

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

Analiza wpływu na budżet



Warszawa

Grudzień 2015

Autorzy raportu:

- [REDACTED] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- P.W.: główny autor, wyszukiwanie danych, obliczenia, edycja dokumentu.
- T.M.: kierownictwo prac, wyszukiwanie danych, kontrola poprawności danych.
- B.Sz.: 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 nier recenzowane

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

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Cel analizy	10
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	11
3 Metodyka	12
3.1 Populacja.....	13
3.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	13
3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	15
3.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	18
3.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	18
3.2 Horyzont czasowy analizy.....	19
3.3 Perspektywa analizy.....	20
3.4 Analizowane koszty.....	20
3.4.1 Koszt substancji czynnych.....	20
3.5 Scenariusze.....	23
3.5.1 Scenariusz istniejący.....	23
3.5.2 Scenariusz nowy.....	25
4 Wyniki	27
4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii.....	27
4.2 Scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny.....	28
4.3 Scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny.....	29
4.3.1 Analiza bez RSS.....	29
4.3.2 Analiza z RSS.....	30

4.4 Scenariusz nowy minimalny.....	31
4.4.1 Analiza bez RSS.....	31
4.4.2 Analiza z RSS.....	31
4.5 Scenariusz nowy maksymalny.....	32
4.5.1 Analiza bez RSS.....	32
4.5.2 Analiza z RSS.....	33
5 Podsumowanie i wnioski.....	34
Aneks 1. Minimalne wymagania wobec analiz HTA.....	36
Spis tabel.....	38
Piśmiennictwo.....	39

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DDD	zdefiniowana dawka dobową
EMA	European Medicines Agency
GEP-NET	Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego, guzy żółdkowo-jelitowo-trzustkowe (<i>Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NET	nowotwory neuroendokryne (<i>neuroendocrine tumor</i>)
PPP	Parytet siły nabywczej (ang. <i>purchasing power parity</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy była ocena wpływu na budżet NFZ wprowadzenia refundacji lanreotydu 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.

Metody

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty refundacji lanreotydu i oktreotydu (jedynego obecnie analogu somatostatyny refundowanego w analizowanym wskazaniu). Analizę wykonano dla dwóch wariantów kosztu lanreotydu:

[Redacted text block]

Nie analizowano innych kosztów ze względu na fakt, iż oceniane technologie nie różnią się między sobą w zakresie podania leczenia i monitorowania, a tym samym koszty te nie będą wpływać na budżet płatnika.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusze obecne (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono koszty związane z finansowaniem oktreotydu w docelowej populacji w perspektywie kolejnych 2 lat, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z wprowadzeniem refundacji lanreotydu w leczeniu GEP-NET nieznanego pochodzenia. Definicje poszczególnych obecnych scenariuszy różnią się prognozą liczebności populacji pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu, prognozami przeżycia tych pacjentów oraz schematem dawkowania oktreotydu. Definicje poszczególnych nowych scenariuszy różnią się dodatkowo stopniem wykorzystania poszczególnych rodzajów opakowań lanreotydu oraz prognozą podziału rynku pomiędzy preparaty lanreotydu i oktreotydu. Założono, iż pozytywna decyzja refundacyjna spowoduje częściowe przejęcie rynku analogów somatostatyny przez lanreotydu. W oparciu o aktualne dane sprzedażowe obu analizowanych interwencji we wszystkich wskazaniach poza wnioskowanym, w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym przyjęto, że preparat Somatuline Autogel® przejmuje 56,9% rynku analogów somatostatyn.

Wyniki

Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, oszczędności budżetowe wynikające z wprowadzenia finansowania lanreotydu w analizowanym wskazaniu wyniosą

[REDACTED]

Dla scenariusza **minimalnego**, oszczędności budżetowe wynikające z wprowadzenia finansowania lanreotydu w analizowanym wskazaniu wyniosą

[REDACTED]

Dla scenariusza **maksymalnego**, oszczędności budżetowe wynikające z wprowadzenia finansowania lanreotydu w analizowanym wskazaniu wyniosą

[REDACTED]

Warto podkreślić, że warianty analizy (minimalny i maksymalny) nie pokazują w pełni zakresu możliwych oszczędności związanych z wprowadzeniem refundacji produktu Somatuline Autogel® we wnioskowanym wskazaniu. Przy założeniu, że populacja leczona będzie maksymalnie duża (71 pacjentów rozpoczynających leczenie każdego roku), maksymalne generowane oszczędności związane z wprowadzeniem refundacji produktu Somatuline Autogel®, [REDACTED]

Wnioski

Podsumowując, refundacja produktu Somatuline Autogel® wiąże się z oszczędnościami dla budżetu NFZ, co wynika z faktu, że koszt terapii lanreotydem dla wnioskowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto jest niższy niż koszt obecnie refundowanego w tym wskazaniu preparatu oktreotydu.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z zastosowaniem lanreotydu 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 poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tabela 1. Problem decyzyjny.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	<ul style="list-style-type: none">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
Scenariusz istniejący	<ul style="list-style-type: none">Somatuline Autogel® (lanreotydu)
Scenariusz nowy	<ul style="list-style-type: none">Sandostatin LAR® (oktreotydu)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">bezpośrednie koszty medyczne oceniane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1026.0, analogi somatostatyny). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest lanreotyd i oktreotyd, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

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 przejelita, przy utrzymaniu wyceny lanreotydu na dotychczasowym poziomie.

3 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W analizie zdefiniowano scenariusz obecny, oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

3.1 Populacja

3.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Produkt leczniczy Somatuline Autogel® (60 mg, 90 mg, 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) jest wskazany w:

- długotrwałym leczeniu chorych na akromegalię, gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostają nieprawidłowe po operacji i(lub) radioterapii oraz u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i (lub) zastosowanie radioterapii. Celem postępowania w akromegalii jest obniżenie stężeń GH i IGF-1, i o ile jest to możliwe, doprowadzenie ich do wartości prawidłowych;
- leczeniu objawów związanych z akromegalią;
- leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami;
- leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi.

