

ANALIZA EKONOMICZNA

**PASYREOTYD (SIGNIFOR®) W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z AKROMEGALIA, U KTÓRYCH LECZENIE
CHIRURGICZNE NIE JEST MOŻLIWE LUB NIE
SPOWODOWAŁO WYLECZENIA I KTÓRZY NIE UZYSKALI
ODPOWIEDNIEJ KONTROLI NAD CHOROBAŁĄ PODCZAS
LECZENIA INNYM ANALOGIEM SOMATOSTATYNY**

Wersja 2.0



Analiza stanowi adaptację dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu symulacyjnego, opracowanego przez IMS na zlecenie firmy Novartis.

Dostosowanie analizy polegało na wprowadzeniu do oryginalnego modelu polskich danych kosztowych i adaptacji wybranych założeń. Adaptacja modelu przeprowadzona została w sposób systematyczny, zgodnie z algorytmem Welte 2004 [1].

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 marca 2017

Dokument dostosowano do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie nr OT.4351.28.2017.JM.2. Ponadto dostosowanie obejmowało aktualizację danych kosztowych. Dostosowanie zakończono dnia 24.08.2017.

Kierownik projektu:

██████████

Autorzy:

██████████

analiza danych, opracowanie dokumentu tekstowego

██████████

koordynacja prac, analiza danych

██████████

analiza danych, opracowanie dokumentu tekstowego, dostosowanie modelu

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń – dostosowanie modelu:

██

Korekta językowa:

██████████

Kontrola merytoryczna:

██████████

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Novartis Poland Sp. z o.o.

Ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

Tomasz Laczewski

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE	10
1.1. Cel	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Interwencja oceniana – pasyreotyd	13
1.4. Komparatory	13
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	17
2. METODYKA	19
2.1. Technika analityczna	19
2.2. Struktura modelu	20
2.3. Populacja docelowa	21
2.4. Porównywane interwencje	22
2.5. Perspektywa analizy	23
2.6. Horyzont czasowy analizy	23
2.7. Efekty zdrowotne	23
2.8. Koszty	26
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	27
2.10. Dyskontowanie	27
2.11. Korekta połowy cyklu	27
2.12. Próg opłacalności	28
2.13. Analiza wrażliwości	28
3. DANE ŹRÓDŁOWE	30
3.1. Charakterystyka populacji	30
3.2. Efektywność interwencji	30
3.3. Występowanie zdarzeń niepożądanych	33
3.4. Użyteczności stanów zdrowia	35
3.5. Standaryzowane współczynniki śmiertelności	39
3.6. Śmiertelność w populacji ogólnej	40
3.7. Koszty	40

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU	50
4.1. Założenia.....	50
4.2. Zasada działania.....	52
4.3. Opcje modelu.....	53
5. WYNIKI	55
5.1. Analiza podstawowa.....	55
5.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	57
5.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	62
6. WALIDACJA	69
6.1. Walidacja wewnętrzna.....	69
6.2. Walidacja konwergencji.....	69
6.3. Walidacja zewnętrzna.....	70
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	72
8. OGRANICZENIA	74
9. DYSKUSJA	77
10. BIBLIOGRAFIA	80
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	86
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	88
13. ANEKS	91
13.1. Przeprowadzone przeglądy systematyczne danych.....	91
13.2. Powikłania akromegalii.....	107
13.3. Strategie wyszukiwania – raport Clinical impact of biochemical control in acromegaly.....	110
13.4. Parametry modelu.....	113
13.5. Dostosowanie modelu.....	119

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-effectiveness analysis registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-effectiveness ratio</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility analysis</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>Cost-minimisation analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined daily dose</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FPG	Stężenie glukozy w osoczu na czczo (<i>Fasting Plasma Glucose</i>)
G	Ocena siły dowodów naukowych w skali GRADE (W – wysoka, Ś – średnia, N – niska)
GH	Hormon wzrostu (<i>Growth Hormone</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
IGF-1	Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy

N	Liczebność grupy
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
p	Poziom istotności statystycznej
PAS	Pasyreotyd (<i>Pasireotide</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMR	Standaryzowany współczynnik śmiertelności (<i>Standardized mortality ratio</i>)
SSA	Analog somatostatyny (<i>Somatostatin Analog</i>)

Skróty schematów terapeutycznych

PAS 40	Pasyreotyd w dawce 40 mg podawany co 28 dni.
PAS 60	Pasyreotyd w dawce 60 mg podawany co 28 dni.

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności pasyreotydu (Signifor®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni).

■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, w której zdefiniowano problem decyzyjny, ustalono interwencję dla ramienia komparatora jako terapię standardową rozumianą jako kontynuację dotychczasowego leczenia z zastosowaniem analogów somatostatyny (SSA), tj. oktreotydu lub lanreotydu. Analizę opłacalności przeprowadzono w populacji pacjentów określonej projektem programu lekowego jako pacjenci z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni).

W analizie wykorzystano model symulacyjny przebiegu akromegalii dostarczony przez Zamawiającego. Narzędzie to jest modelem Markowa umożliwiającym śledzenie rozwoju choroby i towarzyszących jej powikłań. W modelu wyróżniono stany zdrowia zależne od stanu kontroli akromegalii (kontrola biochemiczna lub brak kontroli biochemicznej). Dodatkowo stany w modelu zróżnicowane zostały ze względu na etap leczenia. Założono, że pacjenci poruszają się pomiędzy tymi stanami w cyklach sześciomiesięcznych. Uzyskanie kontroli choroby zależy od efektywności interwencji. Struktura i założenia modelu są zbliżone do innych opublikowanych modeli przebiegu akromegalii.

Model został w sposób systematyczny dostosowany do warunków polskich przez dopasowanie właściwego komparatora i schematów leczenia oraz przez przyporządkowanie odpowiednich danych kosztowych. W analizie porównane zostały następujące sekwencje leczenia:

- pasyreotyd, następnie w razie braku odpowiedzi SSA,
- SSA, w razie niepowodzenia kontynuacja dotychczasowego leczenia.

Skuteczność porównywanych interwencji oraz występowania zdarzeń niepożądanych określono na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej oraz na podstawie szczegółowych danych z badania PAOLA. W ramach prac nad dostosowaniem modelu przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz danych informacji dla oceny parametrów użyteczności. Przeprowadzono ponadto systematycznie przeszukanie baz danych w zakresie opublikowanych analiz ekonomicznych. Dostosowany model nie odbiega od innych modeli wykorzystanych w analizach ekonomicznych dla akromegalii.

Wyniki analizy wyznaczono w 30-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki obejmują całkowite koszty leczenia, oczekiwane przeżycie (LY, *life years*), oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY, *quality-adjusted life years*), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER, *incremental cost-effectiveness ratio*) oraz ceny progowe. Wyniki

analizy wyznaczono przy uwzględnieniu i przy braku uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS),

Analizę przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 130 002 zł. Niepewność wyników oceniano w ramach jednokierunkowej i probabilistycznej analizy wrażliwości.

■ Wyniki

[REDAKTOWANE]. Liczba lat życia w modelu oszacowana została na 16,20 LY w ramieniu PAS i 15,93 LY w ramieniu SSA, co przekłada się na różnicę 0,27 LY w przyjętym horyzoncie analizy.

■ Wnioski końcowe

W przeprowadzonych porównaniach koszt inkrementalny za zyskaną jednostkę QALY [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Należy zwrócić uwagę, że rezultaty obliczeń są w znacznej mierze uwarunkowane brakiem możliwości uwzględnienia korzyści klinicznych u pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie zgodnie z opisem z projektu programu lekowego, nieosiągających jednak pełnej kontroli biochemicznej akromegalii. Jednocześnie, fakt istnienia takich korzyści klinicznych jest niezaprzeczalny i jest przedstawiany przez specjalistów z zakresu endokrynologii jako argument dla rozszerzenia kryteriów odpowiedzi w programie lekowym poza kryteria pełnej kontroli biochemicznej.

W obliczeniach, w których wyklucza się z programu pacjentów nieuzyskujących pełnej kontroli biochemicznej, koszt inkrementalny za dodatkowe QALY w ramieniu pasyreotydu jest [REDAKTOWANE]. Zależność ta nie powinna być jednak interpretowana jako argument dla celowości ograniczenia kryteriów

kontynuacji leczenia w programie lekowym, lecz jako argument dla wskazania, że efektywność kosztowa pasyreotydu w sytuacji, gdy uwzględnia się jego pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów jest relatywnie wysoka (akromegalia jest chorobą rzadką). Niestety, choć pozytywny wpływ częściowej odpowiedzi na leczenie na jakość życia pacjentów jest mocno podkreślany przez specjalistów z zakresu endokrynologii, nie został on odpowiednio skwantyfikowany i jako taki – nie może być uwzględniony w obliczeniach w modelu.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności pasyreotydu (Signifor®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Dorośli pacjenci z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni).

Interwencja

Pasyreotyd podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 40 mg lub 60 mg co 4 tyg.

Komparatory

Analogi somatostatyny pierwszej generacji w wysokich dawkach tj. oktreotyd w dawce 30 mg podawany co 4 tygodnie lub lanreotyd w dawce 120 mg podawany co 4 tygodnie.

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto (zł).

1.2. Problem zdrowotny

Akromegalia jest przewlekłą chorobą, występującą u osób dorosłych, wywołaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH) oraz wtórnie podwyższonym stężeniem insulinopodobnego

czynnika wzrostu 1 (IGF-1), skutkującą powiększeniem twarzoczaszki, rąk i stóp, rozrostem tkanek miękkich, kości oraz narządów wewnętrznych. [2]

Przyczyną akromegalii są w ponad 98% przypadków gruczolaki przysadki wydzielające GH, wywodzące się z komórek somatotropowych. Są to guzy pochodzenia monoklonalnego, powstałe w wyniku mutacji pojedynczej komórki, w rezultacie występuje wzmożona proliferacja zmienionych genetycznie komórek i niekontrolowane wydzielanie GH. Bardzo rzadko akromegalia jest skutkiem ektopowego wydzielania GH przez guzy pozaprzysadkowe (np. nowotwory trzustki lub chłoniaki). W zależności od rozmiaru guza wyróżnia się mikrogruczolaki (<1 cm średnicy) i makrogruczolaki (>1 cm średnicy). W chwili rozpoznania akromegalii 80% gruczolaków wydzielających GH to makrogruczolaki, a ponad 70% z nich ma średnicę powyżej 2 cm. [2]

Nadmierne wydzielanie GH prowadzi do zwiększonej syntezy IGF-1 stymulującej podziały komórkowe w tkankach docelowych, co skutkuje rozrostem tkanek miękkich i kości. Guzy obserwowane u młodych chorych są na ogół większe i bardziej agresywne. [2]

Według różnych badań współczynnik zapadalności na akromegalię wynosi 1–4/milion/rok, a chorobą dotkniętych jest 27–97 osób na milion mieszkańców. Realne rozpowszechnienie akromegalii może jednak być wyższe – w niemieckim badaniu prowadzonym wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej wykazano częstość występowania choroby na poziomie 1034 przypadków/milion osób. [2] Według danych NFZ w Polsce w 2015 roku leczonych ze środków publicznych było 2390 pacjentów z akromegalią pierwotną lub wtórną. Średni wiek pacjentów wynosił 52 lata, 67% pacjentów stanowiły kobiety.

Wywołującą akromegalię gruczolaki przysadki charakteryzują się umiarkowaną szybkością wzrastania, a objawy, powiązane z ekspansją guza i wywieraniem przez niego ucisku na nerwy wzrokowe, pojawiają się po kilku latach trwania choroby. Z początku obserwowane są postępujące zmiany wyglądu, takie jak: powiększenie rąk i stóp, twarzoczaszki i języka oraz obrzęk tkanek miękkich. Obserwuje się też charakterystyczne zlewne poty i częste bóle głowy, a w dalszej kolejności dochodzi również do rozwoju objawów z różnych narządów i układów. Objawy kliniczne, składające się na obraz choroby, są wynikiem długotrwałego narażenia pacjenta na działanie czynników wzrostowych – od pojawienia się pierwszych objawów do rozpoznania akromegalii i podjęcia leczenia upływa zwykle 4–10 lat. Rozpoznanie czynnej akromegalii opiera się na objawach klinicznych i wynikach badań hormonalnych i radiologicznych.

Podstawowe znaczenie dla rozpoznania akromegalii w diagnostyce hormonalnej ma wykazanie:

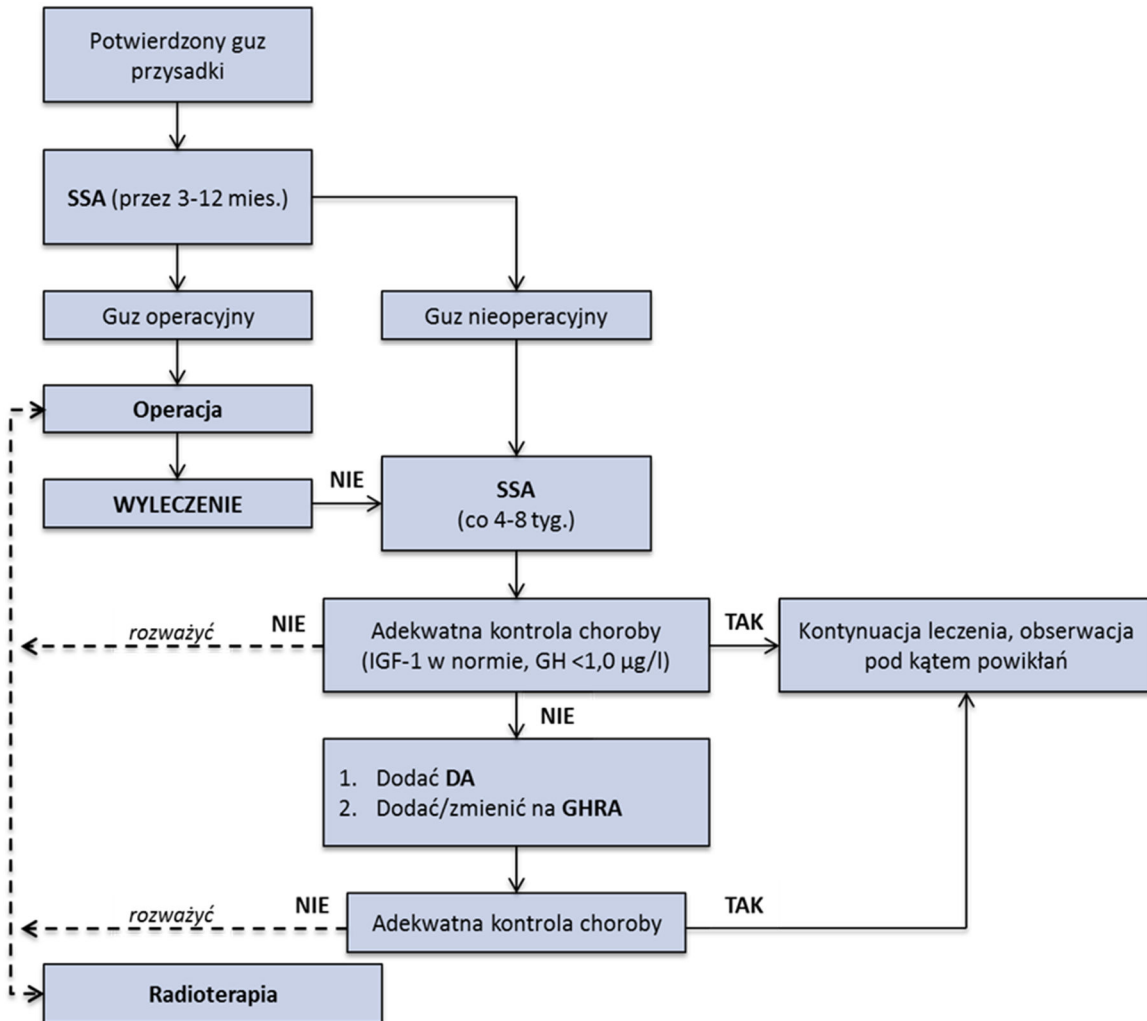
- zwiększonego stężenia IGF-1 (powyżej normy dla wieku i płci),
- braku hamowania wydzielania GH w teście doustnego obciążenia 75 g glukozy (OGTT) poniżej 0,4 µg/l (18,4 pmol/l). [2]

Głównym celem leczenia akromegalii jest zmniejszenie śmiertelności spowodowanej powikłaniami związanymi z długotrwałym zwiększeniem stężenia GH i IGF-1, jak również poprawa jakości życia

pacjentów. Obecnie w leczeniu akromegalii stosuje się: leczenie operacyjne, farmakologiczne oraz radioterapię. [2]

Schemat postępowania terapeutycznego zgodny z polskimi wytycznymi postępowania w akromegalii przedstawiono poniżej (Schemat 1).

