

**Lanreotyd (Somatuline Autogel®)  
w leczeniu guzów neuroendokrynnych  
żołądkowo-jelitowo-trzustkowych  
nieznanego pochodzenia**

**Analiza minimalizacji kosztów**



Warszawa

Grudzień 2015



**Autorzy raportu:**

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

**Wkład pracy:**

- P.W.: główny autor, wyszukiwanie danych, obliczenia, edycja dokumentu.
- T.M.: kierownictwo prac, wyszukiwanie danych, kontrola poprawności danych.
- D.Ch.: wyszukiwanie danych, obliczenia.
- M.N.: konsultacje merytoryczne.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k  
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 4 68 05 34

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

IPSEN Poland  
Jana Pawła II 29  
00-867 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]

IPSEN Poland  
Jana Pawła II 29  
00-867 Warszawa  
+48 22 653 68 00  
+48 505 169 712



## Spis treści

|  |    |
|--|----|
| <b>Skróty i akronimy</b> .....   | 7  |
| <b>Streszczenie</b> .....  | 8  |
| <b>1 Wstęp</b> .....   | 9  |
| 1.1 Cel analizy.....   | 9  |
| 1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku..... | 9  |
| <b>2 Metodyka</b> .....  | 12 |
| 2.1 Strategia analizy.....   | 12 |
| 2.2 Analizowane efekty zdrowotne.....  | 13 |
| 2.3 Horyzont czasowy analizy.....  | 14 |
| 2.4 Perspektywa analizy.....   | 14 |
| 2.5 Populacja badana.....  | 15 |
| 2.6 Analizowane koszty.....  | 15 |
| 2.6.1 Koszty leków.....  | 15 |
| 2.7 Dyskontowanie.....   | 18 |
| 2.7.1 Analiza minimalizacji kosztów.....   | 18 |
| 2.7.2 Analiza ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych.....   | 18 |
| 2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych.....  | 18 |
| 2.9 Analiza wrażliwości.....   | 19 |
| 2.10 Analiza progowa.....  | 22 |
| <b>3 Wyniki</b> .....  | 23 |
| 3.1 Analiza minimalizacji kosztów.....   | 23 |
| 3.1.1 Analiza podstawowa.....  | 23 |
| 3.1.2 Analiza wrażliwości.....   | 24 |
| 3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu.....   | 28 |
| 3.2.1 Analiza podstawowa.....  | 28 |
| 3.2.2 Analiza wrażliwości.....   | 29 |

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>4 Podsumowanie i wnioski .....</b>                                | <b>34</b> |
| <b>Aneks 1. Przegląd badań dotyczących użyteczności .....</b>        | <b>35</b> |
| <b>Aneks 2. Przegląd dowodów ekonomicznych.....</b>                  | <b>45</b> |
| <b>Aneks 3. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych .....</b> | <b>50</b> |
| <b>Spis tabel.....</b>   | <b>53</b> |
| <b>Piśmiennictwo .....</b>   | <b>55</b> |

## Skróty i akronimy

|         |   |
|---------|---|
| ChPL    | Charakterystyka produktu leczniczego  |
| DDD     | Zdefiniowana dawka dobową   |
| DGL     | Departament Gospodarki Lekami   |
| GEP-NET | Guzy neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe                              |
| MZ      | Ministerstwo Zdrowia  |
| NFZ     | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| OR      | Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )  |
| QALY    | Liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i> ) |

---

## Streszczenie

### Cel pracy

Celem niniejszej analizy było porównanie kosztów związanych z zastosowaniem lanreotydu (Somatuline Autogel®) i oktreotydu (Sandostatin LAR®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przejelita.

### Metody

Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa lanreotydu (Somatuline Autogel®) w porównaniu do oktreotydu (Sandostatin LAR®), wykonano analizę minimalizacji kosztów. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków, ponieważ koszty podania leczenia i monitorowania będą takie same zarówno dla lanreotydu jak i oktreotydu. Ze względu na realizację świadczenia w ramach chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, niniejszą analizę wykonano jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Analizę przeprowadzono dla 96-tygodniowego horyzontu czasowego (tj. horyzontu czasowego analogicznego do czasu obserwacji przyjętego w badaniu CLARINET włączonym do analizy efektywności klinicznej).

### Wyniki

Oszacowane 96-tygodniowe koszty całkowite prowadzenia leczenia lanreotydem zarówno przy kosztach leku nieuwzględniających, jak i uwzględniających zaproponowany przez wnioskodawcę R55 były niższe odpowiednio o [REDACTED] od terapii oktreotydem i wynosiły [REDACTED].

Przeprowadzona jednozmiennikowa analiza wrażliwości wykazała, że w większości przypadków terapia lanreotydem przy cenie uwzględniającej R55 pozostaje tańsza od terapii oktreotydem (tylko w przypadku jednego scenariusza, w którym testowaną zmienną był koszt lanreotydu, całkowite koszty prowadzenia terapii preparatem Somatuline Autogel® były wyższe w stosunku do całkowitych kosztów terapii preparatem Sandostatin LAR®). W zakresie analizy wrażliwości bez uwzględnienia R55, terapia lanreotydem pozostała tańsza od terapii oktreotydem w przypadku połowy analizowanych scenariuszy. W pozostałych wariantach całkowite koszty terapii lanreotydem, były wyższe w stosunku do całkowitych kosztów terapii oktreotydem. Należy podkreślić, że wariantami w których całkowite koszty terapii lanreotydem, były wyższe w stosunku do całkowitych kosztów terapii oktreotydem, są wariantami zakładającymi wykorzystanie preparatów lanreotydu innych niż 120 mg, co mając na uwadze wnioskowane wskazanie jest założeniem mało prawdopodobnym.

### Wnioski

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że zarówno w przypadku uwzględnienia jak i nieuwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, leczenie lanreotydem jest tańszą opcją terapeutyczną w stosunku do terapii oktreotydem.



# 1 Wstęp

## 1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów związanych z zastosowaniem lanreotydu (Somatuline Autogel®) i oktreotydu (Sandostatin LAR®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przejelita.

Problem decyzyjny, zdefiniowany w schemacie PICO\* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

| Kryterium              | Charakterystyka   |
|------------------------|---|
| Populacja (P)          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przejelita</li> </ul> |
| Rodzaj interwencji (I) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Somatuline Autogel® (lanreotyd)</li> </ul>   |
| Komparator (C)         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sandostatin LAR® (oktreotyd)</li> </ul>  |
| Wyniki (O)             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.</li> </ul>  |

## 1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania lanreotydu (preparatu Somatuline Autogel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przejelita.

\* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

W toku przeszukiwań odnaleziono ponadto jeden przegląd systematyczny Sidéris 2012, który miał na celu ocenę przeciwnowotworowego działania analogów somatostatyny (lanreotydu i oktreotydu) stosowanych w terapii pacjentów z neuroendokrynnymi guzami (w tym guzami GEP-NET).

Ryzyko błędu systematycznego włączonych do analizy badań: CLARINET i PROMID oceniono jako niskie. Oba badania zdobyły maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5.

Zarówno w badaniu CLARINET jak i w badaniu PROMID przedstawiono wyniki dla ogólnej populacji (bez wyszczególnienia wyników uzyskanych dla subpopulacji pacjentów z nieznanym umiejscowieniem pierwotnym guza). Jedynie w badaniu CLARINET wykonano analizę przeżycia wolnego od progresji w powyższej subpopulacji pacjentów. Ze względu na powyższe, na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano wyniki uzyskane dla wszystkich pacjentów włączonych do badania CLARINET oraz do badania PROMID (w tym dla pacjentów z nieznanym, pierwotnym umiejscowieniem guza).

Na podstawie analizy badania CLARINET, dla porównania bezpośredniego **lanreotydu z placebo** stwierdzono wyższą skuteczność lanreotydu pod względem takich punktów końcowych, jak:

- pierwszorzędowy punkt końcowy - przeżycie wolne od progresji (zarówno dla wyników uzyskanych z analizy podstawowej, jak i z analizy wrażliwości oraz analizy dodatkowej),
- odsetek pacjentów bez progresji, oceniany zarówno w 48. jak i 96. tygodniu,
- czas do progresji guza,
- redukcja poziomu chromograniny A  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej.

Pod względem pozostałych analizowanych punktów końcowych, nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lanreotydem i placebo.

W zakresie analizy bezpieczeństwa, w większości ocenianych punktów końcowych, nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lanreotydem i placebo. Wyjątek stanowią: zawroty głowy, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, biegunka i ból brzucha. Wyżej wymienione zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie lanreotydu niż w grupie placebo.

Porównanie pośrednie lanreotydu z oktreotydem, przy zastosowaniu metody Buchera nie było możliwe ze względu na zbyt dużą heterogeniczność punktów końcowych ocenianych w badaniu CLARINET i w badaniu PROMID (heterogeniczność była związana m.in. z odmiennymi definicjami porównywanych punktów końcowych oraz z różnicami czasu trwania badań oraz różnicami punktów czasowych, w których dokonywano oceny wyników). Ze względu na powyższe ograniczenia, w zakresie pośredniego porównania lanreotydu z oktreotydem, dokonano ogólnego, tabelarycznego zestawienia wyników, uzyskanych z porównania bezpośredniego lanreotydu/oktreotydu z placebo.

W zakresie pośredniego porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa lanreotydu i oktreotydu za pośrednictwem placebo, zaobserwowano następujące zależności:

- obie substancje: lanreotyd i oktreotyd przyczyniły się do wydłużenia czasu wolnego od progresji/czasu do progresji choroby, w stosunku do placebo. W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, HR uzyskany w obu badaniach, istotnie statystycznie faworyzował badane substancje (lanreotyd, oktreotyd) na tle placebo,
- w zakresie całkowitego przeżycia, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badaną substancją a placebo,
- lanreotyd jak i oktreotyd przyczyniły się do zmniejszenia poziomu markerów nowotworowych (chromograniny A), przy czym w badaniu CLARINET, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść badanej substancji, w badaniu PROMID nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie niniejszego punktu końcowego,
- w zakresie oceny jakości życia, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badaną substancją a placebo,
- w zakresie oceny bezpieczeństwa, zarówno w badaniu CLARINET jak i PROMID, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badaną substancją a placebo.

W kontekście powyższych wyników zastosowanie lanreotydu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i część guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita. Mimo braku wyników specyficznych dla wnioskowanego wskazania, analiza kliniczna nie daje podstaw do wnioskowania o różnej skuteczności lanreotydu i oktreotydu we wnioskowanej subpopulacji pacjentów tj. dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i część guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita. Przy czym należy podkreślić, że lanreotyd i oktreotyd nie są równoważnymi lekami. Pomimo wspólnego mechanizmu działania, obie substancje różnią się specyfiką działania klinicznego, tolerancją oraz działaniami niepożądanymi. Różnią się także formacją farmaceutyczną oraz sposobami podania. Różnice w budowie cząsteczek i wynikające z tego różnice powinowactwa do receptorów somatostatynowych oraz inna farmakokinetyka wpływają na efekt zdrowotny obu preparatów.

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia analizy

Zastosowanie metody minimalizacji kosztów wynika z faktu, iż analiza porównawcza efektywności klinicznej lanreotydu i oktreatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przjelita nie wykazała istotnej statystycznie przewagi żadnego ze sposobów leczenia.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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: *W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawianie oszacowania różnicy pomiędzy kosztami stosowania technologii wnioskowanej a kosztami stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.*<sup>1</sup>

W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- 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 MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Z uwagi na brak ww. oszacowań w niniejszej analizie (§5 ust. 2 pkt 2 i 3 rozporządzenia MZ), nie przedstawiono odpowiednich zestawień tabelarycznych i założeń. W niniejszym opracowaniu nie przeprowadzono również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.: *oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (ustawa z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych).*

Zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ: *Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawianie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast*

przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4. Tak więc, w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę progową zrównującą całkowity koszt terapii lanreotydem z kosztem terapii oktreotydem.