Guzy GEP-NET

Guzy NET zaliczane są do grona rzadkich nowotworów. Według rejestru SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, USA*), zachorowalność na nowotwory NET w roku 2007 oszacowano na 5,76/100 000 osób/rok. W zależności od rasy: biała, afroamerykańska, azjatycka oraz Indianie, zachorowalność na guzy NET wynosi odpowiednio 4,92; 6,82; 3,19; 3,07/100 000 osób/rok (powyższe dane dotyczą lat 2000-2004).¹ Natomiast rozpowszechnienie guzów NET w Stanach Zjednoczonych w 2004 roku oszacowano na ~35 przypadków na 100 000 osób.²

Około 70% guzów neuroendokrynnych to guzy GEP, które stanowią około 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Według rejestru SEER częstość występowania GEP-NET w latach 1973-1977 wynosiła 1/100 000 osób/rok i wzrosła do 3,65/100 000 osób/rok w okresie 2003-2007.¹

Obecnie brak jest spójnych danych na temat ogólnego występowania guzów GEP-NET w Europie. W zależności od publikacji zapadalność na NET i GEP-NET waha się od 1 do 5/100 000 osób/rok.^{1 3, 4}

Nowotwory te występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn (jak wspomniano powyżej, dane epidemiologiczne pochodzące z różnych rejestrów europejskich nie są spójne, nie stwierdza się jednoznacznie częstszego występowania GEP-NET u kobiet lub

mężczyzn]¹, a szczyt zachorowalności występuje po 50. r.ż., przy czym zachorowalność na GEP-NET wyrostka robaczkowego obserwuje się na ogół przed 30. r.ż.⁵

W Polsce istnieje niewiele danych na temat epidemiologii GEP-NET. Tworzony jest aktualnie Krajowy Rejestr Guzów Neuroendokrynych GEP.⁶ Częstość występowania GEP-NET w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory klinicznie oceniane jako złośliwe.⁷ Guzy G1-G2, zlokalizowane w obrębie jelita środkowego występują u około 54% populacji (jelito cienkie 24%, wyrostek 28%), zlokalizowane w obrębie trzustki 9%, natomiast o nieznanym pierwotnym umiejscowieniu - 13% - dane uzyskane z holenderskiego rejestru dotyczącego nowotworów neuroendokrynych.⁸

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja osób dorosłych w Polsce (>18 roku życia) w roku 2014 wynosiła 31 535 606 osób.⁹ Przyjmując powyższe założenia, populacje osób z guzami GEP-NET G1 i częścią guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami można oszacować na ~599 osób - patrz tabela poniżej.

Tabela 2. Liczebność populacji z guzami GEP-NET w środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia.

Umiejscowienie guza	Populacja pacjentów > 18 roku życia	Częstość występowania guzów GEP-NET	Liczba osób z GEP-NET w Polsce	Odsetek pacjentów z GEP-NET G1-G2	Liczba pacjentów z GEP-NET G1-G2	Łączna liczba pacjentów
Jelito środkowe	31 535 606	2,5/100 000 osób	798	54%	426	599
Trzustka				9%	71	
Nieznane				13%	102	

Leczenie objawów guzów neuroendokrynych

Guzy neuroendokryne, mogą nie wykazywać żadnych objawów we wczesnym stadium (guz najczęściej jest mały, wolno rosnący, nieczynny hormonalnie). Objawy pojawiają się, gdy guz rośnie do otaczających tkanek i narządów lub zaczyna wytwarzać hormony. Wczesne objawy mogą być nieprecyzyjne i niespecyficzne, co sprawia, że nowotwory neuroendokryne są trudne do zdiagnozowania. Guzy NET diagnozowane są u 3-5 osób na 100 000 rocznie.¹⁰ Według danych rejestru azjatyckiego, w momencie diagnozy GEP-NET, 74% pacjentów ma objawy.¹¹ Przyjmując powyższe założenie, liczbę osób kwalifikujących się do leczenia objawów guzów neuroendokrynych oszacowano na ~ 933 osoby - patrz tabela poniżej.

Tabela 3. Liczebność populacji z objawami guzów neuroendokrynych.

Populacja pacjentów > 18 roku życia	Częstość występowania guzów NET	Liczba osób z GEP-NET w Polsce	Odsetek pacjentów z objawami w momencie diagnozy	Liczba pacjentów z objawami w momencie diagnozy
31 535 606	4/100 000 osób (3-5/100 000, do obliczeń przyjęto wartość średnią)	1 261	74%*	933

* powyższy odsetek dotyczy guzów GEP-NET, ze względu na to, że guzy przewodu pokarmowego stanowią około 70% wszystkich guzów neuroendokrynych, założono, że w przypadku samych guzów neuroendokrynych, taka sama liczba pacjentów będzie miała objawy.

Akromegalia + leczenie objawów akromegalii

Według informacji przedstawionej w analizie weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, w Polsce na akromegalię choruje około 2 000 osób.¹²

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Tabela 4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Rozpoznanie	Liczebność	Źródło
Guzy GEP-NET, G1 i część guzów G2, środkowej części przjelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części przjelita	599	Dane epidemiologiczne (patrz tabela 2)
Leczenie objawów guzów neuroendokrynych*	933	Dane epidemiologiczne (patrz tabela 3)
Akromegalia + leczenie objawów akromegalii	2 000	Dane z analizy weryfikacyjnej dla okreotydu ¹²
Łącznie		3 532

* populacja pacjentów z guzami GEP-NET, G1 i częścią guzów G2, środkowej części przjelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia może pokrywać się z populacją pacjentów z objawami guzów neuroendokrynych, niemożliwe było wyznaczenie, w jakim zakresie powyższe populacje mogą zachozić na siebie, dlatego też oszacowania przedstawione w niniejszej tabeli, mogą przyczynić się do zawyżenia populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Częstość występowania GEP-NET w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory klinicznie oceniane jako złośliwe.⁷ Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja osób dorosłych w Polsce

(>18 roku życia) w roku 2014 wynosiła 31 535 606 osób.⁹ Według tych danych liczbę osób z GEP-NET w Polsce oszacowano na ~768.