Schemat 1.
Schemat postępowania w leczeniu akromegalii wg polskich wytycznych [3]



Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej kontrolę biochemiczną definiuje się jako poziom IGF-1 w normie dla płci i wieku oraz średni poziom GH < 1 µg/l lub najniższy poziom GH < 0,4 µg/l w teście OGTT.

Definicja kontroli biochemicznej zmieniała się przez lata wraz z rozwojem technik stosowanych do oznaczania poziomu GH i IGF-1. W zidentyfikowanych badaniach RCT, jak również badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych w populacji pacjentów z akromegalią stosowano wyższy próg dla GH (<2,5 µg/l lub GH <2,0 µg/l), co wynikało z ówczesnej praktyki klinicznej. [2] Z tego względu w

niniejszym opracowaniu przyjęto dla głównych parametrów definicję kontroli biochemicznej uwzględniającą: poziom GH <2,5 µg/l i normalizację IGF-1.

Kwestia właściwego poziomu kontroli GH i różnic wyników testu w zależności od sposobu przeprowadzania pomiaru stężenia GH omówiona została szerzej w analizie klinicznej [4].

1.3. Interwencja oceniana – pasyreotyd

Pasyreotyd (PAS, produkt Signifor®) jest cyklicznym heksapeptydem, analogiem somatostatyny. PAS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny. [5]

Zalecana dawka początkowa PAS wynosi 40 mg i jest podawana co 4 tygodnie. Dawkę można zwiększyć maksymalnie do 60 mg u pacjentów z brakiem pełnej kontroli stężenia GH i IGF-1 po 3 miesiącach leczenia produktem leczniczym Signifor® w dawce 40 mg. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie (IGF-1 < dolnej granicy normy) może być wymagane tymczasowe lub stałe zmniejszenie dawki o 20 mg. [5]

Produkt leczniczy Signifor® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis Europharm Limited przez Komisję Europejską dnia 24 kwietnia 2012 r. [5]

Aktualnie produkt leczniczy Signifor® nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. [5]

1.4. Komparatory

1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Populację docelową w niniejszym opracowaniu stanowią pacjenci z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia, którzy ponadto nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym długodziałającym analogiem somatostatyny, a więc są to pacjenci w drugiej linii leczenia farmakologicznego. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u tych pacjentów rekomendowane jest dodanie do analogów somatostatyny leków z grupy agonistów dopaminy (przy czym większość wytycznych zaleca kabergolinę) lub pegwisomantu. Część wytycznych (Konsensus Grupy ds. Akromegalii – *Acromegaly Consensus Group* 2014, Francuskie Towarzystwo Przysadki Mózgowej/Francuskie Towarzystwo Endokrynologiczne – *French Pituitary Club/French Endocrinology Society* 2009) zaleca również zwiększenie dawki analogu somatostatyny (SSA, *Somatostatin analog*), szczególnie w przypadku pacjentów, u których uzyskano częściową odpowiedź na leczenie (poziom IGF-1 znacząco zmniejszony, ale nadal przekraczający górną granicę normy).

Wszystkie wytyczne podkreślają, iż radioterapia powinna być stosowana tylko jako terapia ratunkowa, w przypadku nieskuteczności leczenia chirurgicznego i/lub farmakologicznego. W związku z powyższym przyjęto, że radioterapia nie będzie komparatorem dla ocenianej interwencji. [2]

Wymieniane przez wytyczne kliniczne – kabergolina oraz pegwisomant – nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce. Ponadto kabergolina nie jest zarejestrowana w leczeniu pacjentów z akromegalią, a więc w tym przypadku stosowana jest poza wskazaniem (*off-label*). Wobec powyższego zarówno kabergolina, jak i pegwisomant nie stanowią alternatywy terapeutycznej dla pasyreotydu, a zatem nie będą uwzględniane jako komparatory w ramach analiz HTA. Bromokryptyna, która zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym może być stosowana w leczeniu akromegalii, jest opcją o niskiej skuteczności (wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Endokrynologów Klinicznych, *American Association of Clinical Endocrinologists*), ponadto niektóre wytyczne (Konsensus Kanadyjskiej Grupy, *Canadian Consensus Guidelines*) wprost nie rekomendują stosowania bromokryptyny w terapii pacjentów z akromegalią. W związku z powyższym bromokryptyna również nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji.

Biorąc pod uwagę status rejestracyjny i refundacyjny pozostałych opcji terapeutycznych, a także dostępność dowodów naukowych (DA, GHRA) oraz zalecenia wytycznych praktyki klinicznej, które w przypadku nieskuteczności SSA rekomendują zwiększenie ich dawki, komparatorem w ramach analiz HTA powinna być najlepsza dostępna terapia standardowa, rozumiana jako kontynuacja dotychczasowego leczenia SSA. Podejście takie wydaje się odzwierciedlać postępowanie w aktualnej praktyce klinicznej, gdzie leczenie SSA jest kontynuowane pomimo braku adekwatnej kontroli biochemicznej, gdyż zapewnia pacjentom utrzymanie obniżonego poziomu IGF-1 i GH w stosunku do poziomu przed rozpoczęciem terapii. Spośród SSA zarówno oktreotyd LAR, jak i lanreotyd są obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z akromegalią w ramach wykazu leków refundowanych. Zalecana dawka początkowa lanreotydu ATG wynosi 60-120 mg podawane co 28 dni, która jest następnie dostosowywana w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. Z kolei dawka początkowa oktreotydu LAR to 20 mg podawane co 28 dni, która w przypadku niewystarczającej kontroli biochemicznej może zostać zwiększona do 30 mg. Od niedawna, zgodnie z zapisami ChPL dla oktreotydu LAR, istnieje możliwość zwiększenia dawki leku do 40 mg w przypadku nieskuteczności dawki 30 mg. Warto jednak zaznaczyć, iż brak jest przekonujących dowodów naukowych z badań RCT potwierdzających wyższą skuteczność oktreotydu LAR w dawce 40 mg. [2] **Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, uznano, iż komparatorem w ramach analiz HTA dla pasyreotydu w populacji docelowej będzie terapia standardowa SSA, czyli oktreotyd LAR w dawce ≥ 30 mg i lanreotyd w dawce 120 mg podawane co 28 dni.** [2]

1.4.2. Oktreotyd

Oktreotyd jest syntetycznym cyklicznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym czasie działania. Wskazanie do stosowania oktreotydu obejmuje pacjentów z akromegalią, u których leczenie

chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii. [2]

Wskazania rejestracyjne oktreotydu obejmują:

- leczenie pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne lub pacjentów będących w okresie przejściowym przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii,
- leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, np. rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka,
- leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita,
- leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH:
 - gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii;
 - u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie;
 - u pacjentów napromienianych aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność. [2]

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od podawania produktu Sandostatin LAR w dawce 20 mg co 4 tygodnie przez 3 miesiące. Pacjenci przyjmujący podskórnie produkt leczniczy Sandostatin mogą rozpocząć leczenie produktem Sandostatin LAR następnego dnia po ostatnim podaniu podskórnym produktu Sandostatin. Następnie należy dostosować dawkę produktu na podstawie stężenia surowicy GH i IGF-1 oraz objawów klinicznych. [2]

U pacjentów, u których po 3 miesiącach objawy kliniczne i biochemiczne (GH i IGF-1) nie są zadowalająco kontrolowane (stężenia GH nadal są większe niż $>2,5 \mu\text{g/l}$), dawka może zostać zwiększona do 30 mg co 4 tygodnie. Jeśli po 3 miesiącach parametry GH, IGF-1 i (lub) inne objawy nadal nie są zadowalająco kontrolowane podczas podawania dawki 30 mg, dawka może zostać zwiększona do 40 mg co 4 tygodnie. [2]

U pacjentów, u których stężenie GH utrzymuje się stale poniżej 1 mikrograma/l, a stężenie IGF-1 w surowicy uległo normalizacji oraz u których najszybciej ustępujące objawy przedmiotowe i podmiotowe akromegalii cofnęły się po 3 miesiącach leczenia dawką 20 mg, można zastosować produkt leczniczy Sandostatin LAR w dawce 10 mg co 4 tygodnie. [2]

Produkt leczniczy **Sandostatin LAR** został dopuszczony do obrotu w Polsce na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis Pharma GmbH dnia 24 listopada 1999 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano dnia 16 maja 2014 r. [2]

Aktualnie produkt leczniczy **Sandostatin LAR** jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w leczeniu akromegalii. [6, 7]

1.4.3. Lanreotyd

Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej somatostatyny i podobnie jak somatostatyna jest inhibitorem różnych funkcji endokrynych, neuroendokrynych, egzokrynych i parakrynych. [2]

Wskazania rejestracyjne oktreatydu obejmują:

- długotrwałe leczenie 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 terapeutycznego w akromegalii jest obniżenie stężeń GH i IGF-1 i o ile jest to możliwe, doprowadzenie ich do wartości prawidłowych,
- leczenie objawów związanych z akromegalią,
- leczenie guzów neuroendokrynych 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,
- leczenie objawów związanych z guzami neuroendokrynymi. [2]

Zalecana dawka początkowa wynosi 60–120 mg co 28 dni. Dawkę należy modyfikować w zależności od odpowiedzi pacjenta, mierzonej złagodzeniem objawów i/lub obniżeniem stężeń GH i/lub IGF-1. U pacjentów, u których SSA zapewnia dobrą kontrolę objawów chorobowych, produkt leczniczy Somatuline® Autogel® można wstrzykiwać w dawce 120 mg co 42 lub co 56 dni.

Produkt leczniczy Somatuline® Autogel® został dopuszczony do obrotu w Polsce na podstawie pozwolenia wydanego firmie Ipsen Pharma dnia 29 kwietnia 2004 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano dnia 13 listopada 2014 r. Preparat wydawany jest z przepisu lekarza (Rp).

Aktualnie produkt leczniczy Somatuline® Autogel® jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w leczeniu akromegalii w ramach wykazu leków refundowanych. [6, 7]

W analizie klinicznej [2] oktreatyd i lanreotyd analizowane były łącznie (ramię SSA) i takie podejście zachowane zostało w analizie ekonomicznej. Wspólna efektywność leków z tej grupy określona została w oparciu o analizę kliniczną i szczegółowe dane z badania PAOLA (również w tych danych wyniki dla oktreatydu i lanreotydu zostały zagregowane), natomiast koszt interwencji w ramieniu SSA określony został jako średnia ważona kosztu terapii oktreatydem i lanreotydem (wagi określono na podstawie najbardziej aktualnych danych sprzedażowych dla oktreatydu i lanreotydu dotyczących refundowanej sprzedaży preparatów Sandostatin LAR i Somatuline Autogel w okresie 05.2016-04.2017 w jednostkach DDD).

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

W analizie klinicznej wykazano przewagę pasyreotydu nad kontynuacją leczenia z zastosowaniem oktreotydu lub lanreotydu u pacjentów nieosiągających kontroli biochemicznej przy zastosowaniu dotychczas stosowanych analogów somatostatyny. W związku z powyższym ocena opłacalności PAS względem SSA przeprowadzona została w ramach analizy kosztów-użyteczności (cost-utility analysis, CUA).

W jedynym badaniu RCT uwzględnionym w analizie klinicznej w odniesieniu do skuteczności wykazano, iż:

- PAS pozwala uzyskać kontrolę biochemiczną (prawidłowy poziom GH i normalizacja IGF-1) u 15–20% pacjentów,
- stosowanie SSA nie doprowadziło do uzyskania kontroli biochemicznej u żadnego pacjenta,
- odsetek pacjentów uzyskujących prawidłowy poziom GH jest istotnie wyższy u pacjentów leczonych za pomocą PAS niż SSA,
- normalizację IGF-1 uzyskało 25–26% pacjentów leczonych PAS oraz żaden pacjent z grupy SSA w standardowych dawkach.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa wykazano, iż zdarzenia niepożądane ogółem występowały częściej u pacjentów leczonych PAS niż SSA, aczkolwiek zdarzenia te miały w większości przypadków charakter łagodny do umiarkowanego. Odsetek pacjentów z hiperglikemią był wyższy wśród osób leczonych PAS w porównaniu do SSA.

Tabela 1.
Podsumowanie wyników – dane szczegółowe z analizy klinicznej [2]

Punkt końcowy	PAS vs SSA (N = 198)			
	Okres obserwacji [tyg.]	PAS 40	PAS 60	SSA
Kontrola biochemiczna (GH < 2,5 µg/l i normalizacja IGF-1)	24	15%	20%	0%
GH < 2,5 µg/l	24	35%	43%	13%
Normalizacja IGF-1	24	25%	26%	0%
Redukcja wielkości guza o >25%	24	18%	11%	1%
Zdarzenia niepożądane	24	92%	85%	74%
Ciężkie zdarzenia niepożądane	24	10%	3%	5%
Hiperglikemia	24	33%	31%	14%

Kryteria odpowiedzi przyjęte w proponowanym programie lekowym są mniej restrykcyjne niż kryteria odpowiedzi w badaniu klinicznym, dlatego w ocenie prawdopodobieństwa odpowiedzi w analizie wykorzystano szczegółowe wyniki z badania PAOLA (dane indywidualne pacjentów przekazane przez Zamawiającego). Wyniki uzyskane w uzupełniającej analizie efektywności zamieszczone zostały w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Uzupełniająca ocena efektywności (dane Zamawiającego)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	PAS vs SSA		
		PAS 40	PAS 60	SSA
Obniżenie poziomu GH o 50% lub do poziomu 2,5 µg/l	24	■	■	■
Obniżenie poziomu IGF-1 o 40% lub poniżej górnej granicy normy dla płci i wieku	24	■	■	■
Redukcja wielkości guza o >25%	24	■	■	■
Odpowiedź na leczenie – dowolne z 3 powyższych	24	■	■	■

2. METODYKA

Analiza stanowi adaptację dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu symulacyjnego, opracowanego przez IMS na zlecenie firmy Novartis.

Dostosowanie analizy polegało na wprowadzeniu do oryginalnego modelu polskich danych kosztowych i adaptacji wybranych założeń, opisanych w dalszej części dokumentu. Adaptacja modelu przeprowadzona została w sposób systematyczny, zgodnie z algorytmem Welte 2004 [1]. Opis przebiegu adaptacji opisany w ramach tego algorytmu zamieszczony został w aneksie (rozdział 13.5).

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (*cost-utility analysis, CUA*).

Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego, dostosowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwił przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w kilkudziesięcioletnim horyzoncie czasowym (analiza podstawowa przeprowadzona została w horyzoncie 30-letnim).