Konsekwencją braku przeprowadzenia oszacowań:

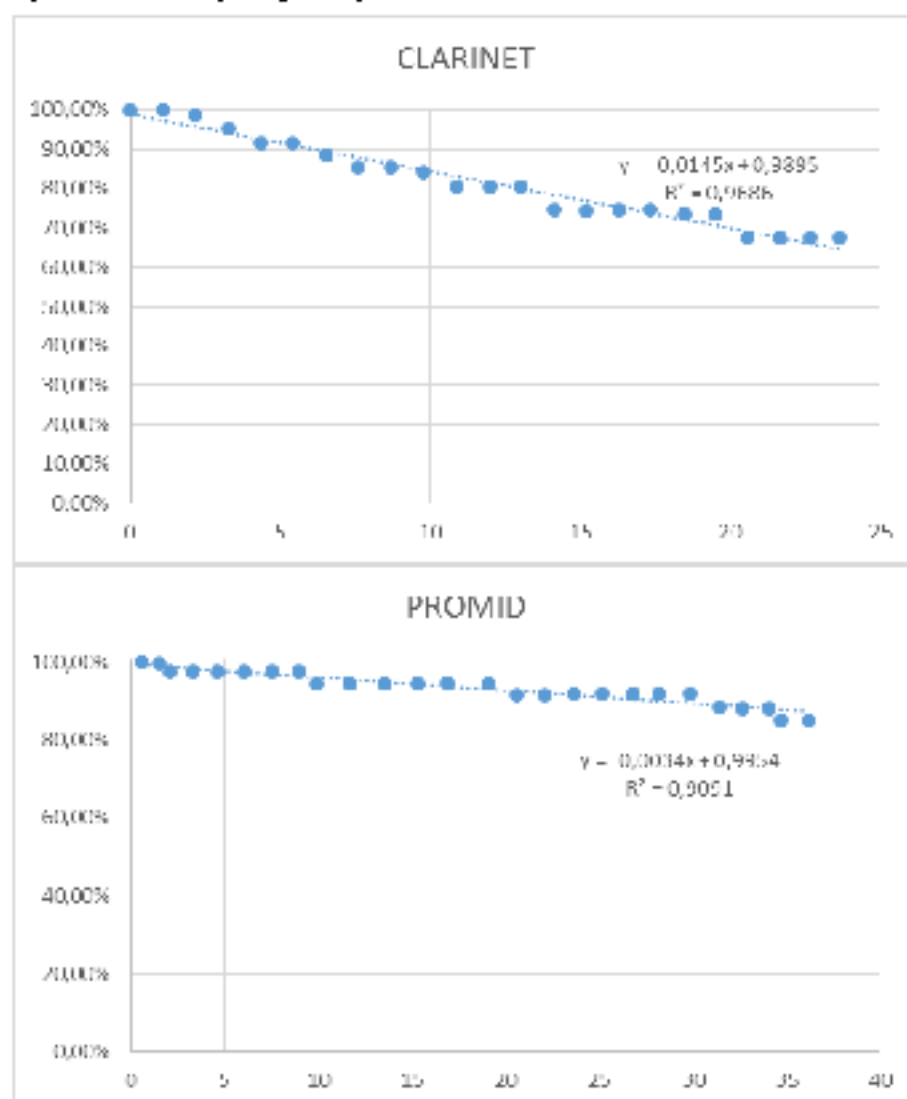
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ);

jest brak zestawień tabelarycznych wartości i założeń dla tych oszacowań.

## 2.2 Analizowane efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu. Estymacja przeżycia w horyzoncie analizy została przeprowadzona w wariancie podstawowym w oparciu o dane z badania CLARINET (badania porównującego lanreotyd z placebo) przy wykorzystaniu metody regresji liniowej. W jednym z wariantów analizy scenariuszowej wykorzystano dane z badania PROMID (badania porównującego oktreotyd z placebo). Uwzględnienie tego parametru w analizie wrażliwości wynika z faktu, że w obu badaniach zgon definiowano w różny sposób: w badaniu CLARINET jako śmierć z dowolnej przyczyny, natomiast w badaniu PROMID jako śmierć związaną z nowotworem. Krzywe przeżycia dla obu wariantów przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Krzywe przeżycia



### 2.3 Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono dla 96-tygodniowego horyzontu czasowego (tj. horyzontu czasowego analogicznego do czasu obserwacji przyjętego w badaniu CLARINET włączonym do analizy efektywności klinicznej).

### 2.4 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na realizację świadczenia w ramach chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa wspólna płatnika publicznego oraz pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

## 2.5 Populacja badana

Populację docelową dla analizowanych opcji terapeutycznych stanowią dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przjelita.

## 2.6 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków. Nie analizowano innych kosztów ze względu na fakt, iż oceniane technologie nie różnią się między sobą w zakresie podania leczenia i monitorowania. W analizie nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych ze względu na brak dowodów pochodzących z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych w zakresie różnic w bezpieczeństwie leczenia pomiędzy ocenianymi technologiami.

### 2.6.1 Koszty leków

#### 2.6.1.1 Lanreotyd (Somatuline Autogel®)

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje trzy prezentacje preparatu Somatuline Autogel®:

- roztwór do wstrzykiwań, 120 mg; 1 amp.-strz.;
- roztwór do wstrzykiwań, 90 mg; 1 amp.-strz.;
- roztwór do wstrzykiwań, 60 mg; 1 amp.-strz.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych lanreotydu o leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przjelita, przy utrzymaniu wyceny lanreotydu na dotychczasowym poziomie<sup>2</sup> - patrz tabela poniżej.

Tabela 2. Koszt opakowania lanreotydu.

| Nazwa, postać i dawka leku                         | Zawartość opakowania  | Kod EAN       | Urzędowa cena zbytu brutto | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Koszt mg substancji |
|--|-----------------------|---------------|----------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|
| Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg  | 1 amp.-strz           | 5909991094416 | ██████                     | ██████              | ██████                       | ██████              |
| Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg  | 1 amp.-strz           | 5909991094515 | ██████                     | ██████              | ██████                       | ██████              |
| Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg | 1 amp.-strz<br>0,5 ml | 5909991094614 | ██████                     | ██████              | ██████                       | ██████              |

Zgodnie z przedstawionym na etapie badań klinicznych schematem leczenia, dawkowanie lanreotydu w leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) wynosi 120 mg co 28 dni. Terapię lanreotydem należy prowadzić tak długo, jak to jest konieczne w celu kontroli guza. Mając na uwadze, że w ChPL nie wyodrębniono żadnej subpopulacji w przypadku której schemat dawkowania mógłby ulec zmianie, w analizowanym wskazaniu preparat Somatuline Autogel® 120 mg będzie preparatem pierwszego wyboru (spośród wszystkich prezentacji lanreotydu). Wnioskowanie dwóch pozostałych preparatów (zawierających 60 mg i 90 mg lanreotydu) jest działaniem mającym na celu zapewnienie pacjentowi terapii lanreotydem, w sytuacji gdy zabraknie bazowego preparatu (zawierającego 120 mg). W tak ekstremalnej sytuacji pacjentowi można byłoby podać jedną z następujących kombinacji:

- 60 mg + 60 mg;
- 60 mg + 60 mg (z preparatu zawierającego 90 mg);
- 90 mg + 30 mg (z preparatu zawierającego 60 mg);
- 90 mg + 30 mg (z preparatu zawierającego 90 mg).

Wybór optymalnej kombinacji podyktowany będzie dostępnością preparatów.

W celu oszacowania kosztu 1 cyklu leczenia, oprócz scenariuszy uwzględniających zaproponowane powyżej kombinacje, zdefiniowano scenariusz w obrębie którego wycenę leczenia oparto na średnim koszcie 1 mg lanreotydu ważonego udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów Somatuline Autogel®. Wszystkie rozważane na potrzeby niniejszej analizy warianty oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 3. Koszt 1 cyklu leczenia lanreotydem.

| Zastosowana kombinacja   | Oszacowanie kosztu 1 cyklu (zł) | Koszt 1 cyklu (zł) |
|--|---------------------------------|--------------------|
| 120 mg   |                                 |                    |
| 60 mg + 60 mg  |                                 |                    |
| 60 mg + 60 mg (z preparatu zawierającego 90 mg)  |                                 |                    |
| 90 mg + 30 mg (z preparatu zawierającego 60 mg)  |                                 |                    |
| 90 mg + 30 mg (z preparatu zawierającego 90 mg)  |                                 |                    |
| Wycena 1 cyklu na podstawie średniego kosztu 1 mg lanreotydu ważonego udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów Somatuline Autogel <sup>®</sup> |                                 |                    |

### Instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme, RSS*)

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |

#### 2.6.1.2 Oktreotyd (Sandostatin LAR<sup>®</sup>)

Koszt oktreotydu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2015 roku<sup>5</sup>. W analizowanym wskazaniu refundowane są obecnie trzy różne opakowania preparatu Sandostatin LAR<sup>®</sup>. Zgodnie ze stosowanym schematem leczenia przedstawionym w ChPL, w scenariuszu podstawowym założono, że opakowanie zawierające 30 mg oktreotydu jest preparatem bazowym. W ChPL zdefiniowano jednak subpopulację (pacjenci z niewydolnością wątroby), która wymaga dostosowywania dawki, co uwzględniono w obrębie jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości. W wariantie tym przyjęto, że poszczególne preparaty oktreotydu będą stosowane w analizowanym wskazaniu w proporcji jaką wyznacza obecny rynek sprzedaży (na podstawie DGL styczeń - sierpień 2015) - patrz tabela poniżej.

Tabela 4. Koszt 1 cyklu leczenia oktreotydem.

| Scenariusz                | Zawartość preparatu | Liczba opakowań | Wartość refundacji | Udział w sprzedaży | Koszt 1 cyklu (zł) |
|---------------------------|---------------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| podstawowy                | 30 mg               | 1980            | 9 872 174 zł       | 100%               | 4934,76 zł         |
| średnia ważona udziałami: |                     |                 |                    |                    | 4934,76 zł         |
| A                         | 30 mg               | 1980            | 9 872 174 zł       | 30,1%              | 4934,76 zł         |

|                           |       |     |              |       |            |
|---------------------------|-------|-----|--------------|-------|------------|
|                           | 20 mg | 492 | 1 835 443 zł | 19,9% | 3734,37 zł |
|                           | 10 mg | 2   | 4 102 zł     | 0,1%  | 2051,22 zł |
| średnia ważona udziałami: |       |     |              |       | 4733,98 zł |

## 2.7 Dyskontowanie

### 2.7.1 Analiza minimalizacji kosztów

Wszystkie koszty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM/AOTMiT.<sup>4</sup> W analizie podstawowej wykorzystano stopę dyskontową równą 5%, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo 0% stopę dyskontową.

### 2.7.2 Analiza ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM/AOTMiT.<sup>4</sup> W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

## 2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

Ze względu na porównywalną skuteczność lanreotydu i oktreotydu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przejelita, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla obu leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii.

Wartości użyteczności zastosowane w modelu opierają się na wynikach przeszukiwania bazy danych PubMed - patrz aneks 1.

W modelu uwzględniono wartość użyteczności stanu zdrowia odpowiadającego leczeniu guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. Ze wszystkich publikacji zidentyfikowanych w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym, wybrano tę w której odnotowano największy odsetek pacjentów z nowotworem o nieznanym pierwotnym umiejscowieniu guza - tj. Yadegarfar 2013<sup>5</sup> (aneks 1). Przyjętą w modelu wartość użyteczności obliczono na podstawie wyników kwestionariusza EORTC-Q30, wykorzystując algorytm zaproponowany przez McKenzie 2009.<sup>10</sup> W analizie podstawowej wykorzystano średnią wartości użyteczności z 3 pomiarów przeprowadzonych w trakcie badania (pomiar po rozpoczęciu obserwacji, a także po 3 i po 6 miesiącach). Nie uzależniono wartości użyteczności od długości trwania leczenia, ponieważ jak pokazano w badaniu Kulke 2008<sup>6</sup> (rysunek 3), długość leczenia nie była parametrem istotnie wpływającym na zmianę użyteczności (wartość użyteczności oscylowała na jednym poziomie).

Dane wykorzystane do oszacowania wyjściowej wartości QALY w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wartości użyteczności wykorzystane w algorytmie wyliczania QALY.

| Parametr                           | Wartość użyteczności przypisana leczeniu guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego |
|------------------------------------|---|
| Wartość bazowa                     | 0,65  |
| Wartość po 3 miesiącach obserwacji | 0,68  |
| Wartość po 6 miesiącach obserwacji | 0,69  |
| Wartość średnia                    | 0,67  |

## 2.9 Analiza wrażliwości

### Analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów

W ramach analizy scenariuszowej przyjęto alternatywne założenia dotyczące parametrów uwzględnionych w analizie:

- koszt oktreotydu:
  - o scenariusz A - średni koszt oktreotydu ważony udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów Sando statin LAR®;
- koszt lanreotydu:
  - o scenariusz B - kombinacja 60 mg + 60 mg;
  - o scenariusz C - kombinacja 60 mg + 60 mg (z preparatu zawierającego 90 mg);
  - o scenariusz D - kombinacja 90 mg + 30 mg (z preparatu zawierającego 60 mg);

- o scenariusz E - kombinacja 90 mg + 30 mg (z preparatu zawierającego 90 mg);
- o scenariusz F - wycena na podstawie średniego kosztu 1 mg lanreotydu ważonego udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów Somatuline Autogel®;
- krzywa przeżycia:
  - o scenariusz G - estymacja przeżycia przeprowadzona w oparciu o dane z badania PROMID;
- dyskontowanie wg zaleceń ADTM:
  - o scenariusz H - brak dyskontowania kosztów.

Dodatkowa analiza wrażliwości w przypadku szacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych\* przyjęto następujące scenariusze:

- dyskontowanie wg zaleceń ADTM:
  - o scenariusz H - brak dyskontowania kosztów i efektów;
  - o scenariusz I - 5% dla kosztów i efektów;
  - o scenariusz J - 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów.