W zależności od źródła danych guzy o nieznanym pochodzeniu stanowią od ~7-13% wszystkich guzów GEP-NET.^{9,13,14} Jak podają źródła, większość guzów neuroendokrynnych nieznanego pochodzenia jest dobrze zróżnicowana (klasyfikacja WHO: G1 i G2).^{15,16} W badaniu, przeprowadzonym w grupie 82 pacjentów z NET o nieznanym pochodzeniu, nowotwory dobrze zróżnicowane zdiagnozowano u 57 osób (69,5%).¹⁷ Przyjmując powyższe założenia populację pacjentów z neuroendokrynnymi guzami GEP (klasyfikacja WHO: G1 i G2) o nieznanym pochodzeniu oszacowano na ~55 (38-71) - patrz tabela poniżej.

Tabela 5. Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Scenariusz	Populacja pacjentów > 18 roku życia	Częstość występowania guzów GEP-NET	Liczba osób z GEP-NET w Polsce	Odsetek pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu	Liczba pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu	Odsetek pacjentów z guzami GEP-NET G1 i G2	Liczba pacjentów z guzami GEP-NET G1 i G2
najbardziej prawdopodobny	31 535 606	2,5/100 000 osób	788	10%	79	69,5%	55
minimalny				7%	55		38
maksymalny				13%	102		71

3.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę (dane IMS, 2015). W oparciu o te dane należy szacować, że wnioskowana technologia jest obecnie stosowana u ~838 pacjentów - patrz tabela poniżej.

Tabela 6. Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

	Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana
Sprzedaz apteczna	490
Sprzedaz szpitalna	358
Razem	838

3.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Wnioskowana do refundacji technologia zaliczana jest do grupy analogów somatostatyny. W analizowanym wskazaniu jedynym lekiem refundowanym z tej grupy jest w chwili obecnej oktreotyd (Sandostatin LAR®). W ramach niniejszej analizy założono, iż pozytywna decyzja refundacyjna spowoduje częściowe przejęcie jego rynku przez lanreotyd.

Przejęcie rynku analogów somatostatyny analizowano oddzielnie w trzech scenariuszach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym. Podstawą prognozowania scenariusza najbardziej prawdopodobnego było założenie, że podział rynku pomiędzy wnioskowanym preparatem Somatuline Autogel® 120 mg (preparat pierwszego wyboru spośród wnioskowanych - patrz rozdział 3.4.1.1), a preparatem Sandostatin LAR® 30 mg (bazowy preparat oktreotydu) pozostanie na tym samym poziomie co we wszystkich dotychczasowych wskazaniach objętych refundacją (z pominięciem wnioskowanego*). W celu wyznaczenia wielkości sprzedaży preparatu Sandostatin LAR® 30 mg we wszystkich wskazaniach poza wnioskowanym wykorzystano dane sprzedażowe DGL za okres od stycznia do sierpnia 2015 roku¹⁹,

* Wyłączenie wnioskowanego wskazania z oszacowań jest istotne w przypadku oktreotydu, który ma już refundację w analizowanym wskazaniu. Nieuwzględnienie tego czynnika mogłoby się przyczynić do zniżenia udziału lanreotydu w rynku pacjentów rozpoczynających leczenie GEP-NET nieznanego pochodzenia.

oszacowaną wielkość populacji docelowej (55 pacjentów - rozdział 3.1.2 scenariusz najbardziej prawdopodobny) oraz schemat dawkowania oktreotydu w analizowanym wskazaniu (30 mg co 28 dni). Wykorzystując te informacje obliczono, że lanreotyd przejmie 56,9% pacjentów rozpoczynających leczenie GEP-NET nieznanego pochodzenia, natomiast pozostała część pacjentów (43,1%) będzie otrzymywała oktreotyd - algorytm obliczania udziału sprzedaży przedstawiono w tabeli poniżej.

W scenariuszu maksymalnym założono, że udział lanreotydu (Somatuline Autogel® 120 mg) i oktreotydu (Sandostatyn LAR® 30 mg) w rynku pacjentów rozpoczynających leczenie będzie odpowiadał temu zaobserwowanemu w okresie od stycznia do sierpnia 2015 roku (w odróżnieniu od scenariusza najbardziej prawdopodobnego w oszacowaniach nie pomniejszono sprzedaży oktreotydu o sprzedaż w analizowanym wskazaniu).

W scenariuszu minimalnym przyjęto natomiast, że lanreotyd całkowicie przejmie rynek oktreotydu.*

Tabela 7. Oszacowanie udziału lanreotydu w rynku pacjentów rozpoczynających leczenie GEP-NET nieznanego pochodzenia w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Scenariusz	Oszacowanie rynku sprzedaży w analizowanym wskazaniu w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej	
	Lanreotyd (%)	Oktreotyd (%)
Najbardziej prawdopodobny	A = sprzedaż Somatuline Autogel 120 mg = 1989; B = sprzedaż Sandostatyn LAR 30 mg = 1980; C = sprzedaż oktreotydu w analizowanym wskazaniu od stycznia do sierpnia 2015 = 55 * 13 (liczba cykli na rok) * 8/12 = 536,25 $A/(A+B+C) = 56,9\%$	43,1%
Minimalny	100%	0%
Maksymalny	$A/(A+B) = 50,1\%$	49,9%

3.2 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji (104 tygodnie). Założono, że preparat Somatuline Autogel® zostanie wpisany na listę refundacyjną z dniem 1 lipca 2016 roku (założenie to nie ma wpływu na wyniki kosztów leczenia w 1. i 2. roku analizy)

* Mając na uwadze wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazujące na oszczędności wynikające z wprowadzenia refundacji lanreotydu, uznano że całkowite przejęcie rynku przez lanreotyd stanowi scenariusz minimalny ponieważ w najmniejszym stopniu przyczynia się do obciążenia budżetu płatnika publicznego.