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0, 1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. W wybranych sytuacjach dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć (w niniejszym opracowaniu brak jest stanów o takiej użyteczności).

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem,

jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Analogicznie do opisanych współczynników ICUR obliczono ponadto inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER, *incremental cost-effectiveness ratio*), w których miarą efektu zdrowotnego są lata życia (life years, LY).

2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności dla porównywanych schematów leczenia opracowano kohortowy model Markowa z długością cyklu wynoszącą 6 miesięcy. Wybór rodzaju modelu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego. Jego struktura i główne założenia są analogiczne do struktury i głównych założeń innych modeli wykorzystywanych w analizach ekonomicznych dla akromegalii (por. rozdział 13.1.1.1).

Symulacja życia kohorty pacjentów z akromegalią rozpoczyna się poprzez przypisanie ich do początkowego stanu „Terapia pierwszej linii – rozpoczęcie leczenia”. Następnie w kolejnych cyklach (następujących co 6 miesięcy) część pacjentów zgodnie z założonymi rozkładami prawdopodobieństwa przechodzi do któregoś z pozostałych stanów w modelu.

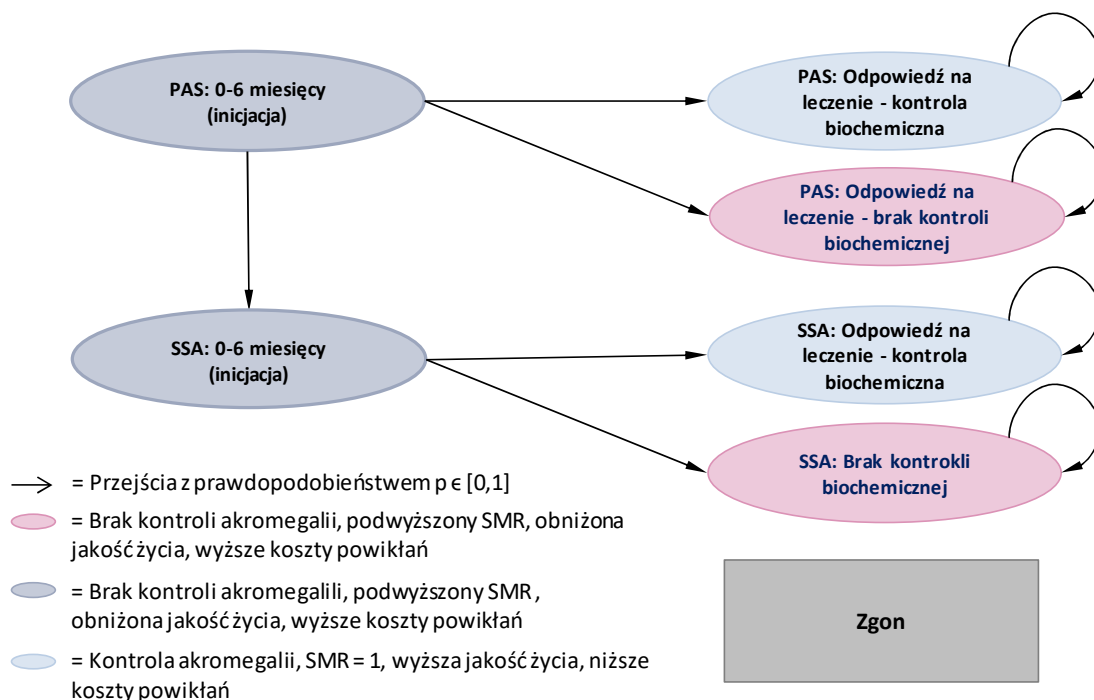
W przypadku uzyskania kontroli akromegalii lub odpowiedzi na leczenie (kontroli biochemicznej) pacjent pozostaje w tym stanie do końca symulacji lub do zgonu (przy dowolnej terapii), w przypadku nieosiągnięcia odpowiedzi na leczenie pacjent przechodzi do kolejnej linii – jeśli jest ona dopuszczona - lub pozostaje w stanie braku kontroli do końca symulacji lub do zgonu. Założenie o zachowaniu odpowiedzi u pacjentów uzyskujących kontrolę poparte jest wynikami fazy przedłużonej badania PAOLA (por. analiza kliniczna [4]). W stanach, w których pacjent uzyskuje kontrolę akromegalii, prawdopodobieństwo zgonu jest u niego takie samo jak w populacji ogólnej, w stanach bez kontroli akromegalii ryzyko zgonu pacjenta jest podwyższone i zostało przyjęte w analizie jako śmiertelność w populacji ogólnej skorygowana o współczynnik SMR (*Standardized Mortality Ratio*, standaryzowany współczynnik śmiertelności) – por. rozdział 3.4.1.

Przebieg leczenia różni się w porównywanych ramionach:

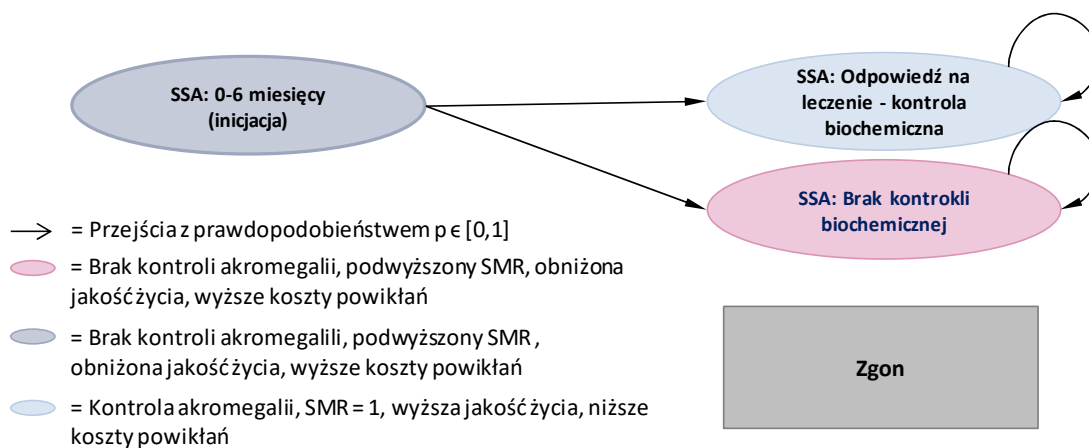
- w przypadku leczenia z zastosowaniem PAS pacjenci, którzy nie uzyskują odpowiedzi, przechodzą na leczenie SSA,
- w przypadku zastosowania SSA w pierwszej linii leczenia pacjenci kontynuują leczenie do końca życia/do końca symulacji w modelu.

Uproszczone schematy struktury modelu dla obu porównywanych ramion przedstawione zostały poniżej (Schemat 2, Schemat 3). Szczegółowa charakterystyka poszczególnych stanów modelu zamieszczona została w rozdziale 4.

Schemat 2.
Struktura modelu – schemat uproszczony – ramię PAS



Schemat 3.
Struktura modelu – schemat uproszczony – ramię SSA



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatynny (oktreotydem LAR w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni).

2.4. Porównywane interwencje

W ramach analizy dokonano porównania pasyreotydu w monoterapii z terapią oktreotydem w dawce 30 mg/4 tygodnie lub lanreotydem w dawce 120 mg/4 tygodnie.

Komparator został wybrany w oparciu o ustalenia z analizy problemu decyzyjnego. W analizie odstąpiono od modelowania złożonych ścieżek terapeutycznych w porównywanych ramionach, choć oryginalny model umożliwiał takie rozwiązanie. Decyzja ta została uwarunkowana oceną dostępności/zasadności zastosowania poszczególnych opcji leczenia akromegalii w Polsce.

Wymieniane przez wytyczne kliniczne – kabergolina oraz pegwisomant – nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce. Ponadto kabergolina nie jest zarejestrowana w leczeniu pacjentów z akromegalią, a więc w tym przypadku stosowana jest poza wskazaniem (*off-label*). Argumenty te stanowiły podstawę dla wykluczenia kabergoliny i pegwisomantu z zakresu komparatorów analizy i zachowują swą ważność również w odniesieniu do uwzględniania ich w kolejnych etapach leczenia w modelu. Bromokryptyna, która zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym może być stosowana w leczeniu akromegalii, jest opcją o niskiej skuteczności (wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Endokrynologów Klinicznych), ponadto niektóre wytyczne (Konsensus Kanadyjskiej Grupy) wprost nie rekomendują stosowania bromokryptyny w terapii pacjentów z akromegalią. Podobnie jak w przypadku decyzji o wyborze komparatora dla pasyreotydu argumenty te uzasadniają pominięcie terapii z zastosowaniem bromokryptyny w modelowaniu.

Rozważano ponadto uwzględnienie w modelowanych ścieżkach terapeutycznych radioterapii, której zastosowanie rozważa się w przypadku braku możliwości farmakologicznej kontroli akromegalii. W większości wytycznych podkreśla się jednak, że zastosowanie radioterapii jest rozwiązaniem ostatecznym ze względu na objawy niepożądane i fakt, że jej efekt terapeutyczny pojawia się z kilkuletnim opóźnieniem [4]. Ponadto trudno określić, jaka część pacjentów z populacji docelowej miała już uprzednio przeprowadzoną radioterapię (w populacji ogólnej osób leczonych lanreotydem w badaniu Lanro-Study było to 18% [8] pacjentów, w podgrupie odpornej na leczenie odsetek ten może być wyższy). Z tego powodu w analizie zrezygnowano z uwzględniania radioterapii w modelowanych sekwencjach leczenia.

Ostatecznie zdecydowano się na maksymalne uproszczenie ścieżek terapeutycznych w modelu, uwzględniając jedynie przejście na SSA u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na PAS. Takie rozwiązanie pozwala lepiej ocenić faktyczny wpływ analizowanej interwencji, bez obarczania wyników dodatkową niepewnością wynikającą z modelowania kolejnych linii leczenia. W rzeczywistości należy spodziewać się, że u części pacjentów w toku leczenia wdrażane będą inne opcje leczenia – agoniści dopaminy, zmiana stosowanego preparatu SSA lub w ostateczności – radioterapia. Ponieważ jednak modelowanie tych indywidualnie dobieranych dla każdego pacjenta schematów wiązałoby się z koniecznością przyjmowania wielu arbitralnych założeń, wydaje się, że uproszczenie ścieżek terapeutycznych jest jedynym rozwiązaniem gwarantującym akceptowalną wiarygodność wyników.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Niniejsza analiza dotyczy finansowania PAS w ramach programu lekowego, co implikuje bezpłatny dostęp pacjenta do terapii. SSA dostępne są dla pacjentów za opłatą ryczałtową, co oznacza, że niemal cały koszt terapii również dla ramienia komparatora jest ponoszony przez płatnika publicznego.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Akromegalia jest chorobą, której skutki ujawniają się w wieloletnim horyzoncie życia pacjentów. Ocena faktycznego wpływu osiągnięcia kontroli choroby na wyniki kliniczne wymaga więc ekstrapolowania wyników z badań klinicznych.

W celu przygotowania takiej oceny analizę CUA przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie, tj. w horyzoncie zdefiniowanym przez autorów oryginalnego modelu. Horyzont ten nie wyczerpuje całego przebiegu życia pacjentów z populacji docelowej (ok. 50% pacjentów przeżywa powyżej tego okresu) jednak ze względu na dyskontowanie odległych wyników zdrowotnych, wydłużanie horyzontu analizy poza wybrany zakres ma minimalne znaczenie dla wyników. Jednocześnie wydłużanie horyzontu zwiększa niepewność uzyskanych wyników. W związku z powyższym wydaje się, że horyzont został określony prawidłowo (pozwala na obserwacje wieloletnich wyników bez ekstrapolacji wyników poza zakres, który ze względu na zastosowanie dyskontowania ma znaczenie wyłącznie teoretyczne). Ze względu na różnice w wartościach stóp dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych w analizie przyjęcie krótszego niż dożywni horyzontu czasowego ma ponadto charakter konserwatywny (dodatnia różnica kosztów dyskontowana jest wyższą stopą niż dodatnia różnica QALY, im dłuższy horyzont, tym iloraz tychże jest coraz więc niższy). W związku z powyższym przyjęty w analizie horyzont czasowy wydają się być wystarczający w celu umożliwienia porównania ocenianych interwencji, a zatem zgodny z wytycznymi AOTMiT w tym zakresie.

W ramach analizy wrażliwości dla analizy CUA przeprowadzone zostały obliczenia przy założeniu dłuższego horyzontu (50 lat), który może być interpretowany jako horyzont dożywni (przeżycie w modelu przy horyzoncie 50 lat nie przekracza 3%), a także przy założeniu 2-letniego horyzontu analizy (horyzont pierwszej decyzji refundacyjnej dla PAS).

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono na podstawie analizy klinicznej [2], szczegółowych danych z badania PAOLA oraz dodatkowo przeprowadzonych analiz (w zakresie wpływu kontroli akromegalii na śmiertelność i występowanie powikłań, użyteczności stanów zdrowia).

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące parametry efektywności dla poszczególnych interwencji:

- odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę akromegalii (w zależności od interwencji):
 - kontrola biochemiczna – tj. jednoczesna kontrola GH i IGF-1,
 - kontrola GH (w analizie wrażliwości)
 - kontrola IGF-1 (w analizie wrażliwości),
- odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami programu lekowego (w ramieniu PAS, dotyczy kontynuacji leczenia w programie lekowym),
- odsetki pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi,
- odsetek pacjentów z powikłaniami akromegalii.

Elementy te zostały zestawione z parametrami opisującymi przebieg akromegalii tj.

- SMR (*Standardized mortality ratio*) – współczynnik śmiertelności zależny od osiągnięcia przez chorego kontroli choroby,
- użyteczność stanów zdrowia.

W modelu w obliczeniach podstawowych przyjęto, że kryterium uzyskania kontroli akromegalii jest osiągnięcie kontroli biochemicznej, zdefiniowanej jako uzyskanie poziomu IGF-1 w normie dla płci i wieku oraz $GH < 2,5 \mu\text{g/l}$. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że kryterium to odpowiada osiągnięciu kontroli GH (poziom $GH < 2,5 \mu\text{g/l}$) lub osiągnięciu kontroli IGF-1. Uwzględnione w modelu kryterium w zakresie wyrównania poziomu GH jest mniej restrykcyjne niż kryterium adekwatnej kontroli podane w polskich wytycznych, tj. $GH < 1 \mu\text{g/l}$. Przyjęta w modelu definicja wynika z faktu, że takie właśnie kryterium kontroli przyjmowane było w badaniach klinicznych i jest uwzględnione w zapisach programu lekowego. Kwestie różnic w zakresie przyjmowanych kryteriów kontroli GH i różnic w wynikach pomiaru w zależności od przyjętej metody przeprowadzania badania poziomu GH opisane zostały szerzej w analizie klinicznej [4]. W modelu obliczeniowym istnieje ponadto możliwość przeprowadzenia analizy przy założeniu, że kryterium odpowiedzi jest redukcja wielkości guza

Prawdopodobieństwo uzyskania kontroli biochemicznej przez pacjentów modelowane było w oparciu o dane szczegółowe z badania PAOLA (dane dotyczące wyników poszczególnych pacjentów z badania przekazane przez Zamawiającego).

W celu wyznaczenia czasu trwania terapii PAS w modelu uwzględniono kryterium odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej zgodnie z zapisami projektu programu lekowego, tj. spełnienie następujących warunków:

- obniżenie stężenia GH o $>50\%$ w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub do poziomu $2,5 \mu\text{g/l}$
- lub
- obniżenie stężenia IGF-1 o $>40\%$ w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub normalizacja stężenia IGF-1

lub

- zmniejszenie maksymalnego wymiaru guza >25% w stosunku do maksymalnego wymiaru guza w badaniu przeprowadzanym przy kwalifikacji do programu.