---

\* Założenia scenariuszy [I-J] nie wpływają na koszty i nie były uwzględnione w analizie minimalizacji kosztów

Tabela 6. Scenariusze analizy wrażliwości.

| Scenariusz | Zmienna testowana               | Analiza podstawowa   | Analiza wrażliwości   | Uzasadnienie   |
|------------|---------------------------------|--|---|--|
| A          | koszt oktreotydu                | 4984,76 zł (koszt preparatu bazowego, tj. preparatu zawierającego 30 mg) | 4733,98 zł (uwzględnienie subpopulacji, która wymaga dostosowywania dawki – średni koszt oktreotydu ważony udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów Sandostatim LAR®) | zakres możliwych kosztów związany ze z użyciem różnych prezentacji leków |
| B          | koszt lanreotydu                | 4683,42 zł (koszt preparatu pierwszego wyboru, tj. zawierającego 120 mg) | 5 493,10 zł (kombinacja 60 mg + 60 mg)  |  |
| C          |                                 |  | 5 244,53 zł (kombinacja 60 mg + 60 mg [z preparatu zawierającego 90 mg])  |  |
| D          |                                 |  | 5 120,25 zł (kombinacja 90 mg + 30 mg [z preparatu zawierającego 60 mg])  |  |
| E          |                                 |  | 4 995,96 zł (kombinacja 90 mg + 30 mg [z preparatu zawierającego 90 mg])  |  |
| F          |                                 |  | 4 731,89 zł (wycena na podstawie średniego kosztu 1 mg lanreotydu ważonego udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów Somatuline Autogel®)                              |  |
| G          |                                 |  | krzywa przeżycia  |  |
| H          | dyskontowanie efektów i kosztów | 3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów                                     | brak dyskontowania kosztów i efektów  | zgodnie z zaleceniami ADTM <sup>6</sup>                                  |
| I          |                                 |  | 5% dla kosztów i efektów  |  |
| J          |                                 |  | 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów  |  |

## 2.10 Analiza progowa

W ramach analizy progowej obliczono koszt lanreotydu, przy którym całkowite koszty terapii lanreotydem i oktreotydem zrównają się.

## 3 Wyniki

### 3.1 Analiza minimalizacji kosztów

#### 3.1.1 Analiza podstawowa

##### 3.1.1.1 Analiza bez RSS

W przypadku nieuwzględnienia RSS koszty całkowite prowadzenia leczenia lanreotydem (120 mg) wyniosły [REDACTED] i były niższe w stosunku do kosztów leczenia oktreotydem (30mg) o [REDACTED]. Oszacowana cena progowa dla lanreotydu wynosi [REDACTED].

Tabela 7. Oszacowanie kosztów leczenia jednego chorego z GEP-NET nieznanego pochodzenia - analiza podstawowa (analiza bez RSS).

| Koszt leczenia        |                       | Koszt inkrementalny lanreotyd vs oktreotyd [zł] | Cena progowa          |                      |                      |
|-----------------------|-----------------------|---|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Koszt lanreotydu [zł] | Koszt oktreotydu [zł] |   | lanreotyd 120 mg [zł] | lanreotyd 90 mg [zł] | lanreotyd 60 mg [zł] |
| [REDACTED]            | [REDACTED]            | [REDACTED]                                      | [REDACTED]            | [REDACTED]           | [REDACTED]           |

n.d. nie dotyczy

##### 3.1.1.2 Analiza z RSS

W przypadku uwzględnienia RSS koszty całkowite prowadzenia leczenia lanreotydem (120 mg) wyniosły [REDACTED] i były niższe w stosunku do kosztów leczenia oktreotydem (30mg) o [REDACTED]. Oszacowana cena progowa dla lanreotydu wynosi [REDACTED].

Tabela 8. Oszacowanie kosztów leczenia jednego chorego z GEP-NET nieznanego pochodzenia - analiza podstawowa (analiza z RSS).

| Koszt leczenia        |                       | Koszt inkrementalny lanreotyd vs oktreotyd [zł] | Cena progowa          |                      |                      |
|-----------------------|-----------------------|---|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Koszt lanreotydu [zł] | Koszt oktreotydu [zł] |   | lanreotyd 120 mg [zł] | lanreotyd 90 mg [zł] | lanreotyd 60 mg [zł] |
| [REDACTED]            | [REDACTED]            | [REDACTED]                                      | [REDACTED]            | [REDACTED]           | [REDACTED]           |

n.d. nie dotyczy

### 3.1.2 Analiza wrażliwości

#### 3.1.2.1 Analiza bez RSS

Analiza wrażliwości wykazała, że przy cenie nieuwzględniającej RSS terapia lanreotydem pozostaje tańsza od terapii oktreotydem w przypadku 4 scenariuszy (A, F, G, H). W zakresie powyższych scenariuszy, oszacowane koszty inkrementalne (lanreotydyd vs oktreotydyd) wynosiły od ██████████ (scenariusz A) do ██████████ (scenariusz G). W przypadku pozostałych scenariuszy całkowite koszty prowadzenia terapii preparatem Somatuline Autogel® były wyższe w stosunku do całkowitych kosztów terapii preparatem Sandostatyn LAR® (koszty inkrementalne wahały się w przedziale od ██████████ (scenariusz E) do ██████████ (scenariusz B)).

Stosunkowo największy wpływ na końcowe wyniki miały scenariusze w których testowaną zmienną był koszt lanreotydu (zwłaszcza scenariusz B i C) oraz scenariusz, w którym wykorzystano krzywą przeżycia z badania PROMID (scenariusz G). Scenariusze (B, C) dotyczące zastosowania preparatów lanreotydu 90 mg i 60 mg stanowią przykład sytuacji ekstremalnych. W obrębie tych scenariuszy zakładano bowiem, że szpital nie będzie dysponował preparatem zawierającym 120 mg lanreotydu i będzie zmuszony podać kombinację innych dostępnych na rynku dawek, co w codziennej praktyce klinicznej jest mało prawdopodobne.

Tabela 9. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lanreotydem i terapii oktreotydem - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (analiza bez RSS).

| Scenariusz | Koszt leczenia          |                         | Koszt inkrementalny lanreotydyd vs oktreotydyd [zł] | Cena progowa            |                        |                        |
|------------|-------------------------|-------------------------|---|-------------------------|------------------------|------------------------|
|            | Koszt lanreotydydu [zł] | Koszt oktreotydydu [zł] |   | lanreotydyd 120 mg [zł] | lanreotydyd 90 mg [zł] | lanreotydyd 60 mg [zł] |
| A          | ████████                | ████████                | ████████  | ████████                | ██                     | ██                     |
| B          | ████████                | ████████                | ████████  | ██                      | ██                     | ████████               |
| C          | ████████                | ████████                | ████████  | ██                      | ████████               | ████████               |
| D          | ████████                | ████████                | ████████  | ██                      | ████████               | ████████               |
| E          | ████████                | ████████                | ████████  | ██                      | ████████               | ██                     |
| F          | ████████                | ████████                | ████████  | ████████                | ████████               | ████████               |
| G          | ████████                | ████████                | ████████  | ████████                | ██                     | ██                     |
| H          | ████████                | ████████                | ████████  | ████████                | ██                     | ██                     |

n.d. nie dotyczy



Tabela 10. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lanreotydem i terapii oktreotydem - jednoczynnikowa analiza wrażliwości, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa (analiza bez RSS).

| Scenariusz | Koszt leczenia        |                       | Koszt inkrementalny lanreotyd vs oktreotyd [zł] | Cena progowa          |                      |                      |
|------------|-----------------------|-----------------------|---|-----------------------|----------------------|----------------------|
|            | Koszt lanreotydu [zł] | Koszt oktreotydu [zł] |   | lanreotyd 120 mg [zł] | lanreotyd 90 mg [zł] | lanreotyd 60 mg [zł] |
| A          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |
| B          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |
| C          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |
| D          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |
| E          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |
| F          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |
| G          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |
| H          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |

n.d. nie dotyczy

Tabela 11. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lanreotydem i terapii oktreotydem - jednoczynnikowa analiza wrażliwości, zmiana względna vs analiza podstawowa (analiza bez RSS).

| Scenariusz | Koszt leczenia       |                      | Koszt inkrementalny lanreotyd vs oktreotyd [%] | Cena progowa         |                     |                     |
|------------|----------------------|----------------------|--|----------------------|---------------------|---------------------|
|            | Koszt lanreotydu [%] | Koszt oktreotydu [%] |  | lanreotyd 120 mg [%] | lanreotyd 90 mg [%] | lanreotyd 60 mg [%] |
| A          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |
| B          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |
| C          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |
| D          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |
| E          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |
| F          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |
| G          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |
| H          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |

n.d. nie dotyczy

### 3.1.2.2 Analiza z RSS

Analiza wrażliwości wykazała, że przy cenie uwzględniającej RSS terapia lanreotydem pozostaje tańsza od terapii oktreotydem w przypadku większości analizowanych

scenariuszy. W zakresie powyższych scenariuszy, oszacowane koszty inkrementalne (lanreotyd vs oktreotyd) wynosiły od [redacted] (scenariusz C) do [redacted] (scenariusz G). Tylko w przypadku jednego ze scenariuszy całkowite koszty prowadzenia terapii preparatem Somatuline Autogel® były wyższe w stosunku do całkowitych kosztów terapii preparatem Sandostatim LAR® - scenariusz B (w tym przypadku koszt inkrementalny wyniósł [redacted]).

Stosunkowo największy wpływ na końcowe wyniki miały scenariusze w których testowaną zmienną był koszt lanreotydu (zwłaszcza scenariusz B i C) oraz scenariusz, w którym wykorzystano krzywą przeżycia z badania PROMID (scenariusz G). Scenariusze (B, C) dotyczące zastosowania preparatów lanreotydu 90 mg i 60 mg stanowią przykład sytuacji ekstremalnych. W obrębie tych scenariuszy zakładano bowiem, że szpital nie będzie dysponował preparatem zawierającym 120 mg lanreotydu i będzie zmuszony podać kombinację innych dostępnych na rynku dawek, co w codziennej praktyce klinicznej jest mało prawdopodobne.

Tabela 12. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lanreotydem i terapii oktreotydem - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (analiza z RSS).

| Scenariusz | Koszt leczenia        |                       | Koszt inkrementalny lanreotyd vs oktreotyd [zł] | Cena progowa          |                      |                      |
|------------|-----------------------|-----------------------|---|-----------------------|----------------------|----------------------|
|            | Koszt lanreotydu [zł] | Koszt oktreotydu [zł] |   | lanreotyd 120 mg [zł] | lanreotyd 90 mg [zł] | lanreotyd 60 mg [zł] |
| A          | [redacted]            | [redacted]            | [redacted]                                      | [redacted]            | [redacted]           | [redacted]           |
| B          | [redacted]            | [redacted]            | [redacted]                                      | [redacted]            | [redacted]           | [redacted]           |
| C          | [redacted]            | [redacted]            | [redacted]                                      | [redacted]            | [redacted]           | [redacted]           |
| D          | [redacted]            | [redacted]            | [redacted]                                      | [redacted]            | [redacted]           | [redacted]           |
| E          | [redacted]            | [redacted]            | [redacted]                                      | [redacted]            | [redacted]           | [redacted]           |
| F          | [redacted]            | [redacted]            | [redacted]                                      | [redacted]            | [redacted]           | [redacted]           |
| G          | [redacted]            | [redacted]            | [redacted]                                      | [redacted]            | [redacted]           | [redacted]           |
| H          | [redacted]            | [redacted]            | [redacted]                                      | [redacted]            | [redacted]           | [redacted]           |

n.d. nie dotyczy

Tabela 13. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lanreotydem i terapii oktreotydem - jednoczynnikowa analiza wrażliwości, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa (analiza z RSS).

| Scenariusz | Koszt leczenia        |                       | Koszt inkrementalny lanreotyd vs oktreotyd [zł] | Cena progowa          |                      |                      |
|------------|-----------------------|-----------------------|---|-----------------------|----------------------|----------------------|
|            | Koszt lanreotydu [zł] | Koszt oktreotydu [zł] |   | lanreotyd 120 mg [zł] | lanreotyd 90 mg [zł] | lanreotyd 60 mg [zł] |
| A          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |
| B          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |
| C          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |
| D          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |
| E          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |
| F          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |
| G          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |
| H          | ■                     | ■                     | ■   | ■                     | ■                    | ■                    |

n.d. nie dotyczy

Tabela 14. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lanreotydem i terapii oktreotydem - jednoczynnikowa analiza wrażliwości, zmiana względna vs analiza podstawowa (analiza z RSS).

| Scenariusz | Koszt leczenia       |                      | Koszt inkrementalny lanreotyd vs oktreotyd [%] | Cena progowa         |                     |                     |
|------------|----------------------|----------------------|--|----------------------|---------------------|---------------------|
|            | Koszt lanreotydu [%] | Koszt oktreotydu [%] |  | lanreotyd 120 mg [%] | lanreotyd 90 mg [%] | lanreotyd 60 mg [%] |
| A          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |
| B          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |
| C          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |
| D          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |
| E          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |
| F          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |
| G          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |
| H          | ■                    | ■                    | ■  | ■                    | ■                   | ■                   |

n.d. nie dotyczy

## 3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu

### 3.2.1 Analiza podstawowa

#### 3.2.1.1 Analiza bez RSS

Oszacowany efekt zdrowotny dla 96-tygodniowego okresu leczenia guzów GEP-NET nieznanego pochodzenia wyniósł 0,99 QALY.

W przypadku ceny nieuwzględniającej RSS, wartość CER dla lanreotydu wynosi [REDACTED], natomiast dla oktreotydu wartość CER jest równa [REDACTED].

Ceny progowe dla analizy podstawowej ilorazu kosztu i efektu, ze względu na brak różnic wielkości efektu zdrowotnego pomiędzy ocenianymi technologiami, są tożsame z wartościami podanymi w analizie minimalizacji kosztów (patrz rozdział 3.1.1).

Tabela 15. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu - analiza podstawowa (analiza bez RSS).

| Koszt leczenia        |                       | Koszt inkrementalny lanreotydu vs oktreotydu [zł] | QALY       | CER             |                 |
|-----------------------|-----------------------|---|------------|-----------------|-----------------|
| Koszt lanreotydu [zł] | Koszt oktreotydu [zł] |   |            | lanreotydu [zł] | oktreotydu [zł] |
| [REDACTED]            | [REDACTED]            | [REDACTED]  | [REDACTED] | [REDACTED]      | [REDACTED]      |

#### 3.2.1.2 Analiza z RSS

Oszacowany efekt zdrowotny dla 96-tygodniowego okresu leczenia guzów GEP-NET nieznanego pochodzenia wyniósł 0,99 QALY.