3.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Należy podkreślić, że wybór perspektywy analizy jest niezgodny z wytycznymi AOTM z 2009 roku, które w przypadku współpłacenia zalecają uwzględnienie perspektywy pacjenta. Nie mniej jednak mając na uwadze wymagania stawiane analizom oceny technologii medycznych, które wyraźnie definiują perspektywę analizy wpływu na budżet: *Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (...)* (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; §6 ust. 1), brakuje przesłanek wskazujących na konieczność wykonania analizy wpływu na budżet dla innej perspektywy niż ta przyjęta w niniejszym dokumencie. Dodatkowo, w analizie nie identyfikowano kosztów leczenia, w których partycypuje pacjent, stąd, przy braku współpłacenia niemożliwe jest przedstawienie dopłat pacjentów do leków.

3.4 Analizowane koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie liczebności populacji docelowej (patrz rozdział 3.1.4) oraz kosztów nabycia substancji czynnej. Nie analizowano innych kosztów ze względu na fakt, iż oceniane technologie nie różnią się między sobą w zakresie podania leczenia i monitorowania, a tym samym koszty te nie będą wpływać na budżet płatnika.

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.

3.4.1 Koszt substancji czynnych

3.4.1.1 Lanreotyd

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 prajelita, przy utrzymaniu wyceny lanreotydu na dotychczasowym poziomie¹⁹ - patrz tabela poniżej.

Tabela B. 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. = 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 kontynuacji terapii lanreotydem, w sytuacji gdy zabraknie preparatu zawierającego 120 mg. W tak ekstremalnej sytuacji pacjentowi można byłoby podać jedną z następujących kombinacji:

- 60 mg + 60 mg;
- 90 mg + 30 mg.

Wybór optymalnej kombinacji podyktowany będzie dostępnością preparatów. Wariant wymagający wdrożenia kombinacji 2 preparatów uwzględniono w scenariuszu maksymalnym, ponieważ będą to okoliczności ekstremalnie rzadkie, a ponadto przyczyniają się do podwyższenia kosztu leczenia lanreotydem. W wariantcie maksymalnym wycenę leczenia oparto na średnim koszcie 1 mg lanreotydu

ważonego udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów Somatuline Autogel®. Oszacowanie kosztu leczenia lanreotydem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Koszt 1 cyklu leczenia lanreotydem.

Scenariusz	Zastosowana kombinacja	Oszacowanie kosztu 1 cyklu (zł)	Koszt 1 cyklu (zł)
Najbardziej prawdopodobny/minimalny	preparat 120 mg	■■■■■	■■■■■
maksymalny	preparat 60 mg, 90 mg, 120 mg: wyznaczenie 1 cyklu na podstawie średniego kosztu 1 mg lanreotydu ważonego udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów Somatuline Autogel®	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■

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



3.4.1.2 Oktreotydu

Koszt oktreotydu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do sierpnia 2015 roku.¹⁸ W analizowanym wskazaniu refundowane są obecnie trzy różne opakowania preparatu Sandostatin LAR®. Zgodnie ze stosowanym schematem leczenia przedstawionym w ChPL, w wariantach 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 scenariusza maksymalnego. Wariant ten uwzględniono w scenariuszu maksymalnym, ponieważ są to okoliczności rzadkie, a dodatkowo przyczyniają się do obniżenia kosztu leczenia oktreotydem. W wariantach maksymalnym 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 10. Koszt 1 cyklu leczenia oktreotydem.

Scenariusz	Zawartość preparatu	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Udział w rynku sprzedaży	Koszt 1 cyklu (zł)
Najbardziej prawdopodobny/minimalny	30 mg	1980	9 872 174 zł	100%	4984,76 zł
Średnia ważona udziałami:					4984,76 zł
Maksymalny	30 mg	1980	9 872 174 zł	80,1%	4984,76 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

3.5 Scenariusze

3.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący 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 zdefiniowano w modelu jako stosowanie oktreotydu w całej populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

W scenariuszu obecnym uwzględniono zmienność takich parametrów jak:

- odsetek pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu;
- przeżycie całkowite pacjentów
- schemat dawkowania oktreotydu;

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech scenariuszy obecnych: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego - patrz tabela poniżej. Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach.

Model zakłada stopniowe (liniowo) włączenie pacjentów w ciągu roku - w każdym cyklu (tj. co 4 tygodnie) danego roku włączana do leczenia jest identyczna liczba pacjentów.

Tabela 11. Założenia scenariuszy obecnych.

