PLN]*		■		■
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 48 000 j.				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]		■		■
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		■		■
Progowa cena zbytu netto leku Lipancrea®16 000 [PLN]*		■		■
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 136 000 j.				
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]		■		■
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		■		■
Progowa cena zbytu netto leku Lipancrea®16 000 [PLN]*		■		■

Analiza wpływu na budżet:

Tabela 4. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ

Scenariusz	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent) [PLN]		Perspektywa pacjenta [PLN]	
	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2018	Rok 2019
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 75 000 j. (analiza podstawowa, raport przesłany AOTMiT)						
Scenariusz istniejący	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy	■	■	■	■	■	■
Koszt inkrementalny	■	■	■	■	■	■
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 96 000 j.						
Scenariusz istniejący	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy	■	■	■	■	■	■
Koszt inkrementalny	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent) [PLN]		Perspektywa pacjenta [PLN]	
	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2018	Rok 2019	Rok 2018	Rok 2019
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 48 000 j.						
Scenariusz istniejący	█	█	█	█	█	█
Scenariusz nowy	█	█	█	█	█	█
Koszt inkrementalny	█	█	█	█	█	█
Dawka dzienna produktu Lipancrea® 136 000 j.						
Scenariusz istniejący	█	█	█	█	█	█
Scenariusz nowy	█	█	█	█	█	█
Koszt inkrementalny	█	█	█	█	█	█

PIŚMIENNICTWO

1. Levy et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. United European Gastroenterology Journal, 2014, Vol. 2(5) 345–354.
2. Pohl et al. Pediatric pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2015 September ; 31(5): 380–386.
3. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2294.najczestsze-przyczyny-chorob-trzustki-u-dzieci.html>
4. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2144.zapalenie-trzustki-u-dzieci-przeglad-literatury.html>
5. <https://gastrologia.mp.pl/choroby/trzustka/51048.przewlekle-zapalenie-trzustki>
6. <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/nd/bdipsn/atReq.do?atid=panenz&lang=eng>
7. Żuk K. i wsp. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego, Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (6): 339–352.