W przypadku ceny uwzględniającej RSS, wartość CER dla lanreotydu wynosi [REDACTED], natomiast dla oktreotydu wartość CER jest równa [REDACTED].

Ceny progowe dla analizy podstawowej ilorazu kosztu i efektu, ze względu na brak różnic wielkości efektu zdrowotnego pomiędzy ocenianymi technologiami, są tożsame z wartościami podanymi w analizie minimalizacji kosztów (patrz rozdział 3.1.1).

Tabela 16. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu - analiza podstawowa (analiza z RSS).

| Koszt leczenia        |                       | Koszt inkrementalny lanreotydu vs oktreotydu [zł] | QALY       | CER             |                 |
|-----------------------|-----------------------|---|------------|-----------------|-----------------|
| Koszt lanreotydu [zł] | Koszt oktreotydu [zł] |   |            | lanreotydu [zł] | oktreotydu [zł] |
| [REDACTED]            | [REDACTED]            | [REDACTED]  | [REDACTED] | [REDACTED]      | [REDACTED]      |

### 3.2.2 Analiza wrażliwości

#### 3.2.2.1 Analiza bez RSS

Analiza wrażliwości ilorazu kosztu i efektu wykazała, że przy cenie nieuwzględniającej RSS terapia lanreotydem ma niższy CER od terapii oktreotydem w przypadku 6 scenariuszy (A, F, G, H, I, J). Najniższą wartość CER dla lanreotydu odnotowano dla scenariusza A i G - ██████████, zaś najwyższą dla scenariusza B - ██████████.

Stosunkowo największy wpływ na końcowe wyniki miały scenariusze w których testowaną zmienną był koszt lanreotydu (zwłaszcza scenariusz B i C) oraz scenariusz, w którym wykorzystano krzywą przeżycia z badania PROMID (scenariusz G). Scenariusze (B, C) dotyczące zastosowania preparatów lanreotydu 90 mg i 60 mg stanowią przykład sytuacji ekstremalnych. W obrębie tych scenariuszy zakładano bowiem, że szpital nie będzie dysponował preparatem zawierającym 120 mg lanreotydu i będzie zmuszony podać kombinację innych dostępnych na rynku dawek, co w codziennej praktyce klinicznej jest mało prawdopodobne.

Ceny progowe dla analizy wrażliwości ilorazu kosztu i efektu, ze względu na brak różnic wielkości efektu zdrowotnego pomiędzy ocenianymi technologiami, są tożsame z wartościami podanymi w analizie wrażliwości minimalizacji kosztów (rozdział 3.1.2) - scenariusze A, B, C, D, E, F, G, H. W przypadku scenariuszy I i J ceny progowe są tożsame z cenami progowymi dla scenariusza podstawowego.

Tabela 17. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu - analiza wrażliwości (analiza bez RSS).

| Scenariusz | Koszt leczenia        |                       | Koszt inkrementalny lanreotyd vs oktreotyd [zł] | QALY | CER            |                |
|------------|-----------------------|-----------------------|---|------|----------------|----------------|
|            | Koszt lanreotydu [zł] | Koszt oktreotydu [zł] |   |      | lanreotyd [zł] | oktreotyd [zł] |
| A          | ████████              | ████████              | ████████  | ████ | ████████       | ████████       |
| B          | ████████              | ████████              | ████████  | ████ | ████████       | ████████       |
| C          | ████████              | ████████              | ████████  | ████ | ████████       | ████████       |
| D          | ████████              | ████████              | ████████  | ████ | ████████       | ████████       |
| E          | ████████              | ████████              | ████████  | ████ | ████████       | ████████       |
| F          | ████████              | ████████              | ████████  | ████ | ████████       | ████████       |
| G          | ████████              | ████████              | ████████  | ████ | ████████       | ████████       |
| H          | ████████              | ████████              | ████████  | ████ | ████████       | ████████       |
| I          | ████████              | ████████              | ████████  | ████ | ████████       | ████████       |
| J          | ████████              | ████████              | ████████  | ████ | ████████       | ████████       |

Tabela 18. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu - analiza wrażliwości, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa (analiza bez RSS).

| Scenariusz | Koszt leczenia       |                      | Koszt inkrementalny lamreotyd vs oktreotyd [zł] | QALY | CER            |                |
|------------|----------------------|----------------------|---|------|----------------|----------------|
|            | Koszt lamreotyd [zł] | Koszt oktreotyd [zł] |   |      | lamreotyd [zł] | oktreotyd [zł] |
| A          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| B          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| C          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| D          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| E          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| F          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| G          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| H          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| I          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| J          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |

Tabela 19. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu - analiza wrażliwości, zmiana względna vs analiza podstawowa (analiza bez RSS).

| Scenariusz | Koszt leczenia       |                      | Koszt inkrementalny lamreotyd vs oktreotyd [zł] | QALY | CER            |                |
|------------|----------------------|----------------------|---|------|----------------|----------------|
|            | Koszt lamreotyd [zł] | Koszt oktreotyd [zł] |   |      | lamreotyd [zł] | oktreotyd [zł] |
| A          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| B          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| C          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| D          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| E          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| F          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| G          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| H          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| I          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| J          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |

Tabela 20. Analiza progowa (analiza bez RSS).

| Scenariusz | Cena progowa          |                      |                      |
|------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
|            | lanreotyd 120 mg [zł] | lanreotyd 90 mg [zł] | lanreotyd 60 mg [zł] |
| A          | ■                     | ■                    | ■                    |
| B          | ■                     | ■                    | ■                    |
| C          | ■                     | ■                    | ■                    |
| D          | ■                     | ■                    | ■                    |
| E          | ■                     | ■                    | ■                    |
| F          | ■                     | ■                    | ■                    |
| G          | ■                     | ■                    | ■                    |
| H          | ■                     | ■                    | ■                    |
| I          | ■                     | ■                    | ■                    |
| J          | ■                     | ■                    | ■                    |

n.d. nie dotyczy

### 3.2.2.2 Analiza z RSS

Analiza wrażliwości ilorazu kosztu i efektu wykazała, że przy cenie uwzględniającej RSS terapia lanreotydem ma niższy CER od terapii oktreotydem w przypadku większości analizowanych scenariuszy (CER jest wyższy tylko dla scenariusza B). Najniższą wartość CER dla lanreotydu zanotowano przy założeniach scenariusza A i G - ■, zaś najwyższą dla scenariusza B - ■.

Stosunkowo największy wpływ na końcowe wyniki miały scenariusze w których testowaną zmienną był koszt lanreotydu (zwłaszcza scenariusz B i C) oraz scenariusz, w którym wykorzystano krzywą przeżycia z badania PROMID (scenariusz G). Scenariusze (B, C) dotyczące zastosowania preparatów lanreotydu 90 mg i 60 mg stanowią przykład sytuacji ekstremalnych. W obrębie tych scenariuszy zakładano bowiem, że szpital nie będzie dysponował preparatem bazowym zawierającym 120 mg lanreotydu i będzie zmuszony podać kombinację innych dostępnych na rynku dawek, co w codziennej praktyce klinicznej jest mało prawdopodobne.

Ceny progowe dla analizy wrażliwości ilorazu kosztu i efektu, ze względu na brak różnic wielkości efektu zdrowotnego pomiędzy ocenianymi technologiami, są tożsame w wartościach podanych w analizie wrażliwości minimalizacji kosztów (rozdział 3.1.2) - scenariusze A, B, C, D, E, F, G, H. W przypadku scenariuszy I i J ceny progowe są tożsame z cenami progowymi dla scenariusza podstawowego.

Tabela 21. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu - analiza wrażliwości (analiza z RSS).

| Scenariusz | Koszt leczenia       |                      | Koszt inkrementalny lamreotyd vs oktreotyd [zł] | QALY | CER            |                |
|------------|----------------------|----------------------|---|------|----------------|----------------|
|            | Koszt lamreotyd [zł] | Koszt oktreotyd [zł] |   |      | lamreotyd [zł] | oktreotyd [zł] |
| A          | ██████               | ██████               | ██████  | ██   | ██████         | ██████         |
| B          | ██████               | ██████               | ██████  | ██   | ██████         | ██████         |
| C          | ██████               | ██████               | ██████  | ██   | ██████         | ██████         |
| D          | ██████               | ██████               | ██████  | ██   | ██████         | ██████         |
| E          | ██████               | ██████               | ██████  | ██   | ██████         | ██████         |
| F          | ██████               | ██████               | ██████  | ██   | ██████         | ██████         |
| G          | ██████               | ██████               | ██████  | ██   | ██████         | ██████         |
| H          | ██████               | ██████               | ██████  | ██   | ██████         | ██████         |
| I          | ██████               | ██████               | ██████  | ██   | ██████         | ██████         |
| J          | ██████               | ██████               | ██████  | ██   | ██████         | ██████         |

Tabela 22. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu - analiza wrażliwości, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa (analiza z RSS).

| Scenariusz | Koszt leczenia       |                      | Koszt inkrementalny lamreotyd vs oktreotyd [zł] | QALY | CER            |                |
|------------|----------------------|----------------------|---|------|----------------|----------------|
|            | Koszt lamreotyd [zł] | Koszt oktreotyd [zł] |   |      | lamreotyd [zł] | oktreotyd [zł] |
| A          | ██                   | ██████               | ██████  | ██   | ██             | ██████         |
| B          | ██████               | ██                   | ██████  | ██   | ██████         | ██             |
| C          | ██████               | ██                   | ██████  | ██   | ██████         | ██             |
| D          | ██████               | ██                   | ██████  | ██   | ██████         | ██             |
| E          | ██████               | ██                   | ██████  | ██   | ██████         | ██             |
| F          | ██████               | ██                   | ██████  | ██   | ██████         | ██             |
| G          | ██████               | ██████               | ██████  | ██   | ██             | ██             |
| H          | ██████               | ██████               | ██████  | ██   | ██████         | ██████         |
| I          | ██                   | ██                   | ██  | ██   | ██████         | ██████         |
| J          | ██                   | ██                   | ██  | ██   | ██████         | ██████         |



Tabela 23. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu - analiza wrażliwości, zmiana względna vs analiza podstawowa (analiza z RSS).

| Scenariusz | Koszt leczenia       |                      | Koszt inkrementalny lanreotyd vs oktreotyd [zł] | QALY | CER            |                |
|------------|----------------------|----------------------|---|------|----------------|----------------|
|            | Koszt lanreotyd [zł] | Koszt oktreotyd [zł] |   |      | lanreotyd [zł] | oktreotyd [zł] |
| A          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| B          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| C          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| D          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| E          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| F          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| G          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| H          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| I          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |
| J          | ■                    | ■                    | ■   | ■    | ■              | ■              |

Tabela 24. Analiza progowa (analiza z RSS).

| Scenariusz | Cena progowa          |                      |                      |
|------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
|            | lanreotyd 120 mg [zł] | lanreotyd 90 mg [zł] | lanreotyd 60 mg [zł] |
| A          | ■                     | ■                    | ■                    |
| B          | ■                     | ■                    | ■                    |
| C          | ■                     | ■                    | ■                    |
| D          | ■                     | ■                    | ■                    |
| E          | ■                     | ■                    | ■                    |
| F          | ■                     | ■                    | ■                    |
| G          | ■                     | ■                    | ■                    |
| H          | ■                     | ■                    | ■                    |
| I          | ■                     | ■                    | ■                    |
| J          | ■                     | ■                    | ■                    |

## 4 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszej analizy było porównanie kosztów związanych z zastosowaniem lanreotydu (Somatuline Autogel®) i oktreotydu (Sandostatin LAR®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET) G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) nieznanego pochodzenia z przerzutami, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przejelita.

Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa lanreotydu (Somatuline Autogel®) w porównaniu do oktreotydu (Sandostatin LAR®), wykonano analizę minimalizacji kosztów. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków, ponieważ koszty podania leczenia i monitorowania będą takie same zarówno dla lanreotydu jak i oktreotydu. Ze względu na realizację świadczenia w ramach chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, niniejszą analizę wykonano jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Analizę przeprowadzono dla 96-tygodniowego horyzontu czasowego (tj. horyzontu czasowego analogicznego do czasu obserwacji przyjętego w badaniu CLARINET włączonym do analizy efektywności klinicznej).

Oszacowane 96-tygodniowe koszty całkowite prowadzenia leczenia lanreotydem zarówno przy kosztach leku nieuwzględniających, jak i uwzględniających zaproponowany przez wnioskodawcę RSS były niższe odpowiednio o [REDACTED] [REDACTED] od terapii oktreotydem i wynosiły [REDACTED].

Przeprowadzona jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że w większości przypadków terapia lanreotydem przy cenie uwzględniającej RSS pozostaje tańsza od terapii oktreotydem (tylko w przypadku jednego scenariusza, w którym testowaną zmienną był koszt lanreotydu, całkowite koszty prowadzenia terapii preparatem Somatuline Autogel® były wyższe w stosunku do całkowitych kosztów terapii preparatem Sandostatin LAR®). W zakresie analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS, terapia lanreotydem pozostała tańsza od terapii oktreotydem w przypadku połowy analizowanych scenariuszy. W pozostałych wariantach całkowite koszty terapii lanreotydem, były wyższe w stosunku do całkowitych kosztów terapii oktreotydem. Należy podkreślić, że wariantami w których całkowite koszty terapii lanreotydem, były wyższe w stosunku do całkowitych kosztów terapii oktreotydem, są wariantami zakładającymi wykorzystanie preparatów lanreotydu innych niż 120 mg, co mając na uwadze wnioskowane wskazanie jest założeniem mało prawdopodobnym.