Zmienna testowana	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny	Uzasadnienie zmienności
odsetek pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu	10%	7%	13%	Skrajne (minimalny i maksymalny scenariusz) i średnie (scenariusz najbardziej prawdopodobny) wartości identyfikowane w danych epidemiologicznych - rozdział 3.1.2
przeżycie całkowite pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu	krzywa przeżycia z badania CLARINET	krzywa przeżycia z badania CLARINET	krzywa przeżycia z badania PROMID	Wartości oszacowane w oparciu o wyniki badań klinicznych - analiza minimalizacji kosztów - rozdział 2.2
schemat dawkowania oktreotydu	30 mg co 28 dni	30 mg co 28 dni	30 mg co 28 dni jako dawka podstawowa; mniejsze dawki w populacji pacjentów z niewydolnością wątroby	Uwzględnienie zmiennego dawkowania wynikającego z istnienia subpopulacji, która wymaga dostosowywania dawki - rozdział 3.4.1.2

3.5.2 Scenariusz nowy

Scenariusz nowy leczenia 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 zdefiniowano w modelu jako stosowanie lanreotydu lub oktreotydu w całej populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

W scenariuszu nowym uwzględniono zmienność takich parametrów jak:

- odsetek pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu;
- przeżycie całkowite pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu;
- schemat dawkowania oktreotydu;
- wykorzystane w terapii GEP-NET nieznanego pochodzenia prezentacje preparatu Somatuline Autogel®;
- udział lanreotydu i oktreotydu w rynku pacjentów rozpoczynających leczenie GEP-NET nieznanego pochodzenia;

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech scenariuszy nowych: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego - patrz tabela poniżej. Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach.

Model zakłada stopniowe (liniowo) włączenie pacjentów w ciągu roku - w każdym cyklu (tj. w każdym tygodniu) danego roku włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów.

Tabela 12. Założenia scenariuszy nowych.

Zmienna testowana	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny	Uzasadnienie zmienności
odsetek pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu	10%	7%	13%	Skrajne (minimalny i maksymalny scenariusz) i średnie (scenariusz najbardziej prawdopodobny) wartości identyfikowane w danych epidemiologicznych - rozdział 3.1.2
przeżycie całkowite pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu	krzywa przeżycia z badania CLARINET	krzywa przeżycia z badania CLARINET	krzywa przeżycia z badania PROMID	Wartości oszacowane w oparciu o wyniki badań klinicznych - analiza minimalizacji kosztów - rozdział 2.2
schemat dawkowania oktreotydu	30 mg co 28 dni	30 mg co 28 dni	30 mg co 28 dni jako dawka podstawowa; mniejsze dawki w populacji pacjentów z niewydolnością wątroby	W scenariuszu maksymalnym uwzględniono zmierne dawkowanie wynikające z istnienia subpopulacji, która wymaga dostosowywania dawki - rozdział 3.4.1.2
wykorzystane w terapii GEP-NET nieznanego pochodzenia prezentacje preparatu Somatuline Autogel®	wyłącznie preparat zawierający 120 mg	wyłącznie preparat zawierający 120 mg	Uwzględnienie w wycenie kosztów leczenia wszystkich trzech wnioskowanych preparatów, tj. zawierających 60 mg, 90 mg, 120 mg	W scenariuszu maksymalnym rozważono wykorzystanie w sytuacjach wyjątkowych preparatów zawierających 60 mg i 90 mg lanreotydu (sytuacja wyjątkowa rozumiana jest jako brak na stanie szpitalu preparatów zawierających 120 mg lanreotydu w momencie gdy pacjent wymaga podania kolejnej dawki leku) - rozdział 3.4.1.1
udział lanreotydu i oktreotydu w rynku pacjentów rozpoczynających leczenie GEP-NET nieznanego pochodzenia	Lanreotyd: 56,9% Oktreotyd: 43,1%	Lanreotyd: 100,0% Oktreotyd: 0%	Lanreotyd: 50,1% Oktreotyd: 49,9%	Prognoza rynku sprzedaży oparta na dotychczasowej sprzedaży obu porównywanych interwencji - rozdział 3.1.4

4 Wyniki

4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii

Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ograniczono do oszacowania:

- kosztów refundacji leczenia stosowanego obecnie we wnioskowanym wskazaniu;
- kosztów hospitalizacji związanej z guzami GEP-NET nieznanej pochodzenia.

Oszacowane poniżej koszty leczenia należy traktować niezwykle ostrożnie, ponieważ obciążone są znacznym ryzykiem błędu.

Koszt refundacji oktreotydu (Sandostatin LAR®) we wnioskowanym wskazaniu

Leczenie oktreotydem (Sandostatin LAR®) w populacji chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest aktualnie finansowane w ramach katalogu C (leki, stosowane w ramach chemioterapii), załącznik C45a oraz katalogu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).²⁰ Roczny koszt refundacji szacowano na podstawie: danych epidemiologicznych (wyznaczenie liczby pacjentów), danych sprzedażowych DGL¹⁹ (na podstawie niniejszych danych wyznaczono koszt opakowania produktu leczniczego Sandostatin® LAR 30 mg (do obliczeń przyjęto cenę Sandostatin LAR 30 mg, ponieważ zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL²¹, taka dawka preparatu jest stosowana we wnioskowanym wskazaniu)), Załącznika nr 1e do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr B0/2014/DGL²². Aktualne obciążenia budżetowe związane z zakupem i podaniem oktreotydu u 55 chorych oszacowano na 3 824 363 zł – patrz tabela poniżej.

Tabela 13. Aktualny roczny koszt refundacji oktreotydu we wnioskowanym wskazaniu.

Liczba pacjentów leczonych rocznie oktreotydem* (Sandostatin LAR®)	Liczba podań (na 1 pacjenta)	Koszt jednego podania (zł)	Średni koszt jednej dawki leku (jednej ampułko-strzykawki) (zł)	Całkowity koszt refundacji oktreotydu (zł)
55	13	364	4 984,76	3 824 363

* rozdział 3.1.2;

Koszt hospitalizacji związanej z guzami neuroendokrynnymi nieznanego pochodzenia

Koszty hospitalizacji oszacowane w oparciu o statystyki JGP z 2014 roku²³ w populacji pacjentów z guzami GEP-NET nieznanego pochodzenia wyniosły około 200 834 zł (patrz tabela poniżej).

Tabela 14. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszone na hospitalizacje pacjentów z guzami GEP-NET nieznanego pochodzenia.