Rozszerzenie kryterium odpowiedzi na leczenie w stosunku do kryteriów kontroli biochemicznej przyjęte zostało w oparciu o opinie specjalistów z zakresu endokrynologii. Specjaliści wskazywali na zasadność kontynuacji terapii u pacjentów, u których nastąpiła wyraźna poprawa wyników klinicznych pomimo nieosiągnięcia pełnej kontroli biochemicznej (istotnie wyższa jakość życia, ograniczenie powikłań akromegalii) i podkreślali, że ograniczenie zastosowania PAS wyłącznie do pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną nie będzie stanowić adekwatnej odpowiedzi na potrzeby pacjentów z akromegalią. W modelu uwzględniono więc możliwość uzyskania przez pacjenta odpowiedzi na terapię PAS bez jednoczesnego uzyskania kontroli akromegalii. Przyjęto, że wszyscy pacjenci, którzy odpowiedzą na leczenie, będą kontynuować terapię w programie lekowym (a więc naliczane im będą koszty pasyreotydu oraz koszty monitorowania w programie), jednak korzyści kliniczne (wyższa użyteczność stanu zdrowia, obniżony SMR) oraz ekonomiczne (niższy koszt terapii powikłań akromegalii) przypisywane są konserwatywnie wyłącznie pacjentom uzyskującym kontrolę akromegalii. Uproszczenie to prowadzi tym samym do pominięcia korzyści uzyskiwanych przez pacjentów uzyskujących dzięki zastosowaniu PAS częściową poprawę wyników biochemicznych. Istnienie takich korzyści podkreślane jest przez specjalistów z zakresu endokrynologii, jednak czynniki te nie zostały odpowiednio skwantyfikowane i jako takie nie mogły być uwzględnione w analizie (por. rozdz. 3.4.1.)

Szczegółowy opis przyjętych założeń w zakresie efektywności terapii opisano w rozdziale 3.2.

W kontekście bezpieczeństwa analogów somatostatyny kluczowy jest wpływ leków na metabolizm glukozy, dlatego w modelu uwzględnione zostały zdarzenia niepożądane z tej grupy. Jednocześnie w analizie nie uwzględniono innych zdarzeń niepożądanych farmakoterapii ze względu na ich ograniczony i zwykle przejściowy charakter. Szczegółowy opis dotyczący parametrów zdarzeń niepożądanych leczenia farmakologicznego przedstawiony został w rozdziale 3.3.

Istotnym wynikiem zdrowotnym uwzględnianym w analizie jest ponadto jakość życia pacjentów i związana z nią użyteczność stanu zdrowia, w jakim znajdują się w ramach symulacji w modelu. Przyjęcie wskazanych założeń dotyczących użyteczności w akromegalii poprzedzone zostało systematycznym przeszukaniem danych w bazach informacji medycznej. Szczegółowy opis w rozdziale 3.4. Finalnie użyteczność podstawową dla pacjentów z akromegalią (uzyskujących kontrolę biochemiczną i nieuzyskujących tej kontroli) określono w oparciu o dane z badania PAOLA (dane niepublikowane, dostępne autorom oryginalnego modelu), natomiast parametr użyteczności uwzględniony dodatkowo (spadek użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z cukrzycą) określono w oparciu o ogólny katalog użyteczności Sullivan 2006 [9].

Kolejnym efektem zdrowotnym uwzględnionym w analizie była zwiększona śmiertelność w populacji pacjentów z akromegalią, w szczególności – w populacji pacjentów nieuzyskujących kontroli akromegalii. Ocenę standaryzowanych współczynników śmiertelności w zależności od odpowiedzi na

leczenie przeprowadzono w oparciu o systematyczny przegląd danych dotyczących śmiertelności pacjentów z akromegalią. Szczegółowy opis zamieszczony został w rozdziale 3.4.1.

W analizie uwzględniono ponadto w sposób uproszczony występowanie powikłań akromegalii. Odrębne odsetki wybranych powikłań akromegalii przypisane zostały pacjentom z kontrolowaną i niekontrolowaną aktywnością choroby. Szczegółowy opis przyjętych założeń przedstawiony został w rozdziale 3.7.4.

Zestawienie źródeł danych dotyczących efektów zdrowotnych przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3.
Źródła danych o efektach zdrowotnych

Efekt zdrowotny	Źródło danych
Uzyskanie odpowiedzi na leczenie	Dane szczegółowe z badania PAOLA
Zdarzenia niepożądane - cukrzyca	Badania włączone do analizy klinicznej [4]
Użyteczność stanów zdrowia	Przeгляд systematyczny danych z baz informacji medycznej, dane z badania PAOLA (model IMS), Sullivan 2006 [9]
Śmiertelność pacjentów z akromegalią	Przeгляд systematyczny danych z baz informacji medycznej
Powikłania akromegalii	Raport <i>Clinical impact of biochemical control in acromegaly</i> [10], przeгляд opracowań epidemiologicznych

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem akromegalii ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ) oraz NFZ i pacjentów. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich.

W analizie CUA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty świadczeń związanych z terapią,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia powikłań akromegalii.

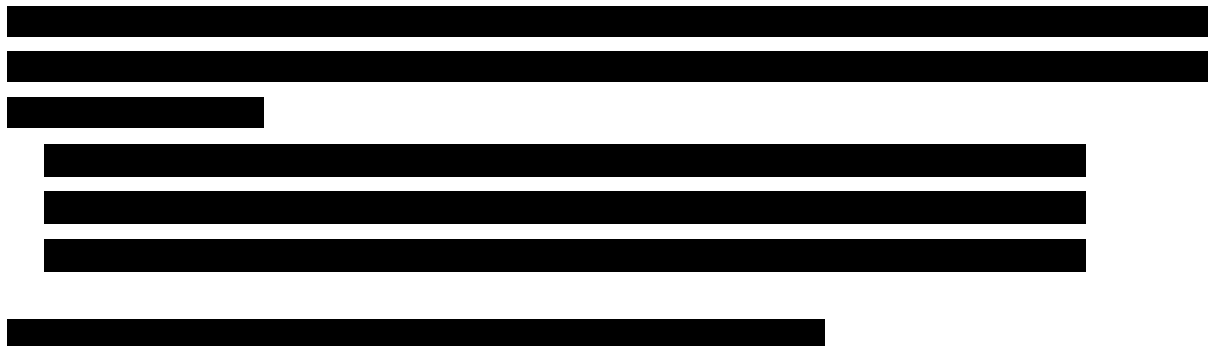
Koszty poszczególnych opakowań preparatu Signifor® uzyskano od Zamawiającego. Koszty oktreotydu i lanreotydu określono na podstawie obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz projektu Obwieszczenia [6, 7] i danych o refundowanej sprzedaży w oparciu o serwis Ikar Pro [11].

Koszty realizacji świadczeń związanych z terapią w ramach programu lekowego ustalono na podstawie projektu programu lekowego składanego z wnioskiem o refundację oraz w zgodzie z aktualnym zarządzeniem Prezesa NFZ dotyczącym realizacji świadczeń w programach lekowych [12]. Koszty świadczeń realizowanych poza programem lekowym określono również w oparciu o aktualne

zarządzenia Prezesa NFZ w zakresie przedmiotowych świadczeń [13] oraz właściwe obwieszczenie Ministra Zdrowia [6, 7].

Szczegóły dotyczące parametrów kosztowych opisane zostały w rozdziale 3.7.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych są równe 0%.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili pomiędzy stanami na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 6 miesięcy, a zatem jest względnie krótka (zwłaszcza w odniesieniu do kilkudziesięcioletniego horyzontu analizy), wobec czego nie uwzględniono korekty połowy cyklu. Rezygnacja z korekty połowy cyklu podyktowana została ponadto charakterem ocenianej interwencji. W analizie przyjęto, że w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 1 cyklu terapii, leczenie z zastosowaniem danej interwencji nie jest kontynuowane. Uwzględnienie korekty połowy cyklu implikowałoby w takim przypadku uwzględnianie tylko połowy kosztów, jakie ponoszone są na leczenie pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię. W sytuacji, gdy PAS jest

interwencją droższą od swojego komparatora, rezygnacja z korekty połowy cyklu jest rozwiązaniem konserwatywnym.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 zł [14].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności dla progów z zakresu od 0 zł do 750 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

2.13.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY oraz inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) i kosztów-efektywności (ICER/LYG), a także cenę progową. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami.

Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (130 002 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Ponadto na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsy obejmujące 95% i 99% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla odsetków odpowiedzi przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta. [15]

2.13.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- kryterium kontroli akromegalii,
- odsetka skuteczności PAS (odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę akromegalii i uzyskujących odpowiedź na leczenie zgodnie z definicją z programu lekowego),
- struktury zużycia PAS (podział pomiędzy dawkę 40 mg i 60 mg),
- współczynników SMR,
- odsetków pacjentów uzyskujących kontrolę akromegalii w terapii PAS,
- użyteczności stanów zdrowia,
- odsetków występowania zdarzeń niepożądanych.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.3.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyka populacji w modelu określona została w oparciu o charakterystykę pacjentów w badaniu PAOLA, które jest podstawowym źródłem informacji dotyczących efektywności PAS. Kryteria włączenia do badania PAOLA były zbliżone do kryteriów włączenia w analizowanym programie lekowym. Parametry kliniczne i demograficzne tej populacji zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Charakterystyka populacji – badanie PAOLA

Parametr	PAS 40 mg	PAS 60 mg	Grupa kontrolna	Razem
Liczebność grupy	N=65	N=65	N=68	N= 198
Wiek w latach (średnia)	42,9	45,8	46,2	45,0
Płeć – odsetek kobiet [%]	58,5	53,8	55,9	56,1
Masa ciała [kg] (średnia)	84,2	86,2	85,9	85,4
BMI [kg/m ²] (średnia)	29,1	29,8	29,5	29,5
GH [µg/l] (średnia)	17,6	12,1	9,5	13
Standaryzowany IGF-1 (średnia)	2,6	2,8	2,9	2,8

Jedynie elementy charakterystyki populacji, które zostały w sposób bezpośredni wykorzystane w modelu, to wiek pacjentów i odsetek kobiet w populacji.

3.2. Efektywność interwencji

3.2.1. Kontrola akromegalii

Dane dotyczące efektywności PAS i SSA uzyskane zostały z analizy klinicznej [4] (zdefiniowane punkty końcowe z badania PAOLA) oraz z danych szczegółowych z badania PAOLA (kryteria odpowiedzi określone w programie lekowym).

W obliczeniach w modelu uwzględniono średnią efektywność obu uwzględnionych w analizie dawek pasyreotydu, co wydaje się najlepiej odpowiadać założeniu, że dawka preparatu może być modyfikowana w czasie terapii. Dla określenia struktury zużycia dawek pasyreotydu wykorzystano założenia autorów oryginalnego modelu, tj. przyjęto, że 65% pacjentów stosować będzie dawkę 40 mg/4 tygodnie i 35% pacjentów stosować będzie dawkę 60 mg/4 tygodnie. Założenie to można ocenić jako konserwatywne w zestawieniu z zapisami programu lekowego, które umożliwiają dostosowanie dawek pasyreotydu na poziomie 20 mg/4 tygodnie, a także w zestawieniu z danymi z badania PAOLA. W

badaniu PAOLA w grupie stosującej pasyreotyd w dawce 40 mg kontrolę akromegalii uzyskiwało 25% mniej pacjentów niż przy dawce 60 mg, co po uwzględnieniu możliwości dostosowania dawki mogłoby się przełożyć na strukturę zużycia 75% pacjentów na dawce 40 mg/4 tyg. i 25% pacjentów na dawce 60 mg/4 tyg. W sposób pośredni wnioskowanie o relacji stosowanych dawek można też poprowadzić przez odwołanie do wyników badania Colao 2014 [16]. W badaniu tym 17,5% pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę biochemiczną dzięki zastosowaniu terapii pasyreotydem, wymagało zastosowania dawki 60 mg/4 tygodnie. Należy przy tym zwrócić uwagę, że populacja w tym badaniu obejmowała pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni farmakologicznie, a więc pacjentów, u których potencjał odpowiedzi na leczenie jest wyższy niż w populacji docelowej. Zastosowana w modelu wartość odsetka pacjentów stosujących dawkę 60 mg/4 tygodnie, tj. 35%, jest dwa razy wyższa niż odsetek pacjentów wymagających takiej dawki w badaniu Colao 2014 [16].

Głównym efektem zdrowotnym uwzględnionym w modelu jest osiągnięcie pełnej kontroli biochemicznej (równoczesne osiągnięcie poziomu GH < 2,5 µg/l i poziomu IGF-1 w normie dla płci i wieku). Jednocześnie model umożliwia też przeprowadzenie obliczeń przy założeniu, że miarą efektu terapii jest odpowiedź w zakresie wyrównania poziomu GH lub IGF-1.

Parametry efektywności w zakresie kontroli akromegalii uwzględnione w obliczeniach zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 5). Dane uzyskano z analizy klinicznej [4]

W badaniu PAOLA nie oceniano oddzielnie kontroli w przypadku pacjentów leczonych oktreotydem i lanreotydem i w niniejszej analizie również przyjęto, że parametry kontroli są identyczne w przypadku stosowania oktreotydu i lanreotydu. Należy przy tym zauważyć, że główne kryterium efektywności leczenia, tj. kontrola biochemiczna nie została osiągnięta przez ani jednego pacjenta w grupie SSA, więc ewentualne różnicowanie efektywności pomiędzy oktreotydem i lanreotydem byłoby bezcelowe.

Tabela 5.
Dane – efektywność PAS i SSA – badanie PAOLA – analiza kliniczna [4]

Kryterium odpowiedzi na leczenie	PAS 40	PAS 60	SSA
Kontrola biochemiczna	15,4%	20,0%	0%
GH < 2,5 µg/l	35,4%	43,1%	13,2%
Normalizacja IGF-1	23,1%	24,6%	0%

Tabela 6.
Dane – średnia efektywność PAS w modelu, przy założeniu rozkładu dawek: PAS40: 65%/ PAS 60: 35%

Kryterium odpowiedzi na leczenie	PAS – średnia
Kontrola biochemiczna	17,0%
GH < 2,5 µg/l	38,1%
Normalizacja IGF-1	25,1%

Wpływ parametrów efektywności klinicznej, tj. odsetków pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną aktywności choroby i odpowiedź na leczenie (por. rozdz. 3.2.2) na wyniki analizy testowany był w ramach analizy wrażliwości.

3.2.2. Odpowiedź na leczenie

Ze względu na zapisy w projekcie programu lekowego dodatkowo w modelu uwzględniono – poza parametrami kontroli akromegalii - odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako:

- obniżenie stężenia GH o >50% w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub do poziomu 2,5 µg/l
- lub
- obniżenie stężenia IGF-1 o >40% w stosunku do wartości tego stężenia w trakcie kwalifikacji do programu lub normalizacja stężenia IGF-1
- lub
- zmniejszenie maksymalnego wymiaru guza >25% w stosunku do maksymalnego wymiaru guza w badaniu przeprowadzonym przy kwalifikacji do programu.