Podsumowując, analiza minimalizacji kosztów wykazała, że zarówno w przypadku uwzględnienia jak i nieuwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, leczenie lanreotydem jest tańszą opcją terapeutyczną w stosunku do terapii oktreotydem.

## Aneks 1. Przegląd badań dotyczących użyteczności

Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie opracowań wtórnych dotyczących wartości użyteczności w populacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET). Przeglądem objęto bazę PubMed. Data przeszukiwania bazy to 08.12.2015 (w celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych opracowań wtórnych przeszukiwanie zawężono do 5 ostatnich lat). Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (przegląd opracowań wtórnych dotyczących użyteczności) - 08.12.2015.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe  | Wynik   |
|-------------------------|---|---------|
| #1                      | "Neuroendocrine Tumors" [Mesh]                                | 140 004 |
| #2                      | Neuroendocrine Tumors [tw]                                    | 7808    |
| #3                      | Neuroendocrine Tumor [tw]                                     | 2589    |
| #4                      | Tumor, Neuroendocrine [tw]                                    | 0       |
| #5                      | Tumors, Neuroendocrine [tw]                                   | 1       |
| #6                      | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5                                    | 142 710 |
| #7                      | Quality of life [Text Word]                                   | 219 277 |
| #8                      | #6 AND #7   | 999     |
| #9                      | #8 Filters: Systematic Reviews; published in the last 5 years | 33      |

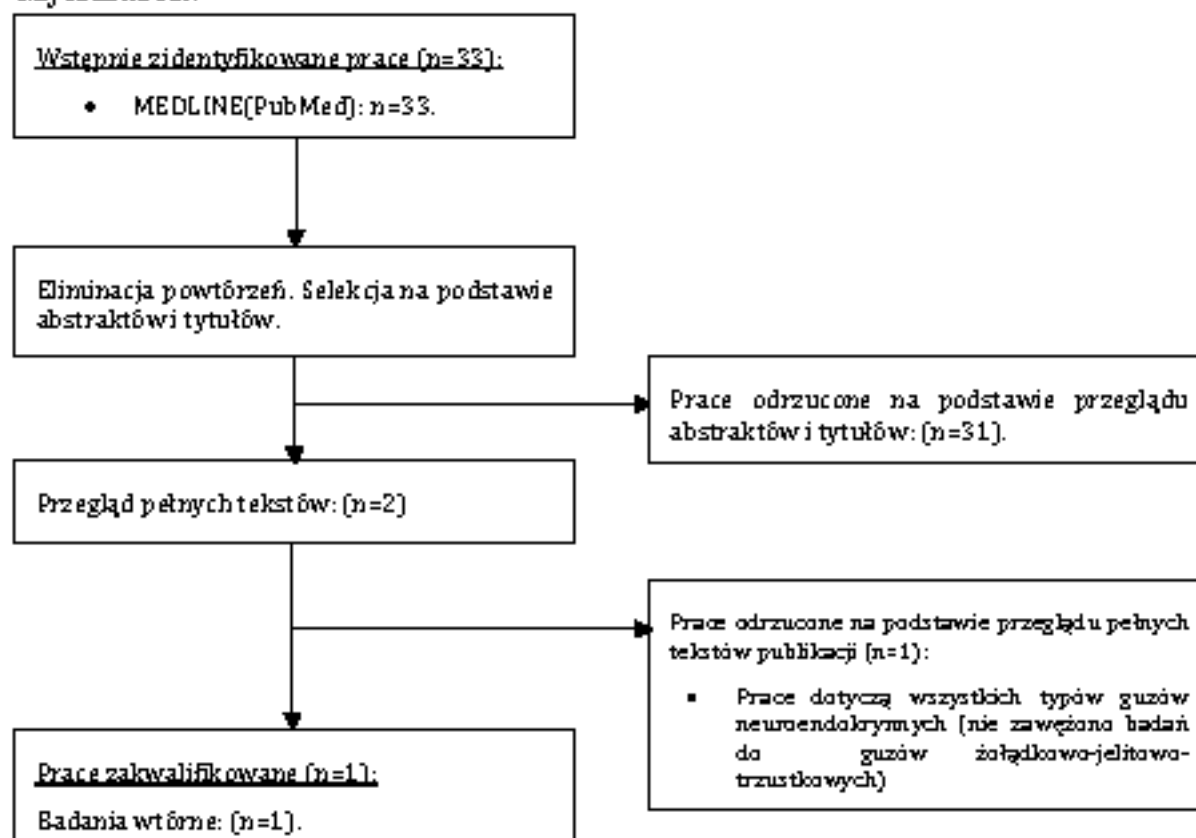
Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- dotyczące wartości użyteczności w populacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET),
- opracowania zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania, co najmniej jednej z wymienionych baz danych (PubMed, EMBASE),
- pełnotekstowe publikacja w języku polskim lub angielskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 2 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA,<sup>7</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym schemacie.

Ostatecznie 1 badanie spełniło kryteria włączenia.

Rysunek 2. Selekcja opracowań wtórnych włączonych do analizy w ramach przeglądu użyteczności.



## Omówienie wyników

Łącznie zidentyfikowano 1 opracowanie spełniające kryteria włączenia:

- Jimenez-Fonseca 2015<sup>9</sup>.

Opracowanie wtórne Jimenez-Fonseca 2015 dotyczyło wartości użyteczności w populacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET). Przeszukano bazy PubMed, Embase, The Cochrane Library oraz Google Scholar od 1995 roku do 2014 roku. Do opracowania włączono 49 prac w języku angielskim.

Ze względu na fakt, że na potrzeby opracowania Jimenez-Fonseca 2015 przeszukano aż 4 bazy danych i przegląd ten charakteryzuje się dużą wnikliwością, przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych dotyczących wartości użyteczności w populacji pacjentów z GEP-NET ograniczono wyłącznie do okresu nieuwjętego w powyższym opracowaniu, tj. roku 2015. W celu zachowania spójności powtórzono wykorzystaną w opracowaniu Jimenez-Fonseca 2015 strategię wyszukiwania - patrz tabela poniżej

Tabela 26. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (przegląd opracowań pierwotnych dotyczących użyteczności) - 08.12.2015.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe  | Wynik     |
|-------------------------|---|-----------|
| #1                      | carcinoid   | 15 304    |
| #2                      | NET   | 210 281   |
| #3                      | Neuroendocrine tumor  | 147 247   |
| #4                      | #1 OR #2 OR #3  | 357 835   |
| #5                      | Chem embolization   | 6100      |
| #6                      | Chemotherapy  | 2 689 559 |
| #7                      | Everolimus  | 4174      |
| #8                      | Lanreotide  | 842       |
| #9                      | Octreotide  | 24        |
| #10                     | Peptide receptor radionuclide therapy                         | 2359      |
| #11                     | Radiofrequency ablation                                       | 16 412    |
| #12                     | Somatostatin analogs  | 6345      |
| #13                     | Sunitinib   | 4065      |
| #14                     | Surgery   | 3 749 718 |
| #15                     | #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 | 5 972 284 |
| #16                     | Quality of life   | 258 827   |
| #17                     | #4 OR #15 OR #16  | 2735      |
| #18                     | #17 Filters: Publication date from 2015/01/01 to 2015/12/31   | 153       |

Spośród 49 badań włączonych do opracowania wtórnego Jimenez-Fonseca 2015 oraz 153 zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania bazy PubMed do niniejszej analizy włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

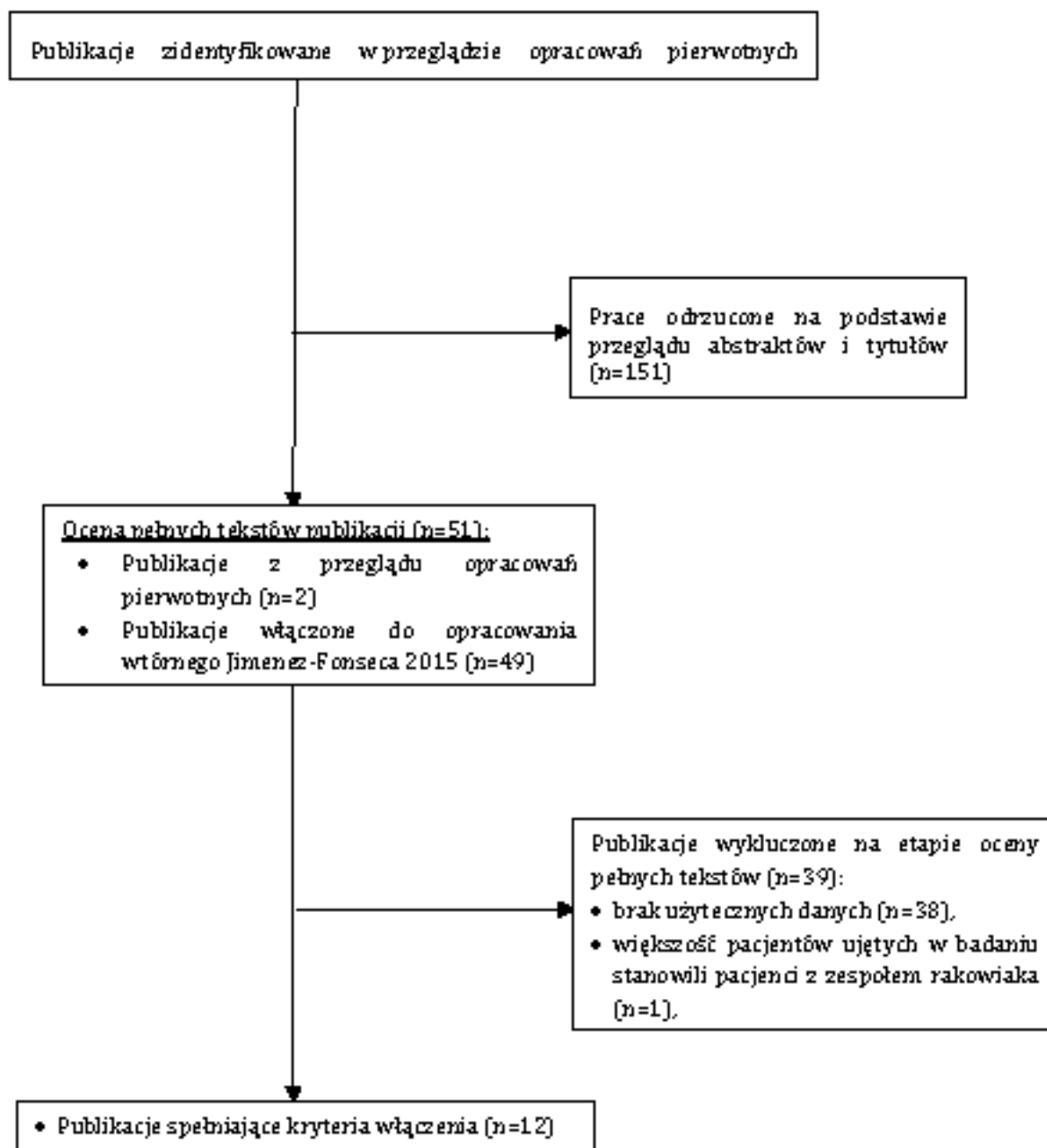
- dotyczące wartości użyteczności w populacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET)<sup>6</sup>,
- badania pierwotne oceniające HRQL,
- Pomiar użyteczności przy pomocy EQ-5D, SF-36 lub dedykowanego dla nowotworów kwestionariusza EORTC QLQ-C30,
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 51 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA,<sup>7</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym schemacie.

Ostatecznie 12 badań spełniło kryteria włączenia.

<sup>6</sup> W kryteriach włączenia nie wprowadzono zawężenia do guzów nieznanego pochodzenia; patrząc na wyniki analizy klinicznej spodziewano się braku danych dla tak specyficznej populacji

Rysunek 3. Selekcja opracowań pierwotnych włączonych do analizy w ramach przeglądu użyteczności.