Procedura	Liczba hospitalizacji związana guzami neuroendokrynnymi nieznanego pochodzenia	Średnia wartość hospitalizacji (zł)	Całkowity koszt (zł)
K57 Guzy neuroendokrynnie - D80 Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia	62	4 627,52	286 906
Zgodnie z danymi epidemiologicznymi guzy GEP-NET stanowią 70% wszystkich guzów NET		200 834	
Aktualne roczne wydatki ponoszone na hospitalizacje pacjentów z guzami GEP-NET nieznanego pochodzenia			200 834

Koszt refundacji lanreotydu we wnioskowanym wskazaniu

Ponieważ preparat Somatuline Autogel® nie jest obecnie refundowany w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, koszty aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie preparatem Somatuline Autogel® pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą 0 zł.

4.2 Scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny

Ze względu na fakt, że założenia analizy scenariuszowej (patrz rozdział 3.5.1) zakładają różną liczebność populacji objętej leczeniem oraz różny schemat dawkowania

oktreotydu, każdemu ze scenariuszy nowych odpowiada inny scenariusz obecny. Oszacowane roczne koszty terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz obecny.

Kategoria kosztów	I rok	II rok	I-II rok
Scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny			
lanreotyd	0 zł	0 zł	0 zł
oktreotyd	1 766 699 zł	4 569 866 zł	6 336 565 zł
suma	1 766 699 zł	4 569 866 zł	6 336 565 zł
Scenariusz obecny minimalny			
lanreotyd	0 zł	0 zł	0 zł
oktreotyd	1 220 628 zł	3 157 362 zł	4 377 990 zł
suma	1 220 628 zł	3 157 362 zł	4 377 990 zł
Scenariusz obecny maksymalny			
lanreotyd	0 zł	0 zł	0 zł
oktreotyd	2 304 657 zł	6 446 034 zł	8 750 691 zł
suma	2 304 657 zł	6 446 034 zł	8 750 691 zł

4.3 Scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny

4.3.1 Analiza bez RSS

Łączny koszt stosowania lanreotydu w ramach wnioskowanego wskazania (wyłącznie koszt substancji czynnej) oszacowano w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym na ██████████ w I oraz ██████████ w II roku analizy.

Wprowadzenie finansowania lanreotydu w ramach wnioskowanego wskazania przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości ██████████ w I i ██████████ w II roku analizy.

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny (analiza bez RSS).

Kategoria kosztów	I rok	II rok	I-II rok
Scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny			
lanreotyd	0 zł	0 zł	0 zł
oktreotyd	1 766 699 zł	4 569 866 zł	6 336 565 zł
suma	1 766 699 zł	4 569 866 zł	6 336 565 zł

Scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny			
lanreotyd			
oktreotyd			
suma			
Zmiana kosztów vs scenariusz obecny			
lanreotyd			
oktreotyd			
suma			

4.3.2 Analiza z RSS

Łączny koszt stosowania lanreotydu w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym na [REDACTED] w I oraz [REDACTED] w II roku analizy.

Wprowadzenie finansowania lanreotydu w ramach wnioskowanego wskazania przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [REDACTED] w I i [REDACTED] w II roku analizy.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny (analiza z RSS).

Kategoria kosztów	I rok	II rok	I-II rok
Scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny			
lanreotyd	0 zł	0 zł	0 zł
oktreotyd	1 766 699 zł	4 569 866 zł	6 336 565 zł
suma	1 766 699 zł	4 569 866 zł	6 336 565 zł
Scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny			
lanreotyd			
oktreotyd			
suma			
Zmiana kosztów vs scenariusz obecny			
lanreotyd			
oktreotyd			
suma			

4.4 Scenariusz nowy minimalny

4.4.1 Analiza bez RSS

Łączny koszt stosowania lanreotydu w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano w scenariuszu minimalnym na ██████████ w I oraz ██████████ w II roku analizy.

Wprowadzenie finansowania lanreotydu w ramach wnioskowanego wskazania przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości ██████████ w I i ██████████ w II roku analizy.

Tabela 1B. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny minimalny (analiza bez RSS).

Kategoria kosztów	I rok	II rok	I-II rok
Scenariusz obecny minimalny			
lanreotydy	0 zł	0 zł	0 zł
oktreotydy	1 220 628 zł	3 157 362 zł	4 377 990 zł
suma	1 220 628 zł	3 157 362 zł	4 377 990 zł
Scenariusz nowy minimalny			
lanreotydy	██████████	██████████	██████████
oktreotydy	██████████	██████████	██████████
suma	██████████	██████████	██████████
Zmiana kosztów vs scenariusz obecny			
lanreotydy	██████████	██████████	██████████
oktreotydy	██████████	██████████	██████████
suma	██████████	██████████	██████████

4.4.2 Analiza z RSS

Łączny koszt stosowania lanreotydu w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano w scenariuszu minimalnym na ██████████ w I oraz ██████████ w II roku analizy.

Wprowadzenie finansowania lanreotydu w ramach wnioskowanego wskazania przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości ██████████ w I i ██████████ w II roku analizy.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny minimalny (analiza z RSS).

Kategoria kosztów	I rok	II rok	I-II rok
Scenariusz obecny minimalny			
lanreotyd	0 zł	0 zł	0 zł
oktreotyd	1 220 628 zł	3 157 362 zł	4 377 990 zł
suma	1 220 628 zł	3 157 362 zł	4 377 990 zł
Scenariusz nowy minimalny			
lanreotyd	██████████	██████████	██████████
oktreotyd	██████████	██████████	██████████
suma	██████████	██████████	██████████
Zmiana kosztów vs scenariusz obecny			
lanreotyd	██████████	██████████	██████████
oktreotyd	██████████	██████████	██████████
suma	██████████	██████████	██████████

4.5 Scenariusz nowy maksymalny

4.5.1 Analiza bez RSS

Łączny koszt stosowania lanreotydu w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano w scenariuszu maksymalnym na ██████████ w I oraz ██████████ w II roku analizy.