Odsetki pacjentów spełniających poszczególne kryteria odpowiedzi na leczenie zestawione zostały w tabeli poniżej. Analiza przeprowadzona została w oparciu o dane szczegółowe z badania PAOLA. W przypadku kryterium zmniejszenia maksymalnego wymiaru guza o >25% przyjęto założenie, że odsetek pacjentów spełniających to kryterium będzie przybliżany przez odsetek pacjentów uzyskujących spadek objętości guza o >25%, który to punkt końcowy jest bezpośrednio raportowany w badaniu PAOLA i opisany w analizie klinicznej. W rzeczywistości spodziewać się należy, że kryterium zmniejszenia objętości guza o >25% spełni więcej pacjentów niż kryterium zmniejszenia maksymalnego wymiaru guza o >25%. W kontekście faktu, że tylko u [REDACTED] pacjentów z badania PAOLA raportowana była wskazana zmiana objętości guza bez odpowiedniej zmiany GH i IGF-1, uproszczenie to ma niewielkie znaczenie dla wyników analizy. W kontekście przyjętych założeń modelowania (osiągnięcie odpowiedzi na leczenie bez jednoczesnego osiągnięcia kontroli akromegalii niesie ze sobą dodatkowe koszty w ramieniu PAS bez dodatkowych korzyści klinicznych) ewentualne przeszacowanie odsetka odpowiedzi na leczenie wynikające z uproszczenia w wpływu na wymiary guza ma charakter konserwatywny.

Odsetki pacjentów osiągających poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Odpowiedź na leczenie – wyniki szczegółowe badania PAOLA

Dawka	Kryteria szczegółowe			Odpowiedź na leczenie = spełnienie dowolnego z kryteriów szczegółowych
	Spadek GH o >50% lub GH ≤ 2,5 µg/l	Spadek IGF-1 o >40% lub normalizacja IGF-1	Zmniejszenie maksymalnego wymiaru guza o >25%	
PAS 40	████	████	████	████
PAS 60	████	████	████	████

a) wartość w analizie klinicznej na podstawie opublikowanych badań: 10,8%, nie zidentyfikowano przyczyn wskazanej różnicy (1 pacjent)

Uwzględniając przyjęty w analizie rozkład dawek PAS pomiędzy dawki 40 mg i 60 mg, uzyskano, że odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie PAS w programie to 66,6%.

Wpływ parametrów efektywności klinicznej, tj. odsetków pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną aktywności choroby (por. rozdz. 3.2.1) i odpowiedź na leczenie na wyniki analizy testowany był w ramach analizy wrażliwości.

3.3. Występowanie zdarzeń niepożądanych

Spośród zdarzeń niepożądanych związanych z terapią analogami somatostatyny i w szczególności pasyreotydem kluczowe znaczenie mają zdarzenia niepożądane związane z metabolizmem glukozy.

W tabeli poniżej zestawione zostały dane dotyczące ryzyka niepożądanego wpływu leczenia na metabolizm glukozy u pacjentów w badaniu PAOLA – wyniki za analizą kliniczną [4].

Tabela 8.
Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		P	G ^c
					RR ^a [95%CI]	RD/NNH ^b [95%CI]		
Cukrzyca	24	PAS 40	13/63 (21)	5/66 (8)	2,72 [1,03; 7,20]	NNH = 7 [4; 83]	bd	W
		PAS 60	16/62 (26)		3,41 [1,33; 8,74]	NNH = 5 [3; 17]		
Hiperglikemia	24	PAS 40	21/63 (33)	9/66 (14)	2,44 [1,21; 4,92]	NNH = 5 [2; 18]	bd	W
		PAS 60	19/62 (31)		2,25 [1,10; 4,59]	NNH = 5 [3; 34]		
Hipoglikemia	24	PAS 40	2/63 (3)	0/66 (0)	5,23 [0,26; 106,94]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd	Ś
		PAS 60	4/62 (6)		9,57 [0,53; 174,20]	0,06 [-0,002; 0,13]		
Niewłaściwa tolerancja glukozy ^d	24	PAS 40	2/63 (3)	4/66 (6)	0,52 [0,10; 2,76]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd	Ś
		PAS 60	3/62 (5)		0,80 [0,19; 3,42]	-0,01 [-0,09; 0,07]		
Podwyższony poziom glukozy	24	PAS 40	3/63 (5)	0/66 (0)	7,33 [0,39; 139,08]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd	Ś
		PAS 60	4/62 (6)		9,57 [0,53; 174,20]	0,06 [-0,002; 0,13]		

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Dawka	PAS [n/N (%)]	SSA [n/N (%)]	PAS vs SSA		P	G ^c
					RR ^a [95%CI]	RD/NNH ^b [95%CI]		
Rozpoczęcie leczenia przeciwcukrzycowego ^e	24	PAS 40	24/63 (38)	4/66 (6)	6,29 [2,31; 17,10]	NNH = 3 [2; 5]	bd	W
		PAS 60	24/62 (39)		6,39 [2,35; 17,36]	NNH = 3 [2; 5]	bd	W

a) RR = Relative Risk – ryzyko względne,

b) RD = Risk Difference – różnica ryzyka, NNH = Number Needed to Harm = liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie,

c) G = ocena siły dowodów naukowych w skali GRADE (W – wysoka, Ś – średnia, N- niska),

d) W teście OGTT

e) Pacjenci stosowali: metforminę (PAS 40 – 10 pacjentów, PAS 60 – 12 pacjentów, SSA – 2 pacjentów), insulinę (PAS 40 – 4 pacjentów, PAS 60 – 4 pacjentów, SSA – 0 pacjentów) lub gliimepiryd (PAS 40 – 5 pacjentów, PAS 60 – 3 pacjentów, SSA – 0 pacjentów).

Wskazane zdarzenia niepożądane są ze sobą ściśle związane, dlatego odrębne uwzględnianie ich w modelu prowadziłyby do błędów wielokrotnego naliczania.

W modelu zdecydowano się uwzględnić cukrzycę, jako najpoważniejsze z zdarzeń niepożądanych z zakresu zaburzeń metabolizmu glukozy. Jest to ponadto skutek uboczny, któremu można w sposób wiarygodny przypisać koszty. Charakter pozostałych zdarzeń niepożądanych jest stosunkowo ogólny i trudno byłoby w sposób rzetelny przyporządkować im koszty leczenia. W szczególności można oczekiwać, że łagodne zdarzenia niepożądane z zakresu metabolizmu glukozy mogą być leczone przez zmianę diety.

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że odsetki częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy są takie jak dla punktu końcowego „rozpoczęcie leczenia przeciwcukrzycowego”, dla którego występują największe różnice pomiędzy PAS i SSA. W obliczeniach tych przyjęto, że koszt związany z rozpoczęciem leczenia przeciwcukrzycowego jest taki sam jak koszt leczenia cukrzycy, pomimo wskazania w badaniu jakimi preparatami leczeni byli pacjenci. Z jednej strony, w badaniu nie wskazano bowiem, jakie preparaty zastosowano u 23% pacjentów (wskazano tylko najczęściej wybierane leki), z drugiej strony – leczenie przeciwcukrzycowe, poza terapią farmakologiczną obejmuje również kontrolę choroby i monitorowanie poziomu glikemii, w związku z czym informacja o zastosowanym preparacie wskazana w badaniu nie wystacza do jednoznacznego określenia kosztu. Uproszczenie to ma charakter konserwatywny.

W analizie zdecydowano się nie uwzględniać zdarzeń niepożądanych innych niż te związane z metabolizmem glukozy. Jedynym zdarzeniem niepożądany, które występowało istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych PAS niż u pacjentów leczonych SSA, była biegunka. Wskazuje się ponadto na to, że większość zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego. [2]

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

3.4.1. Użyteczności w zależności od kontroli biochemicznej akromegalii

Przeprowadzono systematyczne przeszukanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z akromegalią. Szczegółowe dane dotyczące strategii i jej wyników przedstawiono w aneksie (rozdział 13.1.2).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano tylko 1 pracę, w oparciu o którą możliwe było wyznaczenie użyteczności dla stanów modelu (Dantas 2013). Ocena jakości życia w badaniu przeprowadzona została przy wykorzystaniu kwestionariusza jakości życia SF-36. W związku z tym w celu wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia na podstawie danych z przytoczonej pracy w ramach opracowanej analizy przeprowadzono dodatkowe obliczenia. Do określenia użyteczności wykorzystano model z opracowania Rowen 2009 [17] (najnowsze odnalezione opracowanie dotyczące mapowania wyników kwestionariuszy SF-36 i EQ-5D). W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę publikacji uwzględnionej w analizie (Tabela 42).

Tabela 9.
Charakterystyka badań oceniających użyteczności stanów zdrowia związanych z akromegalią

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Badana próba	Państwo	Użyteczności
Dantas 2013	SF-36	26 osób – kontrolowana akromegalia (odpowiedni poziom IGF-1 i GH), 14 osób – niekontrolowana akromegalia	Wielka Brytania	Kontrolowana akromegalia: 0,845 Niekontrolowana akromegalia: 0,708 Różnica użyteczności nieistotna statystycznie

Wiarygodność uzyskanych w ten sposób danych jest relatywnie niska. Wynika to z ograniczonej populacji w badaniu (42 osoby, w tym tylko 14 osób z niekontrolowaną akromegalią), a także z faktu, że w celu wyznaczenia wartości użyteczności konieczne było przeprowadzanie dodatkowych przeliczeń z wykorzystaniem modelu, który nie jest wolny od własnych ograniczeń (np. prowadzi do przeszacowania wyników użyteczności [17]). Z tego powodu w analizie, za autorami oryginalnego modelu, zdecydowano się na wykorzystanie niepublikowanych danych z raportu dla PAS, w którym użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia określono w oparciu o dane o jakości życia pacjentów z badania PAOLA. Dostępne dane przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Użyteczności – dane z badania PAOLA

Populacja	Kontrola poziomu GH ¹	Kontrola poziomu IGF-1	Kontrola biochemiczna	Użyteczność bazowa (na początku badania)
N	166	173	173	175
Pacjenci uzyskujący kontrolę	■	■	■	■
Pacjenci nieuzyskujący kontroli	■	■	■	■

1) różnica istotna statystycznie na poziomie 95%

Należy zwrócić uwagę, że istotna statystycznie różnica pomiędzy wartościami użyteczności w grupie odpowiadającej na leczenie i grupie nieuzyskującej kontroli dotyczyła wyłącznie kontroli poziomu GH. Brak statystycznie znamiennej różnicy w użytecznościach pomiędzy pacjentami uzyskującymi kontrolę i nieuzyskującymi kontroli choroby w badaniu PAOLA wpisuje się w wątpliwości dotyczące relacji jakości życia i kontroli akromegalii. Wpływ kontroli akromegalii na ogólną jakość życia pacjentów jest dyskusyjny – wśród opracowań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności w akromegalii zidentyfikowano dowody wskazujące na brak tej zależności (Rowles 2005), a także opracowania, w których wskazuje się, że jakość życia pacjentów, u których wdrożone zostało skuteczne leczenie, jest wyższa (Fujio 2016 [18], Geraedts 2015 [19], Varewijck 2014 [20], Dantas 2013 [21], Milian 2013 [22], Webb 2006 [23]). Jednocześnie – w wielu przypadkach – zależność taka jest widoczna jedynie z poziomu specyficznych instrumentów pomiaru jakości życia lub dla wybranych kategorii instrumentów generycznych (np. wybranych domen kwestionariusza SF-36). W analizie zdecydowano się na przyjęcie, że użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z kontrolowaną akromegalią i pacjentów bez takiej kontroli różnią się pomiędzy sobą. Założenie to odpowiada podstawowym intuicjom dotyczącym obrazu choroby i faktu, że uzyskanie kontroli powinno – zwłaszcza w dłuższej perspektywie – wiązać się z korzyściami klinicznymi w zakresie ogólnego stanu zdrowia. Przyjęte założenie uwarunkowane jest ponadto przez fakt, że powikłania akromegalii nie są w ramach analizy modelowane oddzielnie (w obliczeniach przyjmuje się jedynie różną częstość poszczególnych powikłań w grupie pacjentów uzyskujących kontrolę i nieuzyskujących kontroli choroby w celu oceny kosztów prowadzenia terapii powikłań) i nie są im przypisywane spadki użyteczności. Różnica w użytecznościach przypisywanych pacjentom z kontrolowaną i niekontrolowaną akromegalią powinna zatem – w wieloletnim horyzoncie – w sposób oczywisty wynikać z różnicy w obciążeniu poszczególnych grup powikłaniami akromegalii.

Pomimo ograniczeń danych z badania PAOLA, w ocenie autorów stanowią one najlepsze dostępne dowody dotyczące poszukiwanych parametrów użyteczności. Zauważyć ponadto należy, że alternatywny zestaw parametrów – wartości określone w oparciu o badanie Dantas 2013 prowadzi do wyższej różnicy użyteczności pomiędzy stanem kontrolowanej i niekontrolowanej akromegalii, a zatem wykorzystanie w obliczeniach danych z badania PAOLA jest rozwiązaniem konserwatywnym (założono ponad dwukrotnie mniejszy efekt kliniczny związany z uzyskaniem kontroli choroby).

Zauważyć ponadto należy, że przyporządkowanie parametrów użyteczności przeprowadzone zostało w oparciu o dane pacjentów z badania PAOLA w podziale tylko na 2 grupy: pacjentów uzyskujących kontrolę akromegalii i pacjentów z niekontrolowaną aktywnością choroby (oddzielnie dla każdego z kryteriów kontroli). W modelu natomiast w obrębie pacjentów nieuzyskujących kontroli wyróżnia się osoby z odpowiedzią na leczenie (zgodnie z definicją z proponowanego programu lekowego) i osoby, które nie spełniły nie tylko ścisłych kryteriów kontroli akromegalii, ale również mniej restrykcyjnych kryteriów z programu lekowego. Przypisywana tym pacjentom średnia użyteczność stanu zdrowia określona została przez zagregowanie wyników uzyskiwanych przez pacjentów z badania PAOLA – zarówno tych, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie, jak i tych, którzy nie spełnili poszerzonych kryteriów odpowiedzi. Należy oczekiwać, że jakość życia pacjentów w tych dwóch

podgrupach jest inna (i inna powinna być też użyteczność dla tak zdefiniowanych stanów zdrowia). W sytuacji, gdy odsetek pacjentów uzyskujących częściową odpowiedź w grupie osób nieuzyskujących pełnej kontroli akromegalii jest ok. dwukrotnie wyższy w przypadku leczenia PAS niż SSA, przypisywanie równej użyteczności wszystkim pacjentom nieuzyskującym pełnej kontroli prowadzi do pominięcia części korzyści klinicznych w grupie leczonej PAS. W oparciu o dostępne dane brak jest jednak możliwości usunięcia tego ograniczenia w sposób wiarygodny. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia, w których użyteczność stanu zdrowia u pacjentów z niekontrolowaną akromegalią różni się pomiędzy ramionami PAS i SSA – w ramieniu PAS zachowano założenia ze scenariusza podstawowego, natomiast w ramieniu SSA przyjęto, że użyteczność bazowa stanu zdrowia jest taka, jak użyteczność bazowa na początku badania (por. Tabela 10). Wynik tych obliczeń może przybliżać faktyczne rezultaty uzyskiwane przez pacjentów w przypadku, gdy stan „brak kontroli akromegalii” oznacza różne stopnie aktywności choroby (przeciętnie wyższą aktywność w ramieniu SSA niż PAS).

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu użyteczności stanów zdrowa z badania Dantas 2013. Dodatkowo przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że różnica użyteczności pomiędzy wartością w obliczeniach podstawowych i obliczeniach analizy wrażliwości jest przeciwna do różnicy pomiędzy odpowiednią wartością podstawową a wartością w badaniu Dantas 2013 (Tabela 11).