Wyniki uzyskane przy wykorzystaniu kwestionariusza SF-36 przeliczono na wartości użyteczności EQ-5D zgodnie z algorytmem zaproponowanym w publikacji Ara 2008<sup>9</sup>, natomiast wyniki uzyskane przy wykorzystaniu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 przeliczono zgodnie z algorytmem zaproponowanym w publikacji McKenzie 2009<sup>10</sup>. Obliczone wartości użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 27. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym.

| Opis badania   | Pierwotne źródło nowotworu | Punkt czasowy badania          | Wartość użyteczności | Źródło           |
|--|----------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------|
| Mapowanie wyników zdrowotnych (wyniki kwestionariusza EORTC-Q30) na skalę EQ-5D  |                            |                                |                      |                  |
| Badanie obserwacyjne w populacji szwedzkiej; pacjenci z guzami endokrynnymi przewodu pokarmowego (n=17) leczeni analogami somatostatyny przez co najmniej 4 tygodnie przed zebraniem danych  | Przewód pokarmowy          | nd.                            | 0,70                 | Larsson 1998     |
| Badanie obserwacyjne w populacji szwedzkiej; pacjenci z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego (n=99) leczeni analogami somatostatyny lub interferonem przez co najmniej 4 tygodnie przed zebraniem danych  | Przewód pokarmowy          | nd.                            | 0,69                 | Larsson 1999a    |
| Badanie obserwacyjne w populacji szwedzkiej; pacjenci z guzami neuroendokrynnymi: rakowiak (n=64) oraz nowotwory neuroendokrynnie trzustki (n=55)  | Rakowiak                   | nd.                            | 0,75                 | Larsson 1999b    |
|  | Trzustka                   | nd.                            | 0,70                 |                  |
|  | Ogółem                     | nd.                            | 0,73                 |                  |
| Badanie dotyczące skuteczności lanreotydu; pacjenci z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego (n=55); większość pacjentów (tj. 38) z nowotworem jelita cienkiego; 3 pacjentów z nowotworem o nieznanym pochodzeniu   | Ogółem                     | wartość bazowa                 | 0,69                 | Wymenga 1999     |
|  |                            | w momencie zakończenia badania | 0,74                 |                  |
| Badanie dotyczące skuteczności leczenia z zastosowaniem DDTA-Tyr3-aktreotydu w populacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego (n=50); większość pacjentów (tj. 26) z rakowiakiem; 7 pacjentów z nowotworem o nieznanym pochodzeniu            | Ogółem                     | wartość bazowa                 | 0,72                 | Teunissen 2004   |
|  |                            | po 6 miesiącach obserwacji     | 0,83                 |                  |
| Badanie dotyczące skuteczności leczenia z zastosowaniem 131I - meta-jodo-benzylguanidyny [131I-MIBG] w połączeniu z interferonem w populacji pacjentów z przerzutowymi guzami neuroendokrynnymi; większość pacjentów (tj. 14) z nowotworem o nieznanym pochodzeniu | Ogółem                     | wartość bazowa                 | 0,73                 | Zueterhorst 2004 |
|  |                            | po 8 tygodniach obserwacji     | 0,72                 |                  |
| Badanie obserwacyjne w populacji szwedzkiej; pacjenci  | Ogółem                     | 1. obserwacja                  | 0,66                 | Frojd 2007       |
|  |                            | 2. obserwacja                  | 0,67                 |                  |

| Opis badania  | Pierwotne źródło nowotworu                                      | Punkt czasowy badania                | Wartość użyteczności | Źródło          |
|---|---|--------------------------------------|----------------------|-----------------|
| z guzami neuroendokrynnymi (brak dokładniejszych danych na temat pierwotnego źródła nowotworu)  |   | 3. obserwacja                        | 0,68                 |                 |
|   |   | 4. obserwacja                        | 0,71                 |                 |
| Badanie dotyczyło walidacji kwestionariusza EORTC QLQ-GINET21 w populacji pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego (n=253, w tym 36 pacjentów z Pankla); większość pacjentów (tj. 95) z nowotworem jelita krętego; 47 pacjentów z nowotworem o nieznanym pochodzeniu | Trzustka  | wartość bazowa                       | 0,65                 | Vadegarlar 2013 |
|   |   | po 3 miesiącach obserwacji           | 0,71                 |                 |
|   |   | po 6 miesiącach obserwacji           | 0,71                 |                 |
|   | Nieznane pochodzenie oraz pozostałe                             | wartość bazowa                       | 0,65                 |                 |
|   |   | po 3 miesiącach obserwacji           | 0,68                 |                 |
|   |   | po 6 miesiącach obserwacji           | 0,69                 |                 |
| <b>Mapowanie wyników w zdrowotnych (wyniki kwestionariusza SF-36) na skalę EQ-5D</b>  |   |                                      |                      |                 |
| Badanie obserwacyjne w populacji z guzami neuroendokrynnymi uwarunkowanymi dziedziczeniem i występującymi w postaci zespołów MEN 1  | Dgółtem   | nd.                                  | 0,75                 | Berghund 2003   |
| Badanie obserwacyjne w populacji norweskiej; pacjenci z guzami neuroendokrynnymi (brak dokładniejszych danych na temat pierwotnego źródła nowotworu)  | Dgółtem   | nd.                                  | 0,75                 | Haugland 2009   |
| Badanie obserwacyjne w populacji amerykańskiej; pacjenci z guzami neuroendokrynnymi: raka wiak (n=536), nowotwór wysp trzustkowych (n=62) oraz nieznanie źródła (n=65)  | Dgółtem   | nd.                                  | 0,49                 | Besuwant 2014   |
| <b>Skala EQ-5D</b>  |   |                                      |                      |                 |
| Badanie dotyczące skuteczności sunitynibu w populacji pacjentów z potwierdzonym histologicznie rakiem jelita krętego (n=41) lub nowotworem trzustki (n=66)  | Rakowiak (63,4% dotyczy środkowej lub tylnej części przejelita) | wartość początkowa i po 6 miesiącach | 0,78                 | Kulke 2008      |
|   | Trzustka  |                                      | 0,84                 |                 |
|   | Dgółtem   |                                      | 0,81                 |                 |

Tabela 2B. Przegląd użyteczności - prace włączone.

| Kod badania                                | Referencje   |
|--|--|
| <b>Przegląd opracowań wtórnych</b>         |  |
| Jimenez-Fonseca 2015                       | Jiménez-Fonseca P, Carroana-Bayonas A, Martín-Pérez E, Crespo G, Serrano R, Llanos M, Villabona C, Garcia-Carbonero R, Aller J, Capdevila J, Grande E; Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETN E). Health-related quality of life in well-differentiated metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. <i>Cancer Metastasis Rev.</i> 2015 Sep;34(3):381-400. doi: 10.1007/s10555-015-9573-1. |
| <b>Przegląd opracowań pierwotnych 2015</b> |  |



| brak   |   |
|--|---|
| Prace zakwalifikowane do opracowania wtórnego Jimenez-Fonseca 2015 |   |
| Larsson 1998   | Larsson, G, van Essen, L, & Sjoden, P. D. [1998]. Quality of life in patients with endocrine tumours of the gastrointestinal tract: patient and staff perceptions. <i>Cancer Nursing</i> , 21(6), 411-420.  |
| Larsson 1999a  | Larsson, G, van Essen, L, & Sjoden, P. D. [1999]. Health-related quality of life in patients with endocrine tumours of the gastrointestinal tract. <i>Acta Oncologica</i> , 38(4), 481-490.   |
| Larsson 1999b  | Larsson, G, Sjoden, P. D., Öberg, K, & van Essen, L. [1999]. Importance-satisfaction discrepancies are associated with health-related quality of life in five-year survivors of endocrine gastrointestinal tumours. <i>Annals of Oncology</i> , 10(11), 1321-1327.  |
| Wyroonga 1999  | Wyroonga, A. M., Eriksson, B., Salmoela, P. I., et al [1999]. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours and hormone-related symptoms. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 17(4), 1111.         |
| Berghund 2003  |   |
| Teunissen 2004   | Teunissen, J. J., Kweldorboom, D. J., & Kreming, E. P. [2004]. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumours treated with [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 22(13), 2724-2729.                                 |
| Zueterhorst 2004   | Zueterhorst, J. M., Valdes Olmos, R. A., Muller, M., Hoefnagel, C. A., & Taal, B. G. [2004]. Interferon and metiodobenzylguanidin combinations in the treatment of metastatic carcinoid tumours. <i>Endocrine-Related Cancer</i> , 11(3), 553-561.                  |
| Frojd 2007   | Frojd, C., Larsson, G., Lampic, C., & van Essen, L. [2007]. Health related quality of life and psychosocial function among patients with carcinoid tumours. A longitudinal, prospective, and comparative study. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> , 5, 18. |
| Kulke 2008   | Kulke, M. H., Lenz, H. J., Meropol, N. J., et al [2008]. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumours. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 26(20), 3403-3410.   |
| Haugland 2009  | Haugland, T., Vatn, M. H., Veenstra, M., Wahl, A. K., & Natvig, G. K. [2009]. Health related quality of life in patients with neuroendocrine tumours compared with the general Norwegian population. <i>Quality of Life Research</i> , 18(6), 719-726.              |
| Vadegarfar 2013  | Vadegarfar, G., Friend, L., Jones, L., et al [2013]. Validation of the EORTC QLQ-GIM ET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. <i>British Journal of Cancer</i> , 108(2), 301-310.                 |
| Beaumont 2014  | Beaumont, J. L., Cella, D., Phan, A. T., Choi, S., Liu, Z., & Yao, J. C. [2012]. Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumours with quality of life in the general US population. <i>Pancreas</i> , 41(3), 461-466.          |

Tabela 29. Przegląd użyteczności - prace wykluczone

| Kod badania  | Referencje  | Przyczyna wykluczenia  |
|--|---|--|
| Chau 2013  | Chau I, Casciano R, Willet J, Wang X, Yao J.C. Quality of life, resource utilisation and health economics assessment in advanced neuroendocrine tumours: a systematic review. <i>Eur J Cancer Care [Eng]</i> . 2013 Nov;22(6):714-25. doi: 10.1111/ecc.12085. Epub 2013 Jul 29. | Prace dotyczą wszystkich typów guzów neuroendokrynnych (nie zawężono badań do guzów żółtkowo-trzustkowych) |
| Przegląd opracowań pierwotnych 2015                                |   |  |
| Bainbridge 2015  | Bainbridge H E, Larbi E, Middleton G. Symptomatic Control of Neuroendocrine Tumours with Everolimus. <i>Horm Cancer</i> . 2015 Dec;6(5-6):254-9. doi: 10.1007/s12672-015-0233-2. Epub 2015 Aug 6.   | brak użytecznych danych  |
| Spolverato 2015  | Spolverato G, Bagante F, Wagner D, Buettner S, Gupta R, Kim Y, Maqsood H, Pawlik TM. Quality of life after treatment of neuroendocrine liver metastasis. <i>J Surg Res</i> . 2015 Sep;198(1):155-64. doi: 10.1016/j.jss.2015.05.048. Epub 2015 May 29.                          | brak użytecznych danych  |
| Prace zakwalifikowane do opracowania wtórnego Jimenez-Fonseca 2015 |   |  |
| Larsson 2001   | Larsson, G, Sjoden, P. D., Öberg, K, Eriksson, B., & van Essen, L. [2001]. Health-related quality of life, anxiety and depression in patients with midgut   | większość pacjentów ujętych w badaniu  |

|                     |   |   |
|---------------------|---|---|
|                     | carcinoid tumours. <i>Acta Oncologica</i> , 40(7), 825–831.   | stanowili pacjenci z zespołem rakowiaka |
| Claringbold 2011    | Claringbold, P. G., Brayshaw, P. A., Price, R. A., & Turner, J. H. (2011). Phase II study of radiolabeled 177Lu-octreotate and capecitabine therapy of progressive disseminated neuroendocrine tumours. <i>European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i> , 38(2), 302–311.   | brak użytecznych danych                 |
| Raymond 2011        | Raymond, E., Dahan, L., Raoul, J. L., et al. (2011). Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumours. <i>New England Journal of Medicine</i> , 364(6), 501–513.   | brak użytecznych danych                 |
| Rinke 2009          | Rinke, A., Müller, H. H., Schade-Brittinger, C., et al. (2009). Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 27(28), 4656–4663. | brak użytecznych danych                 |
| Kalinowski 2009     | Kalinowski, M., Dressler, M., König, A., et al. (2009). Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. <i>Digestion</i> , 79(3), 137–142.  | brak użytecznych danych                 |
| Frilling 2006       | Frilling, A., Weber, F., Sauer, F., et al. (2006). Treatment with (90)Y- and (177)Lu-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors. <i>Surgery</i> , 140(6), 967–968.   | brak użytecznych danych                 |
| Bushnell 2010       | Bushnell, D. L., Jr, D'Darisia, T. M., D'Darisia, M. S., et al. (2010). 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 28(10), 1652–1659.   | brak użytecznych danych                 |
| Bajetta 2006        | Bajetta, E., Procopio, G., Catena, L., et al. (2006). Lanreotide autogel every 6 weeks compared with lanreotide microparticles every 3 weeks in patients with well differentiated neuroendocrine tumors: a phase III study. <i>Cancer</i> , 107(10), 2474–2481.   | brak użytecznych danych                 |
| Ruszniewski 2004    | Ruszniewski, P., Ish-Shalom, S., Wymenga, M., et al. (2004). Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. <i>Neuroendocrinology</i> , 80(4), 244–251.  | brak użytecznych danych                 |
| Cwikła 2010         | Cwikła, J. B., Sankowski, A., Seklecka, N., et al. (2010). Efficacy of radiolabeled treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. <i>Annals of Oncology</i> , 21(4), 787–794.  | brak użytecznych danych                 |
| Martin-Richard 2013 | Martin-Richard, M., Massuti, B., Pineda, E., et al. (2013). Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumors: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study. <i>BMC Cancer</i> , 13(1), 427.   | brak użytecznych danych                 |
| O'Toole 2000        | O'Toole, D., Ducreux, M., Bonmelaer, G., et al. (2000). Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. <i>Cancer</i> , 88(4), 770–776.   | brak użytecznych danych                 |
| Kvals 2012          | Kvals, L. K., Öberg, K. E., D'Darisia, T. M., et al. (2012). Pasireotide (SDM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. <i>Endocrine-Related Cancer</i> , 19(5), 657–666.  | brak użytecznych danych                 |
| Jacobsen 1995       | Jacobsen, M. E., & Hanssen, L. E. (1995). Clinical effects of octreotide compared to placebo in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors. Report on a double-blind, randomized trial. <i>Journal of Internal Medicine</i> , 237(3), 269–275.  | brak użytecznych danych                 |
| Virgolini 2002      | Virgolini, I., Britton, K., Buscombe, J., Mancaya, R., Paganelli, G., & Riva, P. (2002). In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. <i>Seminars in Nuclear Medicine</i> , 32(2), 149–155.  | brak użytecznych danych                 |
| Waldherr 2002       | Waldherr, C., Pless, M., Maecke, H. R., et al. (2002). Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTATOC. <i>Journal of Nuclear Medicine</i> , 43(5), 610–616.   | brak użytecznych danych                 |
| Ferrer 2006         | Ferrer, F., Waldherr, C., Maecke, H. R., & Mueller-Brand, J. (2006). Targeted   | brak użytecznych danych                 |