Wprowadzenie finansowania lanreotydu w ramach wnioskowanego wskazania przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości ██████████ w I i ██████████ w II roku analizy.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny maksymalny (analiza bez RSS).

Kategoria kosztów	I rok	II rok	I-II rok
Scenariusz obecny maksymalny			
lanreotyd	0 zł	0 zł	0 zł
oktreotyd	2 304 657 zł	6 446 034 zł	8 750 691 zł
suma	2 304 657 zł	6 446 034 zł	8 750 691 zł
Scenariusz nowy maksymalny			
lanreotyd	██████████	██████████	██████████
oktreotyd	██████████	██████████	██████████
suma	██████████	██████████	██████████

Zmiana kosztów vs scenariusz obecny			
lanreotydy			
oktreotydy			
suma			

4.5.2 Analiza z RSS

Łączny koszt stosowania lanreotydu w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano w scenariuszu maksymalnym na [REDACTED] w I oraz [REDACTED] w II roku analizy.

Wprowadzenie finansowania lanreotydu w ramach wnioskowanego wskazania przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [REDACTED] w I i [REDACTED] w II roku analizy.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny maksymalny (analiza z RSS).

Kategoria kosztów	I rok	II rok	I-II rok
Scenariusz obecny maksymalny			
lanreotydy	0 zł	0 zł	0 zł
oktreotydy	2 304 657 zł	6 446 034 zł	8 750 691 zł
suma	2 304 657 zł	6 446 034 zł	8 750 691 zł
Scenariusz nowy maksymalny			
lanreotydy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
oktreotydy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
suma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zmiana kosztów vs scenariusz obecny			
lanreotydy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
oktreotydy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
suma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy była ocena wpływu na budżet NFZ wprowadzenia refundacji lanreotydu 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 prajelita.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty refundacji lanreotydu i oktreotydu (jedynego obecnie analogu somatostatyny refundowanego w analizowanym wskazaniu). Analizę wykonano dla dwóch wariantów kosztu lanreotydu:

[Redacted content]

Nie analizowano innych kosztów ze względu na fakt, iż oceniane technologie nie różnią się między sobą w zakresie podania leczenia i monitorowania, a tym samym koszty te nie będą wpływać na budżet płatnika.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusze obecne (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono koszty związane z finansowaniem oktreotydu w docelowej populacji w perspektywie kolejnych 2 lat, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z wprowadzeniem refundacji lanreotydu

w leczeniu GEP-NET nieznanego pochodzenia. Definicje poszczególnych obecnych scenariuszy różnią się prognozą liczebności populacji pacjentów z guzami GEP-NET o nieznanym pochodzeniu, prognozami przeżycia tych pacjentów oraz schematem dawkowania oktreotydu. Definicje poszczególnych nowych scenariuszy różnią się dodatkowo stopniem wykorzystania poszczególnych rodzajów opakowań lanreotydu oraz prognozą podziału rynku pomiędzy preparaty lanreotydu i oktreotydu. Założono, iż pozytywna decyzja refundacyjna spowoduje częściowe przejęcie rynku analogów somatostatyny przez lanreotyd. W oparciu o aktualne dane sprzedażowe obu analizowanych interwencji we wszystkich wskazaniach poza wnioskowanym, w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym przyjęto, że preparat Somatuline Autogel® przejmuje 56,9% rynku analogów somatostatyn.

Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, oszczędności budżetowe wynikające z wprowadzenia finansowania lanreotydu w analizowanym wskazaniu wyniosą

w wariancie nieuwzględniającym RSS [] w I roku i [] w II roku. W przypadku wariantu uwzględniającego RSS wartość oszczędności oszacowano na [] w I roku i [] w II roku.

Dla scenariusza **minimalnego**, oszczędności budżetowe wynikające z wprowadzenia finansowania lanreotydu w analizowanym wskazaniu wyniosą w wariancie nieuwzględniającym RSS [] w I roku i [] w II roku. W przypadku wariantu uwzględniającego RSS wartość oszczędności oszacowano na [] w I roku i [] w II roku.

Dla scenariusza **maksymalnego**, oszczędności budżetowe wynikające z wprowadzenia finansowania lanreotydu w analizowanym wskazaniu wyniosą w wariancie nieuwzględniającym RSS [] w I roku i [] w II roku. W przypadku wariantu uwzględniającego RSS wartość oszczędności oszacowano na [] w I roku i [] w II roku.

Warto podkreślić, że warianty analizy (minimalny i maksymalny) nie pokazują w pełni zakresu możliwych oszczędności związanych z wprowadzeniem refundacji produktu Somatuline Autogel® we wnioskowanym wskazaniu. Przy założeniu, że populacja leczona będzie maksymalnie duża (71 pacjentów rozpoczynających leczenie każdego roku), maksymalne generowane oszczędności związane z wprowadzeniem refundacji produktu Somatuline Autogel®, mogą sięgać [] w I roku i [] w II roku.

Podsumowując, refundacja produktu Somatuline Autogel® wiąże się z oszczędnościami dla budżetu NFZ, co wynika z faktu, że koszt terapii lanreotydem dla wnioskowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto jest niższy niż koszt obecnie refundowanego w tym wskazaniu preparatu oktreotydu.