Tabela 11.
Użyteczności stanów zdrowia związanych z akromegalią – analiza wrażliwości

Stan zdrowia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – badanie Dantas 2013	Analiza wrażliwości – dodatkowy scenariusz
Kontrola biochemiczna	■	0,845	■
Brak kontroli biochemicznej	■	0,708	■

3.4.2. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych terapii

Choroby współistniejące to kluczowy czynnik ograniczający jakość życia pacjentów z akromegalią. W analizie zrezygnowano jednak z modelowania wpływu chorób współistniejących na użyteczności stanu zdrowia pacjentów, uznając, że bazowa użyteczność przypisywana chorobie uwzględnia już obciążenie jej powikłaniami (w odnalezionych modelach dla akromegalii również nie uwzględniano modelowania powikłań choroby – por. rozdział 13.1.1.1). W szczególności – różne użyteczności przypisane stanom kontrolowanej i niekontrolowanej akromegalii – odzwierciedlają fakt, że częstość powikłań różni się w zależności od poziomu kontroli biochemicznej pacjentów.

Ze względu na zwiększone ryzyko hiperglikemii i cukrzycy w grupie pacjentów stosujących pasyreotyd w analizie zdecydowano się jednak na uwzględnienie spadku użyteczności związanego z tym zdarzeniem niepożądanym. Pozostałe zdarzenia niepożądane terapii pasyreotydem miały mniejsze znaczenie i nie wyróżniały jej spośród innych terapii akromegalii, z tego powodu w analizie nie

uwzględniono odrębnie spadku użyteczności związanego z innymi powikłaniami (można uznać, że podstawowe, wspólne dla różnych terapii zdarzenia niepożądane są już uwzględnione w użytecznościach bazowych).

W celu określenia spadku jakości życia u pacjentów z akromegalią, u których wystąpi cukrzyca, przeprowadzono systematyczne przeszukanie danych o użytecznościach (por. rozdz. 13.1.3), jednak nie odnaleziono danych o takim poziomie szczegółowości.

Odnaleziono natomiast 3 ogólne katalogi zawierające dane o spadkach użyteczności w przypadku wystąpienia szeregu chorób przewlekłych (Sullivan 2006 [9], Sullivan 2011 [24], Hvidberg 2013 [25]). Parametry spadku użyteczności związanego z wystąpieniem cukrzycy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Spadki użyteczności związane z wystąpieniem cukrzycy – ogólne katalogi użyteczności

Opracowanie	Populacja	Zmiana użyteczności w przypadku cukrzycy	SE
Sullivan 2006	USA	-0,0714	0,0048
Sullivan 2011	Wielka Brytania	-0,0351	0,0001
Hvidberg 2013	Dania	-0,032 ^a	0,009

a) Spadek dla cukrzycy typu 2

W opracowaniach Sullivan 2006i Hvidberg 2013 spadek użyteczności u pacjentów z cukrzycą jest bardzo zbliżony (odpowiednio 0,0351 i 0,0032), natomiast w opracowaniu Sullivan 2006 spadek użyteczności jest ponad 2 razy mniejszy niż w pozostałych opracowaniach. Ze względu na te rozbieżności w obliczeniach zdecydowano się wykorzystać w analizie podstawowej zmianę użyteczności z opracowania Sullivan 2011 tj. -0,0351. Spośród 2 spójnych wyników jest to mniejszy spadek użyteczności (a zatem implikuje większy negatywny wpływ na jakość życia pacjentów leczonych pasyreotydem), co uznać można za rozwiązanie konserwatywne. Jest to również mediana wszystkich odnalezionych parametrów. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu parametru z badania Sullivan 2006.

Dostępne informacje dotyczące metabolizmu glukozy u pacjentów leczonych pasyreotydem pozwalają przypuszczać, że zaburzenia kontroli glikemii związane z terapią mają charakter odwracalny [26–31]. Z tego powodu w analizie przyjęto, że spadek użyteczności związany z wystąpieniem powikłań z zakresu hiperglikemii uwzględniony jest wyłącznie w trakcie trwania terapii z zastosowaniem danego SSA.

W analizie wrażliwości zweryfikowano wyniki dla wariantu, w którym wystąpienie u pacjenta zaburzeń metabolizmu glukozy nie wiąże się z dodatkowym spadkiem użyteczności.

3.5. Standaryzowane współczynniki śmiertelności

W wielu badaniach epidemiologicznych wykazano, że śmiertelność pacjentów z akromegalią jest wyższa niż śmiertelność w populacji ogólnej. Zależność ta dotyczy w szczególności tych pacjentów, u których nie osiągnięto kontroli biochemicznej.

W ramach analizy uwzględniono różnice śmiertelności pomiędzy pacjentami, u których uzyskano kontrolę biochemiczną i pacjentami, u których akromegalia nie jest dostatecznie kontrolowana, przez zastosowanie w obliczeniach standaryzowanych współczynników śmiertelności (SMR, *standardized mortality ratio*). W ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono poprzedzoną przeglądem systematycznym metaanalizę współczynników SMR z podziałem na poziom kontroli biochemicznej (Holdaway 2008 [32]). Dane z tej metaanalizy uzupełniono danymi z nowszych opracowań odnalezionych w ramach systematycznie przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych. Wyniki uaktualnionych obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13). Szczegóły dotyczące przeszukania baz danych i przeprowadzonych metaanaliz zamieszczone zostały w aneksie (13.1.4).

Tabela 13.
Współczynniki SMR z podziałem na poziom kontroli biochemicznej akromegalii

Parametr	Poziom GH		Poziom IGF-1	
	>2,5 mcI/l	≤2,5 mcI/l	Przekroczona norma	W normie
SMR	1,91 [1,54; 2,37]	1,05 [0,87; 1,26]	2,12 [1,39; 3,23]	1,10 [0,87; 1,40]

W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeszukania odnaleziono 3 opracowania, w których raportowano współczynniki SMR lub parametry potrzebne do ich obliczenia opisujące śmiertelność w odniesieniu do kryterium pełnej kontroli biochemicznej, tj. wyrównania zarówno poziomu IGF-1, jak i poziomu GH, która to kontrola jest podstawowym efektem zdrowotnym rozważanym w analizie.

Dane z tych trzech opracowań oraz wynik przeprowadzonej w oparciu o nie metaanalizy zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
SMR – wyniki z podziałem na kontrolę i brak kontroli biochemicznej akromegalii

Badanie	SMR – brak kontroli akromegalii	SMR – kontrola biochemiczna
Wu 2010 [33]	2,38 [1,39; 3,81]	0,46 [0,01; 2,58]
Arosio 2012 [34]	1,93 [1,34; 2,70]	0,59 [0,37; 0,90]
Colao 2014 [35]	2,57 [1,92; 3,38]	1,25 [0,75; 1,95]
Metaanaliza	2,31 [1,89; 2,83]	0,83 [0,60; 1,15]

W analizie wykorzystano współczynnik SMR w populacji z aktywną akromegalią określony w oparciu o łączne kryterium kontroli akromegalii (tj. SMR=2,31). W analizie wrażliwości przeprowadzono natomiast obliczenia przy zastosowaniu parametru SMR=1,91 (najniższy z wyznaczonych współczynników SMR, odpowiadający podwyższonemu poziomowi GH).

Ze względu na fakt, że śmiertelność w grupie z kontrolowaną akromegalia nie jest istotnie statystycznie różna niż śmiertelność w populacji ogólnej, w obliczeniach przyjęto, że SMR dla pacjentów z kontrolowaną akromegalią wynosi 1 (tj. śmiertelność w tej grupie równa jest śmiertelności osób z populacji ogólnej).

3.6. Śmiertelność w populacji ogólnej

Prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej określone zostały w oparciu o tablice trwania życia dla roku 2015 opracowane przez GUS (najnowsze dostępne dane z tego zakresu).[36]

W obliczeniach uwzględniono zróżnicowanie parametrów śmiertelności ze względu na płeć pacjentów. Tabele śmiertelności zamieszczone zostały w pliku obliczeniowym.

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty interwencji

3.7.1.1. Pasyreotyd

Koszty jednostkowe pasyreotydu określono na podstawie informacji Zamawiającego. W analizie uwzględniony został instrument dzielenia ryzyka dla preparatu Signifor® zaproponowany przez Zamawiającego (por. rozdział 2.9).

Tabela 15.
Pasyreotyd – koszty jednostkowe opakowań [zł]

Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena zbytu	Cena hurtowa	Limit refundacji	Odpłatność pacjenta	Maksymalna cena dla świadczeniodawcy - RSS
██████████	██████	██████	██████	██████	██	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██	██████

Proponowana forma finansowania preparatu Signifor® ze środków publicznych dotyczy programu lekowego, co oznacza, że w przypadku objęcia go refundacją będzie on wydawany pacjentom bezpłatnie.

Dawkowanie pasyreotydu ustalone zostało spójnie z założeniami programu lekowego, a dla określenia struktury zużycia dawek pasyreotydu wykorzystano założenia autorów oryginalnego modelu, tj. przyjęto, że 65% pacjentów stosować będzie dawkę 40 mg/4 tygodnie i 35% pacjentów stosować będzie dawkę 60 mg/4 tygodnie (por. rozdz. 3.2).

W sytuacji, gdy rzeczywisty koszt płatnika za dawkę leku jest taki sam, niezależnie od wielkości tej dawki, niepewność związana z określeniem struktury zużycia poszczególnych opakowań nie ma znaczenia dla wyników analizy (w wariancie z RSS).

W analizie przyjmuje się, że zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lek podawany jest co 4 tygodnie, co przekłada się średnio na 13,04 podań w ciągu roku.

3.7.1.2. Oktreotyd i lanreotyd

Koszty jednostkowe preparatów oktreotydu i lanreotydu określono zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 27 czerwca 2017 roku oraz projektem Obwieszczenia z 18 sierpnia 2017 roku [6, 7]. W analizie uwzględniono wyłącznie opakowanie oktreotydu w dawce 30 mg i lanreotydu w dawce 120 mg.

Tabela 16.
Oktreotyd i lanreotyd – koszty jednostkowe opakowań [zł]

Substancja	Opakowanie	Cena detaliczna	Limit refundacji	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ
Oktreotyd	Sandostatin LAR 30 mg	6917,55	6917,55	4,57	6912,98
Lanreotyd	Somatuline Autogel	4770,46	4770,46	4,27	4766,19

W analizie przyjmuje się, że zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego leki podawane są co 4 tygodnie, co przekłada się średnio na 13,04 podań w ciągu roku.

Koszt średni preparatów z grupy SSA określony został w oparciu o powyższe parametry cenowe oraz strukturę zużycia SSA (preparaty Sandostatin LAR® i Somatuline® Autogel®) określoną w oparciu o najbardziej aktualne dane sprzedażowe zaczerpnięte z komunikatów DGL (za pośrednictwem serwisu Ikar Pro [11]). Zgodnie z danymi sprzedażowymi za okres maj 2017–kwiecień 2017 roku 44,0% zużycia SSA (w jednostkach DDD) przypada na oktreotyd, natomiast 56,0% - na lanreotyd. Średnie koszty czterotygodniowej terapii z zastosowaniem preparatów z grupy SSA wykorzystane w obliczeniach zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
SSA – koszt 4 tygodni terapii [zł]

Terapia	NFZ	NFZ + pacjent
SSA	6640,36	6644,76

3.7.2. Koszty podania leków i monitorowania terapii

W analizie uwzględnione zostały następujące kategorie kosztowe związane z realizacją świadczeń u pacjentów z akromegalią:

- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty podań leku.

Sposób wyznaczenia kosztów poszczególnych świadczeń opisany został szczegółowo w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [37].

Dodatkowo przyjmuje się, że wydanie pacjentowi leków w programie wymaga rozliczenia dodatkowego świadczenia, podczas gdy w ramach terapii poza programem lekowym preskrypcja leków realizowana jest w ramach wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem terapii. W analizie przyjmuje się, że podanie SSA nie wymaga ponoszenia dodatkowych kosztów (leki mogą być podany w ramach opieki POZ finansowanej z wykorzystaniem stawki kapitacyjnej).

Tabela 18.
Koszty podania leków i monitorowania terapii

Typ świadczenia	Wartość świadczenia	Uwagi
Kwalifikacja do programu lekowego	338,00 zł	Koszt ponoszony jednorazowo w ramieniu pasyreotydu
Monitorowanie terapii w programie lekowym	1754,00 zł	Koszt roczny
Monitorowanie terapii poza programem lekowym	512,83 zł	Koszt roczny
Porada ambulatoryjna związana z wykonaniem programu lekowego	108,16 zł	Koszt jednej wizyty Przyjmuje się, że każde podanie PAS wymaga rozliczenia tego świadczenia

Wszelkie koszty związane z podaniem leków i monitorowaniem terapii są takie same dla obu rozważanych perspektyw (płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów), ponieważ wskazane świadczenia są w całości finansowane przez NFZ.

3.7.3. Koszty terapii zdarzeń niepożądanych

Ze względu na zwiększone ryzyko hiperglikemii i cukrzycy w grupie pacjentów stosujących pasyreotyd w analizie zdecydowano się na uwzględnienie kosztów związanych z tym zdarzeniem niepożądanym. Kwestia oceny kosztów związanych z wyrównaniem glikemii jest złożona, ponieważ cukrzyca może być traktowana zarówno jako zdarzenia niepożądane terapii analogami somatostatyny, jak i powikłanie wynikające z braku kontroli akromegalii.

By zminimalizować ryzyko podwójnego naliczania kosztów terapii cukrzycy, w analizie zdecydowano się pominąć cukrzycę rozumianą jako powikłanie akromegalii (w szczególności – konsekwencję braku kontroli akromegalii, por. rozdz. 3.7.4), natomiast uwzględnić cukrzycę rozumianą jako zdarzenie niepożądane leczenia analogami somatostatyny.

Opisane rozwiązanie ma charakter konserwatywny, ponieważ pomijając wpływ uzyskania kontroli akromegalii na redukcję ryzyka cukrzycy zmniejsza się korzyści ekonomiczne wynikające z zastosowania pasyreotydu.

W analizie wykorzystano dane z opracowania Śliwczyński 2017 [38]. W opracowaniu zestawione zostały koszty terapii cukrzycy w poszczególnych województwach w Polsce w latach 2008–2013. Ze względu na relatywnie niewielkie różnice w kosztach prowadzenia terapii w poszczególnych regionach kraju (<10% różnica wyniku pomiędzy województwami z najniższym i najwyższym rocznym kosztem terapii), w obliczeniach oparto się na średnich arytmetycznych kosztów terapii cukrzycy w kolejnych latach.

Tabela 19.
Koszty terapii przeciwcukrzycowej – Śliwczyński 2017 [38]

Województwo	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Podlaskie	530	582	612	760	677	693
Lubuskie	611	640	684	815	645	689
Śląskie	530	575	598	764	659	687
Podkarpackie	521	561	583	731	635	682
Małopolskie	510	556	586	724	635	675
Mazowieckie	489	548	595	734	657	669
Łódzkie	490	557	587	732	620	665
Kujawsko-pomorskie	517	571	623	759	608	655
Świętokrzyskie	486	535	539	686	609	655
Wielkopolskie	526	546	587	753	601	650
Lubelskie	491	523	563	700	579	622
Pomorskie	525	558	581	709	579	621
Opolskie	525	558	600	706	579	617
Zachodniopomorskie	489	535	569	710	574	613
Warmińsko-mazurskie	451	518	560	688	566	599
Dolnośląskie	476	490	526	673	542	577
Średnia	510	553	587	728	610	648

Koszt leczenia przeciwcukrzycowego w modelu obliczono na podstawie kosztu dla roku 2013, powiększając go odpowiednio z wykorzystaniem średniorocznego przyrostu tego kosztu wyznaczonego na podstawie danych z pracy Śliwczyński 2017 dla okresu 2008–2013.