|                              |   |                         |
|------------------------------|---|-------------------------|
|                              | radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with neuroendocrine tumours. <i>Anticancer Research</i> 26(10), 703–707.  | danych                  |
| Vallejos 2006                | Vallejos, R., Pauwels, S., Kvak, L. K., et al. (2006). Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA, Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. <i>Seminars in Nuclear Medicine</i> , 36(2), 147–156.               | brak użytecznych danych |
| Bushnell 2003                | Bushnell, D., D’Orsizio, T., Menda, V., et al. (2003). Evaluating the clinical effectiveness of 90Y-SMT 487 in patients with neuroendocrine tumours. <i>Journal of Nuclear Medicine</i> , 44(10), 1556–1560.  | brak użytecznych danych |
| Muros 2009                   | Muros, M. A., Varsavsky, M., Iglesias Rozas, P., et al. (2009). Outcome of treating advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. <i>Clinical and Translational Oncology</i> , 11(1), 48–53.   | brak użytecznych danych |
| Bodei 2011                   | Bodei, L., Cremonesi, M., Grana, C. M., et al. (2011). Peptide receptor radionuclide therapy with 177-Lu-DOTATATE: the 160 phase I-II study. <i>European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i> , 38(12), 2125–2135.   | brak użytecznych danych |
| Khan 2011                    | Khan, S., Krenning, E. P., van Essen, M., Kam, B. L., Teunissen, J. J., & Kwekkeboom, D. J. (2011). Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumours treated with [177Lu-DOTA, Tyr3]octreotate. <i>Journal of Nuclear Medicine</i> , 52(9), 1361–1368. | brak użytecznych danych |
| Arnold 2005                  | Arnold, R., Rinke, A., Klase, K. J., et al. (2005). Octreotide versus octreotide plus interferon- $\alpha$ in endocrine gastroenteropancreatic tumours: a randomized trial. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> , 3(8), 761–771.  | brak użytecznych danych |
| Gyokere 2012                 | Gyokere, T., Pulgar, S., Singh, N., Passos, V. Q., & Kelemen, P. (2012). Effect of octreotide LAR on quality of life of 93 Hungarian patients with neuroendocrine tumours. <i>ASCO Meeting Abstract</i> , 30(4_suppl), 362.   | brak użytecznych danych |
| Caplin 2014                  | Caplin, M. E., Pavel, M., Cwikla, J. B., et al. (2014). Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumours. <i>New England Journal of Medicine</i> , 371(3), 224–233.   | brak użytecznych danych |
| Pavel 2014                   | Pavel, M., Unger, M., Barbach, I., et al. (2014). Safety and quality of life (QOL) assessments in the open-label, multicenter, phase 3b, expanded access study of everolimus in patients with advanced neuroendocrine tumours (NET). <i>Pancreas</i> , 43(3), 500–501.                                | brak użytecznych danych |
| Delpassand 2014              | Delpassand, E. S., Samarghandi, A., Zamanian, S., et al. (2014). Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE for patients with somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumours: the first US phase 2 experience. <i>Pancreas</i> , 43(4), 518–525.                              | brak użytecznych danych |
| Larsson 2003                 | Larsson, G., Haglund, K., & Von Essen, L. (2003). Distress, quality of life and strategies to “keep a good mood” in patients with carcinoid tumours: patient and staff perceptions. <i>European Journal of Cancer Care</i> , 12(1), 46–57.  | brak użytecznych danych |
| Von Essen 2002               | Von Essen, L., Larsson, G., Oberg, K., & Sjoden, P. O. (2002). Satisfaction with care: associations with health-related quality of life and psychosocial function among Swedish patients with endocrine gastrointestinal tumours. <i>European Journal of Cancer Care</i> , 11(2), 91–99.              | brak użytecznych danych |
| Pezzilli 2009                | Pezzilli, R., Carpana, D., Marselli-Labate, A. M., Fabbri, M. C., Brocchi, E., & Tomassetti, P. (2009). Patient-reported outcomes in subjects with neuroendocrine tumours of the pancreas. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 15(40), 5067–5073.  | brak użytecznych danych |
| Van der Horst-Schrivers 2009 | Van der Horst-Schrivers, A. N., van Ieperen, E., Wynen, A. N., et al. (2009). Sexual function in patients with metastatic midgut carcinoid tumours. <i>Neuroendocrinology</i> , 89(2), 231–236.   | brak użytecznych danych |
| You 2007                     | You, Y. N., Thompson, G. B., Young, W. F., Jr., et al. (2007). Pancreatoduodenal surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: operative outcomes, long-term function, and quality of life. <i>Surgery</i> , 142(6), 829–836. discussion 836e1.                                       | brak użytecznych danych |
| Körse 2009                   | Körse, C. M., Bonfrer, J. M. G., Aronson, N. K., Hart, A. A. M., & Taal, E. G. (2009). Chromogranin A as an alternative to 5-hydroxyindoleacetic acid in the evaluation of synaptoms during treatment of patients with neuroendocrine tumours. <i>Neuroendocrinology</i> , 89(3), 296–301.            | brak użytecznych danych |

|             |   |                         |
|-------------|---|-------------------------|
| Davies 2006 | Davies, A. H., Larsson, G., Ardill J., et al (2006). Development of a disease-specific quality of life questionnaire module for patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. <i>European Journal of Cancer</i> , 42(4), 477-484.  | brak użytecznych danych |
| Vinik 2009  | Vinik, E., Carlton, C. A., Silva, M. P., & Vinik, A. I. (2009). Development of the Norfolk quality of life tool for assessing patients with neuroendocrine tumors. <i>Pancreas</i> , 38(3), e87-e95.  | brak użytecznych danych |
| Vinik 2011  | Vinik, E., Silva, M. P., & Vinik, A. I. (2011). Measuring the relationship of quality of life and health status, including tumor burden, symptoms, and biochemical measures in patients with neuroendocrine tumors. <i>Endocrinology and Metabolism Clinics of North America</i> , 40(1), 97-109. | brak użytecznych danych |
| Vinik 2010  | Vinik, A., Bang, V., Raoul, J., et al. (2010). Patient-reported outcomes (PROs) in patients (pts) with pancreatic neuroendocrine tumors (NET) receiving sunitinib (SU) in a phase III trial ASCO Meeting Abstract, 28(15_suppl), 4003.  | brak użytecznych danych |

## Aneks 2. Przegląd dowodów ekonomicznych

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących lanreotydu w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET). Przeglądem objęto bazy PubMed, EMBASE oraz *The Cochrane Library*. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 30. Strategia przeszukiwania wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline [PubMed], 02.12.2015.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                       | Wynik   |
|-------------------------|--------------------------------------|---------|
| #1                      | "lanreotide" [Supplementary Concept] | 562     |
| #2                      | Somatulin [tw]                       | 8       |
| #3                      | Somatuline [tw]                      | 46      |
| #4                      | Somatulina [tw]                      | 0       |
| #5                      | lanreotide [tw]                      | 841     |
| #6                      | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5           | 850     |
| #7                      | Economics [MeSH Terms]               | 510 791 |
| #8                      | Economics [Text Word]                | 401 877 |
| #9                      | cost [Text Word]                     | 368 293 |
| #10                     | #7 OR #8 OR #9                       | 804 068 |
| #11                     | #6 AND #10                           | 24      |

Tabela 31. Strategia przeszukiwania wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 02.12.2015.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                 | Wynik  |
|-------------------------|--|--------|
| #1                      | lanreotide                                     | 94     |
| #2                      | Somatulin                                      | 1      |
| #3                      | Somatuline                                     | 16     |
| #4                      | Somatulina                                     | 0      |
| #5                      | #1 OR #2 OR #3 OR #4                           | 104    |
| #6                      | MeSH descriptor: [Economics] explode all trees | 25 789 |
| #7                      | Economics                                      | 24 080 |
| #8                      | Cost   | 55 529 |
| #9                      | #6 OR #7 OR #8                                 | 60 055 |
| #10                     | #5 AND #9                                      | 8      |

Tabela 32. Strategia przeszukiwania wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE, 02.12.2015.

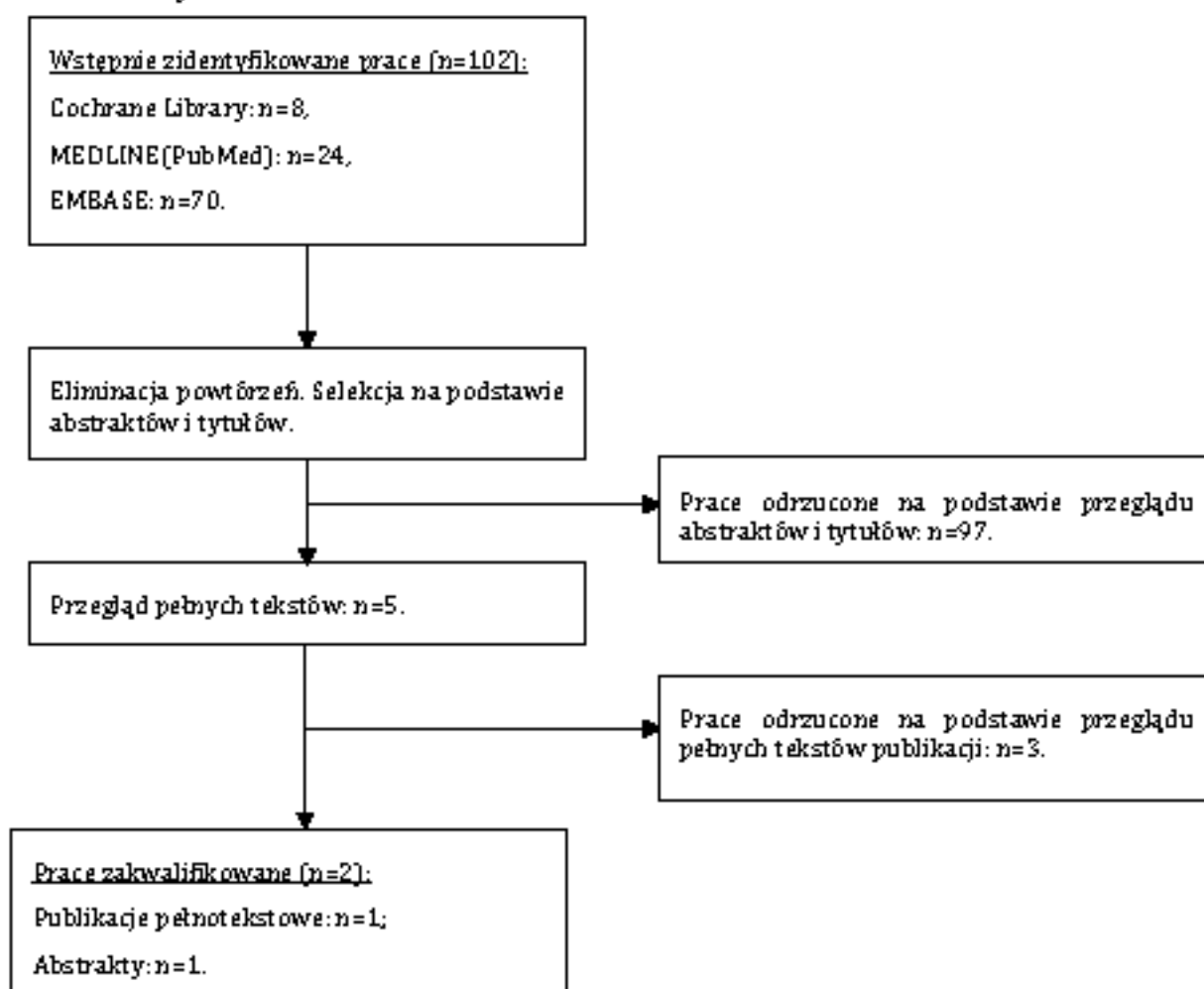
| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                     | Wynik   |
|-------------------------|--|---------|
| #1                      | 'lanreotide'/exp OR lanreotide'                    | 2801    |
| #2                      | 'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation' | 235 934 |
| #3                      | #1 AND #2  | 70      |

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna, w której oszacowano koszty leczenia lanreotydem;
- u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET),
- publikacje w języku polskim lub angielskim.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (P.W., B.Sz.). W toku przeszukiwania bazy danych oceniono wstępnie 102 artykuły i abstrakty pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu powtórzeń i poddaniu abstraktów uzyskanych wyników szczegółowej analizie, zakwalifikowano cztery artykuły do analizy w oparciu o pełny tekst. Diagram selekcji prac przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 4. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



### Omówienie wyników

Łącznie zidentyfikowano 3 opracowania spełniające kryteria włączenia:

- publikacje pełnotekstowe:
  - o Orlewska 2014;
- abstrakty:
  - o Bezemer 2012.