Aneks 1. Minimalne wymagania wobec analiz HTA

	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
1	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	
	do celowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4.2	
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu z obowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4.3, 4.4, 4.5	
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognoząmi, o których mowa w pkt. 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.3, 4.4, 4.5	
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.4, 4.5	
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań?	3	
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2	
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	Tak	Dokument dostarczony w postaci odrębnego arkusza Excel.
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.2	Założono 2-letni horyzont czasowy analizy.
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	Tak	Szacunki oparto na danych

			epidemiologicznych
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne?	nie dotyczy	Przedstawiono wiarygodne oszacowanie rocznej liczebności populacji
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	-	Nie dotyczy.
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	-	Nie dotyczy.
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	
Ogólne adnotacje			
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu z obowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające 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.....	10
Tabela 2. Liczebność populacji z guzami GEP-NET w środkowej części trzustki lub nieznanego pochodzenia.....	14
Tabela 3. Liczebność populacji z objawami guzów neuroendokrynnych.....	15
Tabela 4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	15
Tabela 5. Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	17
Tabela 6. Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	18
Tabela 7. Oszacowanie udziału lanreotydu w rynku pacjentów rozpoczynających leczenie GEP-NET nieznanego pochodzenia w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.....	19
Tabela 8. Koszt opakowania lanreotydu.....	21
Tabela 9. Koszt 1 cyklu leczenia lanreotydem.....	22
Tabela 10. Koszt 1 cyklu leczenia oktreotydem.....	23
Tabela 11. Założenia scenariuszy obecnych.....	24
Tabela 12. Założenia scenariuszy nowych.....	26
Tabela 13. Aktualny roczny koszt refundacji oktreotydu we wnioskowanym wskazaniu.....	28
Tabela 14. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszone na hospitalizacje pacjentów z guzami GEP-NET nieznanego pochodzenia.....	28
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz obecny.....	29
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny (analiza bez R55).....	29
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny (analiza z R55).....	30
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny minimalny (analiza bez R55).....	31
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny minimalny (analiza z R55).....	32
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny maksymalny (analiza bez R55).....	32
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny maksymalny (analiza z R55).....	33

Piśmiennictwo

- ¹ Lewkowicz E., Ocena częstości występowania guzów neuroendokrynych układu pokarmowego w Krakowie i Powiecie Krakowskim, praca doktorska, Kraków 2013.
- ² Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after „carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008; 26(18):3063-3072.
- ³ Hauso, O, Gustafsson, BI i Kidd, M i wsp. Neuroendocrine Tumor Epidemiology, Contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008, 113, 2655-2664.
- ⁴ Ellis, L, Shale, MJ i Coleman, MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol*. 2010, 105, 2563-2569.
- ⁵ Kolasińska-Ćwikła A., Chemioterapia w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (GEP-NEN), *OncoReview* 2012, 2(4), 255-261.
- ⁶ <http://www.guzyneuroendokryne-krajowyrejestr.pl/> [dostęp: 19.11.2015].
- ⁷ Szczeklik A.(red): *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2010.*
- ⁸ Korse C.M., Taal B.G., Velthuisen M.L.F., Visser O., Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: Experience of two decades of cancer registry, *European Journal of Cancer* (2013) 49, 1975- 1983.
- ⁹ Główny Urząd Statystyczny, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2015,3,9.html> [dostęp 20.11.2015].
- ¹⁰ Kos-Kudła B., Guzy neuroendokryne - utajony, nietypowy nowotwór, *Poradnik Medyczny - Onkolog*, 2015, dostęp online: <http://www.zdrowemiasto.pl/i/7/onkologia/guzy-neuroendokryne,B69.html#.VnjuG0rhCUk> [dostęp: 17.12.2015].
- ¹¹ Poon D., Epidemiology, classification and clinical presentation of gastroenteropancreatic NETs (GEPNET): An Asian Perspective. *European Society for Medical Oncology*. Listopad 2012.
- ¹² Analiza weryfikacyjna, Agencja Oceny Technologii Medycznej, Sandostatin®, Sandostatin® LAR® (oktreotydy) w leczeniu pacjentów z akromegalią Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, Warszawa, listopad 2011.
- ¹³ Cwikła JB1, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski KG, Cichoński A, Zgliczyński W, Stepień K, Seklecka N, Durlik M, Malkowski B, Walecki J., Diagnostic imaging approach to gastroentero-pancreatic carcinomas of neuroendocrine origin - single NET center experience in Poland, *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 Dec;28(6):789-800.

¹⁴ Garcia-Carbonero R., Capdevila J., Crespo-Herrero G., J. Díaz-Pérez A., Martínez del Prado M. P., Alonso Orduña V., Sevilla-García I., Villabona-Artero C., Beguiristain-Gómez A., Llanos-Muñoz M., Marazuela M., Alvarez-Escola C., Castellano D., Vilar E., Jiménez-Fonseca P., Teulé A., Sastre-Valera J., Benavent-Viñuelas M., Monleon A. and Salazar R., Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE), *Annals of Oncology* (2010) 21 (9): 1794-1803.

¹⁵ Spigel D.R., Hainsworth J.D., Greco F.A., Neuroendocrine Carcinoma of Unknown Primary Site, *Seminars in Oncology*, Vol 36, No 1, February 2009, 52-59.

¹⁶ Hainsworth J.D., Greco F.A., Strosberg J.R, Neuroendocrine cancer of unknown primary site, publikacja online:

<http://sinalib.ir/uptodate/contents/mobipreview.htm?40/13/41174/abstract/7>
[dostęp: 20.11.2015].

¹⁷ Catena L, Bichisao E., Milione M., Valente M., Platania M., Pusceddu S., Ducceschi M., Zilembo N., Formisano B., Bajetta E., Neuroendocrine tumors of unknown primary site: gold dust or misdiagnosed neoplasms?, *Tumori*, 97: 564-567, 2011.

¹⁸ 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,67B2.html>

¹⁹ 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>

²⁰ 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. 2015.9).

²¹ Sandostatin LAR® Charakterystyka Produktu Leczniczego.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9125> [dostęp: 16.12.2015].

²² Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-802014dgl,6343.html> [dostęp: 16.12.2015].

²³ Statystyka JGP. Dostęp on-line: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>
[dostęp 17.12.2015 r.].