Tabela 20.
Koszt cukrzycy w modelu

Parametr	Wartość	Założenia
Średni koszt roczny terapii cukrzycy – 2013	648,06 zł	Obliczenia w oparciu o opracowanie Śliwczyński 2017 40]
Roczny przyrost kosztu w okresie 2008–2013	4,89%	
Średni koszt roczny terapii cukrzycy w modelu	784,43zł	-

W opracowaniu Śliwczyński 2017 nie wprowadzono rozróżnienia na koszty z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, dlatego w analizie przyjęto, że oceniony koszt jest identyczny w perspektywie płatnika publicznego i w poszerzonej perspektywie płatnika publicznego i pacjenta.

W analizie przyjmuje się, że koszty leczenia cukrzycy rozumianej jako zdarzenie niepożądane terapii analogiem somatostatyny są naliczane przez cały czas trwania terapii danym lekiem, natomiast po zaprzestaniu tej terapii – nie są już uwzględniane. Dostępne informacje dotyczące metabolizmu glukozy u pacjentów leczonych pasyreotydem pozwalają przypuszczać, że zaburzenia kontroli glikemii związane z terapią mają charakter odwracalny [26–31].

Pozostałe zdarzenia niepożądane terapii pasyreotydem nie wyróżniały jej spośród innych terapii akromegalii, z tego powodu w analizie nie uwzględniono kosztów związanych z innymi powikłaniami.

3.7.4. Koszty powikłań akromegalii

W celu odnalezienia danych dotyczących powikłań akromegalii, ich częstości występowania wykorzystano raport dotyczący wpływu kontroli akromegalii na występowanie i progresję jej powikłań dostarczony przez Zamawiającego [10]. W raporcie tym przeprowadzono systematyczne przeszukanie dostępnych źródeł danych. Wykorzystane w nim strategie przeszukania zestawione zostały w aneksie (rozdział 13.3).

W ramach analizy ekonomicznej zweryfikowano wszystkie pozycje z bibliografii raportu pod kątem informacji o częstości występowania powikłań w przypadku kontrolowanej i niekontrolowanej akromegalii i stworzono ich listę. Tabela z uzyskanymi danymi została zamieszczona w aneksie.

Należy zwrócić uwagę, że kryteria kontroli akromegalii przyjmowane w poszczególnych publikacjach znacznie różniły się między sobą. Pomimo tego zdecydowano się na kompilację poszczególnych badań. Decyzja ta uwarunkowana jest przekonaniem, że niezależnie od konkretnych kryteriów kontroli akromegalii, podstawowa zależność, jaka wynika z dostępnych danych, to fakt, że brak kontroli akromegalii (dowolnie definiowany) wpływa na zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań choroby. Właśnie w takim ogólnym kontekście powinny być odczytywane dane dotyczące powikłań w niniejszej analizie. Szczegółowa ocena ryzyka konkretnych powikłań w przypadku niespełnienia poszczególnych kryteriów kontroli akromegalii jest zadaniem niezwykle trudnym i ze względu na heterogeniczność

dostępnych danych i nieusuwalną heterogeniczność samej populacji pacjentów z akromegalią – zadanie to przekracza znacząco zakres niniejszego opracowania.

Ogólny poziom oceny obciążenia powikłaniami przy kontrolowanej/niekontrolowanej akromegalii warunkowany jest nie tylko wątpliwościami dotyczącymi samego pojęcia „kontroli”. Trudno w sposób jednoznaczny określić odsetki występowania poszczególnych powikłań, zależą one bowiem nie tylko od aktualnego poziomu wyrównania akromegalii, ale również od całej historii choroby i wieku pacjenta. Dostępne badania epidemiologiczne – z różnymi kryteriami kontroli akromegalii, ale też – z różnymi populacjami i definicjami (lub brakiem jasnych definicji) poszczególnych powikłań pozwalają wyłącznie na uproszczoną ocenę częstości występowania powikłań w zależności od kontroli akromegalii. Jednocześnie wydaje się, że w ramach przeprowadzanej oceny taka właśnie uproszczona analiza jest wystarczająca. Implementowane w obliczeniach koszty powikłań są relatywnie niskie, co oznacza, że wpływ oceny częstości powikłań jest niewielki i jednocześnie, że przyjęte w tym zakresie założenia można uznać za konserwatywne.

Na podstawie danych z analizowanych badań epidemiologicznych określona została częstość występowania 19 różnych powikłań/grup powikłań (Tabela 21).

Tabela 21.
Powikłania akromegalii – częstość poszczególnych powikłań – dane z badań

Powikłanie	Kontrolowana akromegalia		Niekontrolowana akromegalia		Wartość p
	N	Odsetek	N	Odsetek	
Nadciśnienie	573	32,8%	560	40,9%	<0,01
Cukrzyca	529	10,6%	474	16,9%	<0,01
Zespół bezdechu śródseennego	217	19,1%	201	37,0%	<0,01
Nowotwory	184	10,3%	114	13,9%	0,319
Powikłania kardiologiczne ogółem ^a	181	24,1%	134	36,9%	0,014
Hiperlipidemia	114	18,4%	121	17,3%	0,829
Choroba niedokrwienności serca	111	19,3%	65	20,4%	0,864
Niedoczynność przysadki	104	26,9%	151	16,6%	0,045
Problemy układu nerwowego	91	15,2%	43	11,7%	0,184
Przerost lewej komory	60	25%	54	35,2%	0,236
Powikłania stawowe	56	28,6%	77	36,4%	0,346
Złamania kręgow	55	28,7%	55	58,2%	<0,01
Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory	26	31,3%	16	38,5%	0,237
Deformacje kręgosłupa	21	33,3%	15	80,0%	<0,01
Hipogonadotropizm	21	14,3%	20	25,0%	0,216
Zespół cieśni nadgarstka	20	5,0%	20	30,0%	0,041
Kamica żółciowa	20	5,0%	20	30,0%	0,147

Powikłanie	Kontrolowana akromegalia		Niekontrolowana akromegalia		Wartość p
	N	Odsetek	N	Odsetek	
Depresja	20	30,0%	20	15,0%	0,162
Kardiomiopatia przerostowa	15	50,0%	15	60,0%	0,582
Nieprawidłowości w badaniu EKG	14	83,3%	14	78,6%	0,337

a) Dowlone z poniższych: choroba niedokrwienna serca, przerost lewej komory, zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory, kardiomiopatia przerostowa, nieprawidłowości w badaniu EKG

5 powikłań o charakterze kardiologicznym, tj. choroby niedokrwienne serca, przerostu lewej komory, zaburzeń funkcji lewej komory, kardiomiopatii przerostowa i zaburzeń w badaniu EKG, zdecydowano się analizować łącznie, co pozwoliło na agregację wyników większej ilości badań i jednocześnie wykluczyło wpływ wielokrotnego naliczania wspólnych kosztów dla zbliżonych powikłań.

W przypadku 5 kolejnych powikłań: deformacje kręgosłupa, hipogonadotropizm, zespół cieśni nadgarstka, kamica żółciowa, depresja, próby pacjentów nie przekraczały 40 osób (po ok. 20 osób dla grupy z kontrolowaną akromegalią i z niekontrolowaną akromegalią), co znacznie ograniczało wiarygodność wnioskowania i w związku z tym odstąpiono od uwzględniania tych powikłań w analizie. Należy zwrócić uwagę, że dla dwóch ze wskazanych powikłań: deformacji kręgosłupa i zespołu cieśni nadgarstka wykazano istnienie statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami z kontrolowaną i niekontrolowaną akromegalią (powikłania występują częściej u pacjentów z niekontrolowaną chorobą) i pominięcie kosztów dla tych powikłań jest rozwiązaniem konserwatywnym.

W analizie nie uwzględniono ponadto nowotworów, problemów układu nerwowego, powikłań stawowych i złamania kręgow ze względu na bardzo ogólny charakter wskazanych schorzeń – zakres realnych obciążeń wynikających ze wskazanych grup jednostek chorobowych jest wyjątkowo szeroki i trudno byłoby określić w sposób akceptowalnie wiarygodny koszty dla poszczególnych wskazań. W tej grupie powikłań tylko częstość występowania złamań kręgow różniła się w populacjach pacjentów z kontrolowaną i niekontrolowaną akromegalią (złamania występowały częściej u chorych z niekontrolowaną akromegalią, a więc pominięcie tego czynnika ma charakter konserwatywny).

W analizie zrezygnowano ponadto z uwzględniania kosztów hiperlipidemii i nadciśnienia, ponieważ powikłania te najczęściej współwystępują z powikłaniami kardiologicznymi, a zatem uwzględnienie ich prowadziłoby do podwójnego naliczania kosztów. Hiperlipidemia występowała z niemal jednakową częstością w populacji pacjentów z kontrolowaną i niekontrolowaną akromegalią, natomiast nadciśnienie – zdecydowanie częściej u pacjentów z aktywną chorobą (a więc pominięcie kosztów nadciśnienia jest rozwiązaniem konserwatywnym). Jednocześnie zwraca uwagę fakt, że częstość nadciśnienia i powikłań kardiologicznych jest w obu ocenianych grupach pacjentów bardzo podobna, co – w kontekście współzależności tych powikłań - wyraźnie wskazuje na zasadność rezygnacji z naliczania dodatkowych kosztów dla tego powikłania.

W opracowaniu nie uwzględniono ponadto kosztów leczenia niedoczynności przysadki, ponieważ jest to powikłanie, które w przypadku osób z akromegalią występuje przede wszystkim jako konsekwencja

radioterapii, a więc nie powinno być uwzględniane w strukturze modelu w podstawowym podziale na pacjentów kontrolowanych i nieuzyskujących kontroli biochemicznej. W rzeczywistości niedoczynność przysadki można interpretować bardziej jako zdarzenie niepożądane terapii akromegalii niż jako powikłanie samej choroby.

W obliczeniach zdecydowano się ponadto na pominięcie cukrzycy jako powikłania akromegalii pomimo istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania cukrzycy u pacjentów z kontrolowaną i niekontrolowaną aktywnością choroby i pomimo tego, że dane dotyczące występowania cukrzycy oparte były o wyniki dużych grup pacjentów. Cukrzyca została w analizie uwzględniona jako zdarzenie niepożądane leczenia analogami somatostatyny (w szczególności – zdarzenie niepożądane występujące częściej u pacjentów leczonych pasyreotydem). Pominięcie cukrzycy w analizie powikłań związanych z kontrolą akromegalii pozwala uniknąć podwójnego naliczania kosztów tej samej choroby u części pacjentów, jest to ponadto rozwiązanie konserwatywne (mniejsza różnica w kosztach terapii powikłań pomiędzy pacjentami z kontrolowaną i niekontrolowaną akromegalia).

Finalnie w analizie zdecydowano się uwzględnić tylko następujące powikłania:

- zespół bezdechu śródsewnego,
- powikłania o charakterze kardiologicznym ogółem.

3.7.4.1. Powikłania kardiologiczne

W analizie przyjęto, że dla kosztu powikłań kardiologicznych uwzględniony zostanie koszt choroby niedokrwiennej serca. W odnalezionych badaniach to właśnie pacjenci z chorobą niedokrwienią serca stanowili większość pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi.

Odnaleziono tylko 1 opracowanie dotyczące analizy rzeczywistych kosztów choroby niedokrwiennej serca w warunkach polskich: Jaworski 2012 [39]. Dane o bezpośrednich kosztach związanych z leczeniem choroby niedokrwiennej serca z tego badania zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 22).

Koszty z publikacji Jaworski 2012 wyrażone w euro zostały przeliczone na koszty w polskich złotych przy wykorzystaniu kursu, jaki podany został bezpośrednio w publikacji. Uzyskane wyniki przełożone zostały następnie na koszty w roku 2016 przy wykorzystaniu współczynnika inflacji (GUS [40]).

W opracowaniu nie wyróżniono perspektywy dla ocenianych kosztów, dlatego w obliczeniach przyjęto, że koszty świadczeń są identyczne w obu rozważanych perspektywach (NFZ i NFZ + pacjent). W sytuacji, gdy większość kosztów ponoszonych w przypadku niedokrwiennej choroby serca stanowią świadczenia szpitalne (w całości finansowane przez NFZ), takie uproszczenie wydaje się być uzasadnione.

Tabela 22.
Koszty powikłań akromegalii – choroba niedokrwienna serca – koszty roczne

	Koszt w roku 2005	Koszt w roku 2005	Koszty w roku 2017 ^a (indeks 123,1)
Całkowite koszty bezpośrednie	1079,09 €	4343,77 zł	5 347,18 zł
Leki	278,54 €	1121,23 zł	1 380,23 zł
Konsultacje medyczne	55,66 €	224,05 zł	275,81 zł
Badania laboratoryjne	17,18 €	69,16 zł	85,14 zł
Procedury diagnostyczne	136,65 €	550,07 zł	677,14 zł
Leczenie inwazyjne	263,45 €	1060,49 zł	1 305,46 zł
Hospitalizacje	305,15 €	1228,35 zł	1 512,10 zł
Pomoc doraźna	23,46 €	94,44 zł	116,26 zł

a) Przeskalowanie do roku 2016, najbardziej aktualne dostępne dane

3.7.4.2. Obturacyjny bezdech senny

Nie odnaleziono analiz dotyczących kosztów lub sposobów prowadzenia terapii pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym. W związku z tym w analizie koszt prowadzenia takiego leczenia został obliczony niezależnie.

Terapia bezdechu sennego rozpoczyna się zwykle od działań mających na celu właściwą higienę snu i odpowiedni tryb życia (zaprzestanie palenia tytoniu, obniżenie masy ciała u pacjentów z nadwagą). Metodą z wyboru stosowaną u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym jest zastosowanie pompy podającej powietrze do dróg oddechowych, podłączonej do specjalnej maski (CPAP, *Continuous Positive Airway Pressure*). [41, 42]

Maski CPAP są refundowane przez NFZ do limitu 2100 zł na poziomie 90%, przy czym wymiana maski współfinansowanej przez NFZ przysługuje pacjentowi raz na 5 lat. [43] W analizie przyjęto, że koszt leczenia obturacyjnego bezdechu sennego ogranicza się do kosztów maski CPAP. Średni koszt roczny określono przy założeniu, że aparat wymieniany jest co 5 lat i że jego cena nie przekracza wysokości limitu refundacji.

Tabela 23.
Leczenie obturacyjnego bezdechu sennego – świadczenia NFZ

Wyrób medyczny	Limit finansowania	Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych	Okres użytkowania	Limit cen napraw
Aparat z maską do leczenia obturacyjnego bezdechu sennego (obejmujący aparat, maskę twarzową lub nosową oraz sprężarkę)	2100 zł	10% dorośli	Raz na 5 lat	0 zł

Tabela 24.
Koszty powikłań akromegalii – obturacyjny bezdech senny - koszty roczne

	NFZ	NFZ + pacjent
Koszt roczny	378 zł	420 zł

3.7.4.3. Podsumowanie

Zestawienie oszacowanych kosztów związanych z terapią akromegalii przedstawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Koszty leczenia chorób współistniejących akromegalii [zł]

Powikłanie	Koszt roczny na pacjenta z danym powikłaniem		Odsetek pacjentów z danym powikłaniem		Średni roczny koszt na pacjenta (ogółem)			
					Brak kontroli akromegalii		Kontrola akromegalii	
	NFZ	NFZ + pacjent	Brak kontroli akromegalii	Kontrola akromegalii	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Choroba niedokrwienna serca	5347,18	5347,18	36,9%	24,1%	1972,31	1972,31	1288,46	1288,46
Obturacyjny bezdech senny	378,00	420,00	37,0%	19,1%	139,86	155,42	72,20	80,17
Razem	-	-	-	-	2112,19	2 127,73	1360,62	1 368,64

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

Oceny opłacalności pasyreotydu w ramach analizy CUA dokonano z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa stworzonego z wykorzystaniem pakietu MS Excel przez firmę IMS.