#### Orlewska 2014

W publikacji przedstawiono wyniki analizy pośredniej z badania LanroNET. Jest to nieinterwencyjne, prospektywne badanie oceniające wykorzystanie zasobów i kosztów lanreotydu autogel 120 mg podawanego co 28, 42 lub 56 dni w populacji polskiej u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi (NET). W analizie uwzględniono dane 43 pacjentów. W większości przypadków pierwotne umiejscowienie guza obejmowało jelito cienkie (51%). W pozostałych przypadkach była to: trzustka (16,3%), jelito grube

(14%) oraz oskrzela (4,7%). W przypadku 14% pacjentów nie udokumentowano lub nie oceniano pierwotnego umiejscowienia guza.

W momencie rozpoczęcia badania 34 pacjentów (79,1%) otrzymywało lanreotyd ATG 120 mg co 4 tygodnie, 8 pacjentów co 6 tygodni oraz jeden pacjent co 8 tygodni. W trakcie 12 miesięcy trwania badania średni czas pomiędzy kolejnymi podaniami wyniósł 31,75 dnia (SD = 6,74) a odsetek pacjentów którzy otrzymywali lanreotyd w dłuższym niż 4-tygodniowy odstęp czasu wzrósł do 27,9% (n=12). Doprowadziło to do zmniejszenia kosztów miesięcznej terapii z 4338,52 zł do 4273,17 zł pod koniec trwania badania.

Wyniki analizy pośredniej przedstawiają wyjątkowo wykorzystanie zasobów, koszt lanreotydu oraz aspekty związane z podaniem lanreotydu. Skuteczność leczenia zostanie przedstawiona w finalnej wersji raportu.

### Bezemer 2012

Celem analizy było porównanie kosztów związanych z zastosowaniem lanreotydu i oktreotydu w leczeniu pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET). W tym celu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Zużycie zasobów oraz koszty leczenia szacowano w oparciu o znajomość procedury leczenia GEP-NET w warunkach codziennej praktyki lekarskiej w Norwegii.

W analizie uwzględniono dane 82 pacjentów leczonych oktreotydem i 10 pacjentów leczonych lanreotydem. W grupie pacjentów leczonych oktreotydem 66% (54/82) było w stanie stabilnym, natomiast w grupie lanreotydu 80% (8/10) (mediana czasu trwania pierwszej fazy stabilnej wynosiła odpowiednio 3 (2-6) miesiące i 5 (4-6) miesięcy). W grupie pacjentów w stanie stabilnym większość otrzymywała średnią dawkę leku (63% (5/8) oraz 65% (35/54)). Jeden z pacjentów leczonych oktreotydem otrzymywał niską dawkę leku, w grupie lanreotydu nie odnotowano takiego przypadku. Biorąc pod uwagę częstość iniekcji, 17% (9/54) pacjentów leczonych oktreotydem otrzymywało zastrzyki co 3 tygodnie lub częściej, 67% (36/54) co 4 tygodnie, 13% (7/54) co 5 tygodni i 3% (2/54) co 6 tygodni lub rzadziej. Spośród pacjentów leczonych lanreotydem, 88% (7/8) otrzymywało zastrzyki co 4 tygodnie i 13% (1/8) co 6 tygodni lub rzadziej. Średni odstęp czasu pomiędzy kolejnymi iniekcjami wyniósł 27±8 dni w przypadku oktreotydu oraz 31±10 dni w przypadku lanreotydu. Wykorzystując te dane oszacowano, że terapia lanreotydem wiąże się z 7% redukcją kosztów leczenia w stosunku do terapii oktreotydem.

Tabela 33. Przegląd analiz ekonomicznych - prace włączone.

| Kod badania   | Referencje   |
|---------------|--|
| Orłowska 2014 | Orłowska E, Bednarczuk T, Kamiński G, Kas-Kudła B; LanroNET study Group. LanroNET, a non-interventional, prospective study to assess the resource utilization and cost of lanreotide autogel 120 mg in Polish patients with neuroendocrine tumors - results of interim analysis. <i>Contemp Oncol (Pozn)</i> . 2014;18(6):442-7. doi: 10.5114/wo.2014.47908. Epub 2014 Dec 31. |



|              |  |
|--------------|--|
| Bezezer 2012 | Bezezer I.D., Penning F.J.A., Brubais S., Verduyn C.S.C., Herings R.M.C. Characteristics of long-acting somatostatin (SSA) use in gastroentero-pancreatic neuroendocrine (GEP-NET) tumors in the Netherlands. <i>Value in Health</i> (2012) 15:7(A435). Date of Publication: November 2012 |
|--------------|--|

Tabela 34. Przegląd analiz ekonomicznych - prace wykluczone

| Kod badania    | Referencje  | Przyczyna wykluczenia  |
|----------------|---|--|
| Ghevariya 2009 | Ghevariya V., Mallickal A., Ghevariya N., Mazumder M., Anand S. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. <i>Southern Medical Journal</i> (2009) 102:10 (1032-1040). Date of Publication: October 2009  | Brak dostępu do pełnego tekstu   |
| Johanson 2012  | Johanson V., Wilson B., Abrahamsson A., Jänu C., Calissendorff J., Wall N., Grynbaek H., Florholmen J., Öhberg A., Granberg D. Randomized crossover study in patients with neuroendocrine tumors to assess patient preference for lanreotide Autogel® given by either self/partner or a health care professional. <i>Patient Preference and Adherence</i> (2012) 6 (703-710). Date of Publication: 2012 | Cel badania stanowiło wskazanie preferencji pacjenta odnośnie sposobu podania leku; w badaniu wskazano wyłącznie koszty związane z procedurą podania               |
| Marty 2012     | Marty R., Raze S., Kurth H. Decision-tree model for health economic comparison of two long-acting somatostatin receptor ligand devices in France, Germany, and the UK. <i>Med Devices (Auckl)</i> . 2012;5:39-44. doi: 10.2147/MDER.S30913. Epub 2012 May 1.  | Analiza dotyczy leczenia akromegalii i GEP-NET; dostępne oddzielne oszacowanie dla obu wskazań, ale dawkowanie niezgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi lanreotydu |

## Aneks 3. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

|  | Analiza ekonomiczna   | Rozdział           | Komentarz                      |
|--|---|--------------------|--------------------------------|
| 1  | Czy analiza ekonomiczna zawiera:  |                    |                                |
|  | a) analizę podstawową,  | 3.1.1              |                                |
|  | b) analizę wrażliwości,   | 3.1.2              |                                |
|  | c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku? | Aneks 2            |                                |
| 2  | Czy analiza podstawowa, zawiera:  |                    |                                |
|  | zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:   | 1.2, 2.7, 3.1, 3.2 |                                |
|  | oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,  | 3.1                |                                |
|  | oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,   | 1.2, 2.7, 3.2      |                                |
|  | oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,  | Nie dotyczy.       | Analiza minimalizacji kosztów. |
|  | oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.  | Nie dotyczy.       | Analiza minimalizacji kosztów. |
|  | oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,  | Nie dotyczy.       | Analiza minimalizacji kosztów. |
|  | zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,   | 2.1-2.9            |                                |
|  | wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,  | 2.1-2.9            |                                |
| dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii? | Załączony do analizy.   |                    |                                |
| 3  | Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?   | 3.1                |                                |
| 4  | Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?  | 3.1                |                                |

|    |  |              |                            |
|----|--|--------------|----------------------------|
| 5  | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 (a i), pkt. 2 b-d oraz pkt. 8, zawierają następujące warianty:  |              |                            |
|    | z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,   | 3.1.; 3.2.   |                            |
|    | bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?  | 3.1.; 3.2.   |                            |
| 6  | Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urządowa cena zbytu 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 z zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.<br>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera: |              |                            |
|    | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników z zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,   | 3.2          |                            |
|    | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników z zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;  | 3.2          |                            |
|    | kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?  | 3.1.; 3.2.   |                            |
| 7  | Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?   | 2.7          |                            |
| 8  | Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?  | Aneks 1      |                            |
| 9  | Czy analiza wrażliwości zawiera:   |              |                            |
|    | określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,   | 2.9          |                            |
|    | uzasadnienie zakresów zmienności,  | 2.9          |                            |
|    | oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?  | 3.1.2; 3.2.2 |                            |
| 10 | Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:   |              |                            |
|    | z perspektywy podmiotu z obowiązaniem do finansowania świadczeń ze środków publicznych,  | 3.1; 3.2     |                            |
|    | z perspektywy wspólnej podmiotu z obowiązaniem do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?   | Nie dotyczy  | Brak współpłacenia         |
| 11 | Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?  | 2.3          | Czas obserwacji klinicznej |

|    |   |               |  |
|----|---|---------------|--|
| 12 | Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu? | Aneks 2       |  |
|    | Ogólne adnotacje  |               |  |
| 13 | Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:   |               |  |
|    | dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności, umożliwiając jego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,   | Piśmiennictwo |  |
|    | wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?  | Piśmiennictwo |  |

## Spis tabel

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....  | 9  |
| Tabela 2. Koszt opakowania lanreotydu.....  | 16 |
| Tabela 3. Koszt 1 cyklu leczenia lanreotydem.....   | 17 |
| Tabela 4. Koszt 1 cyklu leczenia oktreotydem.....   | 17 |
| Tabela 5. Wartości użyteczności wykorzystane w algorytmie wyliczania QALY.....  | 19 |
| Tabela 6. Scenariusze analizy wrażliwości.....  | 21 |
| Tabela 7. Oszacowanie kosztów leczenia jednego chorego z GEP-NET nieznanego pochodzenia – analiza podstawowa (analiza bez RSS).....   | 23 |
| Tabela 8. Oszacowanie kosztów leczenia jednego chorego z GEP-NET nieznanego pochodzenia – analiza podstawowa (analiza z RSS).....   | 23 |
| Tabela 9. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lanreotydem i terapii oktreotydem – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (analiza bez RSS).....  | 24 |
| Tabela 10. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lanreotydem i terapii oktreotydem – jednoczynnikowa analiza wrażliwości, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa (analiza bez RSS)..... | 25 |
| Tabela 11. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lanreotydem i terapii oktreotydem – jednoczynnikowa analiza wrażliwości, zmiana względna vs analiza podstawowa (analiza bez RSS).....    | 25 |
| Tabela 12. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lanreotydem i terapii oktreotydem – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (analiza z RSS).....   | 26 |
| Tabela 13. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lanreotydem i terapii oktreotydem – jednoczynnikowa analiza wrażliwości, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa (analiza z RSS).....   | 27 |
| Tabela 14. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lanreotydem i terapii oktreotydem – jednoczynnikowa analiza wrażliwości, zmiana względna vs analiza podstawowa (analiza z RSS).....      | 27 |
| Tabela 15. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza podstawowa (analiza bez RSS).....  | 28 |
| Tabela 16. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza podstawowa (analiza z RSS).....  | 28 |
| Tabela 17. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości (analiza bez RSS).....   | 29 |
| Tabela 18. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa (analiza bez RSS).....   | 30 |
| Tabela 19. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości, zmiana względna vs analiza podstawowa (analiza bez RSS).....  | 30 |
| Tabela 20. Analiza progowa (analiza bez RSS).....   | 31 |
| Tabela 21. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości (analiza z RSS).....   | 32 |
| Tabela 22. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa (analiza z RSS).....   | 32 |
| Tabela 23. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości, zmiana względna vs analiza podstawowa (analiza z RSS).....  | 33 |
| Tabela 24. Analiza progowa (analiza z RSS).....   | 33 |
| Tabela 25. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (przegląd opracowań wtórnych dotyczących użyteczności) – 08.12.2015.....  | 35 |

---

|   |    |
|---|----|
| Tabela 26. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (przegląd opracowań pierwotnych dotyczących użyteczności) – 08.12.2015..... | 37 |
| Tabela 27. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym.....  | 39 |
| Tabela 28. Przegląd użyteczności – prace włączone.....  | 40 |
| Tabela 29. Przegląd użyteczności – prace wykluczone.....  | 41 |
| Tabela 30. Strategia przeszukiwania wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 02.12.2015.....                | 45 |
| Tabela 31. Strategia przeszukiwania wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 02.12.2015.....                | 45 |
| Tabela 32. Strategia przeszukiwania wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EMBASE, 02.12.2015.....                          | 46 |
| Tabela 33. Przegląd analiz ekonomicznych – prace włączone.....  | 48 |
| Tabela 34. Przegląd analiz ekonomicznych – prace wykluczone.....  | 49 |

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> 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. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf).

<sup>2</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56). Dostęp on-line: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>

<sup>3</sup> Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie 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 narastająco od początku roku do sierpnia 2015 r. Dostęp on-line: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6782.html>

<sup>4</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=765>

<sup>5</sup> Yadegarfar, G., Friend, L., Jones, L., et al. (2013). Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *British Journal of Cancer*, 108(2), 301-310.

<sup>6</sup> Kulke, M. H., Lenz, H. J., Meropol, N. J., et al. (2008). Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 26(20), 3403-3410.

<sup>7</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097

<sup>8</sup> Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Martín-Pérez E, Crespo G, Serrano R, Llanos M, Villabona C, García-Carbonero R, Aller J, Capdevila J, Grande E; Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE). Health-related quality of life in well-differentiated metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev.* 2015 Sep;34(3):381-400. doi: 10.1007/s10555-015-9573-1.

<sup>9</sup> Ara R, Brazier J. Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). *Value Health*. 2008 Dec;11(7):1131-43.

<sup>10</sup> McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. *Value Health*. 2009 Jan-Feb;12(1):167-71.