Struktura modelu została zaprojektowana zgodnie z metodyką wykorzystaną w innych modelach dla analiz ekonomicznych opracowanych dla terapii stosowanych w akromegalii. W celu uwzględnienia warunków polskich przeprowadzono adaptację modelu w zakresie danych kosztowych, komparatorów, uzupełniono też dane dotyczące częstości powikłań.

4.1. Założenia

Metodyka

- Przebieg akromegalii modelowany jest z wykorzystaniem zmodyfikowanego kohortowego modelu Markowa (model Markowa ze zmiennym prawdopodobieństwem zgonu), w którym długość cyklu wynosi 6 miesięcy.
- Horyzont analizy wynosi w obliczeniach 30 lat (założenie autorów oryginalnego modelu) i odzwierciedla wieloletnie wyniki kliniczne pacjentów.
- Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z akromegalią, którzy nie odpowiadają na aktualnie refundowane analogi somatostatyny, zgodnie z kryteriami w proponowanym programie lekowym.
- Dawkowanie pasyreotydu ustalone zostało spójnie z założeniami programu lekowego, a dla określenia struktury zużycia dawek pasyreotydu wykorzystano założenia autorów modelu, tj. przyjęto, że 65% pacjentów stosować będzie dawkę 40 mg/4 tygodnie i 35% pacjentów stosować będzie dawkę 60 mg/4 tygodnie. Założenie to można ocenić jako konserwatywne w zestawieniu z zapisami programu lekowego, które umożliwiają dostosowanie dawek pasyreotydu na poziomie 20 mg/4 tygodnie, a także w zestawieniu z danymi z badania PAOLA. W badaniu PAOLA w grupie stosującej pasyreotyd w dawce 40 mg odpowiedź uzyskiwało 25% mniej pacjentów niż przy dawce 60 mg, co po uwzględnieniu możliwości dostosowania dawki mogłoby się przełożyć na strukturę zużycia 75% pacjentów na dawce 40 mg/4 tyg. i 25% pacjentów na dawce 60 mg/4 tyg. Odpowiedź na leczenie zgodnie z definicją w programie lekowym uzyskuje zbliżony odsetek pacjentów stosujących obie podstawowe dawki pasyreotydu (65-68%). Ze względu na fakt, że przy uwzględnieniu propozycji RSS koszty terapii są identyczne niezależnie od stosowanej przez pacjenta dawki, niepewność dotycząca faktycznej struktury zużycia PAS ma marginalne znaczenie dla wyników.
- W przypadku niez uzyskania odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu pasyreotydu uwzględniono przejście pacjentów na kolejną linię leczenia – analog somatostatyny pierwszej generacji.
- Przyjęto zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, że próg opłacalności wynosi 130 002 zł.

Charakterystyka populacji

- Wiek i strukturę płci populacji określono zgodnie z charakterystyką populacji w badaniu PAOLA.

Przebieg terapii z uwzględnieniem stosowanego leczenia

- Pacjenci włączani do modelu znajdują się w stanie niekontrolowanej akromegalii (brak kontroli biochemicznej).
- Pacjenci poddawani są terapii I linii (I linia w modelu) przez 1 cykl modelu (6 miesięcy), następnie oceniana jest skuteczność zastosowanej interwencji:
 - W przypadku uzyskania odpowiedzi pacjenci pozostają na stałe w terapii I linii modelu (do zgonu lub do końca horyzontu analizy),
 - W przypadku nieuzyskania odpowiedzi pacjenci przechodzą do II linii leczenia w modelu – w ramieniu pasyreotydu - lub kontynuują dotychczasową terapię – w ramieniu komparatora. W przypadku pacjentów, u których pasyreotyd zastosowany jako I linia leczenia w modelu nie pozwolił na uzyskanie odpowiedzi, w II linii modelu stosowany jest analog somatostatynowy pierwszej generacji.

Efektywność i bezpieczeństwo

- Dane o efektywności ocenianych interwencji uzyskano z danych szczegółowych z badania PAOLA, założenia dotyczące efektywności terapii opisane zostały w rozdziale 3.2.

Użyteczności

- Dla pacjentów z kontrolowaną/niekontrolowaną akromegalią wykorzystano dane o użytecznościach z badania PAOLA.
- Dla uwzględnienia głównego zdarzenia niepożądanego dla rozważanych interwencji; tj. cukrzycy, w przypadku pacjentów leczonych pasyreotydem i analogami somatostatynowymi uwzględniono dane z raportu Sullivan 2006.

Koszty

- Uwzględniono koszty ponoszone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz NFZ i pacjenta.
- Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania terapii oraz koszty leczenia powikłań akromegalii. Koszty jednostkowe pasyreotydu uzyskano od Producenta. W analizie uwzględniono proponowany instrument dzielenia ryzyka dla preparatu Signifor®. Koszty jednostkowe pozostałych preparatów, tj. oktroteotydu i lanreotydu, określono w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [6, 7] i zagregowano w średnim koszcie SSA w oparciu o dane o strukturze zużycia SSA z serwisu Ikar Pro [11]. Koszty jednostkowe świadczeń określono zgodnie z aktualnymi Zarządzeniem Prezesa NFZ [13], zgodnie z ustaleniami z analizy wpływu na system ochrony zdrowia [37].

4.2. Zasada działania

Model symulacyjny zbudowany na potrzeby niniejszej analizy jest kohortowym modelem Markowa o długości cyklu wynoszącej 6 miesięcy. Model został dodatkowo skorygowany o zmienne w czasie (zależne od wieku pacjenta) prawdopodobieństwo zgonu.

W modelu wyodrębniono 7 stanów, w których w trakcie trwania symulacji znaleźć się może odpowiednia część symulowanej kohorty pacjentów:

1. „Leczenie pierwszej linii – inicjacja leczenia” – stan, w którym znajdują się pacjenci na początku symulacji (poddawani terapii I linii), w tym stanie pacjenci nie osiągają kontroli biochemicznej.
2. „Leczenie pierwszej linii – kontrola biochemiczna” – stan, w którym znajdują się pacjenci, u których leczenie pierwszej linii pozwoliło na uzyskanie kontroli biochemicznej, w tym stanie pacjenci przebywają do końca życia – lub do zakończenia symulacji.
3. „Leczenie pierwszej linii – brak kontroli biochemicznej” – stan, w którym znajdują się pacjenci, u których leczenie pierwszej linii nie pozwoliło na uzyskanie kontroli biochemicznej i którzy pomimo to kontynuują dotychczasowe leczenie. W ramieniu pasyreotydu dotyczy to osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami programu lekowego), nie osiągnęły jednak kontroli biochemicznej. W ramieniu SSA wszyscy pacjenci, którzy nie uzyskali kontroli biochemicznej, kontynuują terapię w tym stanie modelu.
4. „Leczenie drugiej linii – inicjacja leczenia” – stan, w którym znajdują się pacjenci, u których rozpoczynane jest leczenie SSA w podgrupie osób, których leczenie pasyreotydem w pierwszej linii nie pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi, pacjenci w tym stanie nie osiągają kontroli biochemicznej.
5. „Leczenie drugiej linii – kontrola biochemiczna” – stan, w którym znajdują się pacjenci, u których leczenie drugiej linii pozwoliło na osiągnięcie kontroli biochemicznej, pacjenci pozostają w tym stanie do zgonu lub do końca symulacji.
6. „Leczenie drugiej linii – brak kontroli biochemicznej” – stan, w którym znajdują się pacjenci, u których leczenie drugiej linii nie pozwoliło na osiągnięcie kontroli akromegalii, pacjenci w tym stanie pozostają do zgonu lub do końca symulacji.
7. Zgon.

Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie dla każdej z uwzględnianych terapii określone zostało zgodnie z danymi o efektywności klinicznej tych terapii. Odpowiedź na leczenie i spełnienie warunków kontroli biochemicznej sprawdzane są w jednym momencie (po pierwszym cyklu tj. po 6 miesiącach terapii), w kolejnych cyklach natomiast pacjenci pozostają na trwałe w stanie uzyskanego poziomu kontroli lub jej braku lub też wdrażane jest u nich inne leczenie. Założenie zachowania odpowiedzi na leczenie oparte zostało na wynikach analizy klinicznej w zakresie oceny fazy przedłużonej badania PAOLA [4].

Należy zwrócić uwagę, że w modelowaniu uwzględnia się wystąpienie odpowiedzi na leczenie (w rozumieniu kryteriów programu lekowego) bez równoczesnej kontroli akromegalii u pacjentów leczonych pasyreotydem, nie wyróżnia się natomiast takiego wyniku leczenia w przypadku pacjentów

leczonych SSA. Wynika to z faktu, że uzyskanie odpowiedzi na PAS (nawet bez osiągnięcia kontroli akromegalii) implikuje kontynuację leczenia w programie (co wiąże się z naliczaniem kosztów PAS oraz świadczeń w programie oraz z uwzględnieniem podwyższonego ryzyka cukrzycy); natomiast w przypadku pacjentów leczonych SSA postępowanie terapeutyczne i jego konsekwencje nie różnią się pomiędzy pacjentami uzyskującymi częściową odpowiedź na leczenie (bez kontroli akromegalii) i tymi, którzy nie spełniają kryteriów określonych w programie.

Prawdopodobieństwa przejść do stanu zgon określane są na podstawie wieku pacjenta i korygowane o SMR odpowiedni dla stanu odpowiedzi na leczenie.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto opcje, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 26).

Tabela 26.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Cover	Strona tytułowa.
Introduction	Podstawowe informacje na temat modelu.
Model Structure	Prezentacja graficzna struktury modelu markowa zaimplementowanego w analizie.
Executive Summary	Arkusz umożliwiający zmianę domyślnych wartości ogólnych parametrów modelu, w arkuszu zaprezentowane są również wyniki analizy deterministycznej
Inputs	Arkusz zawierający zestawienie parametrów w modelu.
Micro Costing	Zestawienie parametrów kosztowych (w tym kosztów jednostkowych) dla obliczeń w modelu.
Results	Zestawienie podstawowych wyników modelu.
OWSA	Arkusz wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości (wyniki inkrementalne dla poszczególnych parametrów)
Tornado	Wykres tornado dla jednokierunkowej analizy wrażliwości.
PSA	Symulacje przeprowadzane w ramach analizy probabilistycznej.
CE plot	Wykres na płaszczyźnie opłacalności dla analizy probabilistycznej
CE Plot PL	Wykres na płaszczyźnie opłacalności dla analizy probabilistycznej w modelu adaptowanym do warunków polskich
CEAC	Wykres krzywej opłacalności (analiza probabilistyczna)
CEAC PL	Wykres krzywej opłacalności (analiza probabilistyczna) w modelu adaptowanym do warunków polskich
Data Summary	Podsumowanie danych wykorzystanych w modelu.

Arkusz	Charakterystyka
Intervention	Arkusze zawierające macierze przejścia dla analizowanych interwencji oraz macierze rozkładu kohorty pomiędzy poszczególne stany dla ocenianych interwencji
Comparator	
Control	Arkusz techniczny do obsługi wyboru opcji modelu.
Life Tables	Arkusz zawierający tablice przeżycia

W modelu przygotowane zostały predefiniowane zakresy/opcje dla wszystkich głównych parametrów, które mogą być modyfikowane przez użytkownika. Parametry w obrębie predefiniowanych zakresów można modyfikować bezpośrednio na arkuszu *Executive summary*. Użytkownik może ponadto modyfikować poszczególne parametry w wybranym przez siebie zakresie na arkuszu *Inputs* wpisując własne wartości dowolnych parametrów w pola *Custom*. Zmiany w arkuszach wynikowych oraz w arkuszach obliczeniowych mogą skutkować niepoprawnym działaniem modelu, a w rezultacie prowadzić do błędnych wniosków dotyczących opłacalności stosowania ocenianych leków.

5. WYNIKI

5.1. Analiza podstawowa

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Liczba lat życia w modelu oszacowana została na 16,20 LY w ramieniu PAS i 15,93 LY w ramieniu SSA, co przekłada się na różnicę 0,27 LY w przyjętym horyzoncie analizy.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ze względu na fakt, że terapia PAS może być realizowana z wykorzystaniem różnych dawek leku, a rozważane ceny za poszczególne opakowania nie są w tym przypadku proporcjonalne do wielkości dawek w tych opakowaniach, w analizie nie wyznaczano cen progowych dla poszczególnych opakowań, lecz wyznaczono „koszt progowy” za 4-tygodniową terapię (co odpowiadać powinno 1 opakowaniu leku we właściwej dla pacjenta dawce).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 27, Tabela 28, Tabela 29). Koszty interwencji stosowanych w I linii w modelu (PAS, SSA wyróżnione są w kategorii „I linia modelu”). Koszty farmakoterapii w obrębie drugiej linii leczenia w modelu (tj. koszt SSA stosowanego po niepowodzeniu PAS) zestawione zostały w kategorii „II linia w modelu”. W kategorii „Pozostałe koszty” ujęto natomiast koszty powikłań akromegalii, koszty terapii działań niepożądanych analizowanych terapii i koszty monitorowania leczenia.

Tabela 27.
Wyniki kliniczne [lata]

Wynik	PAS	SSA	PAS vs SSA
QALY			
LY	16,20	15,93	0,27

Tabela 28.
Wyniki ekonomiczne

Wynik	Wyniki z RSS			Wyniki bez RSS		
	PAS	SSA	PAS vs SSA	PAS	SSA	PAS vs SSA
Perspektywa płatnika publicznego [zł]						
I linia		1 194 798			1 194 798	
II linia		0			0	
Pozostałe koszty	62 529	37 028	25 502	62 529	37 028	25 502
RAZEM		1 231 826			1 231 826	
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]						
I linia		1 195 591			1 195 591	
II linia		0			0	
Pozostałe koszty	62 728	37 242	25 486	62 728	37 242	25 486
RAZEM		1 232 833			1 232 833	

Tabela 29.
Współczynnik ICUR, ICER i ceny progowe

Wynik	PAS vs SSA	
	Wyniki z RSS	Wyniki bez RSS
Perspektywa płatnika publicznego [zł]		
ICUR		
ICER		
Cena progowa hurtowa – za terapię 4-tygodniową PAS		

Wynik	PAS vs SSA	
	Wyniki z RSS	Wyniki bez RSS
Progowa cena zbytu netto – za terapię 4-tygodniową PAS		
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]		
ICUR		
ICER		
Cena progowa hurtowa – za terapię 4-tygodniową PAS		
Progowa cena zbytu netto – za terapię 4-tygodniową PAS		

5.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 1, Wykres 2, Wykres 3, Wykres 4).



Wyniki analizy PSA są każdorazowo losowane, dlatego przy powtarzaniu poszczególnych symulacji uzyskane wyniki mogą się nieznacznie różnić pomiędzy sobą.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

5.3.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W tabelach poniżej zestawione zostały scenariusze analizy wrażliwości dla przeprowadzonych w analizie ekonomicznej obliczeń. Dodatkowo, w arkuszu obliczeniowym przeprowadzić można analizę wrażliwości dla wyników inkrementalnych CUA dla wszystkich parametrów użytych w obliczeniach.

Tabela 30.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	discount_cost, discount_benefi	Wytyczne AOTMiT
2a		2 lata		2 lata to okres decyzji refundacyjnej, 50 lat przeżywa mniej niż 3% pacjentów w modelu, można więc interpretować ten horyzont jako dożywni
2b	Horyzont czasowy (30 lat)	50 lat	Maximum treatment length	
3a		GH		
3b	Kryterium odpowiedzi na leczenie (kontrola biochemiczna)	IGF-1	Measure of response – 1st or 2nd gen SSA, Mortality Benefit - SMR pasireotide i SMR SSA	Alternatywne definicje odpowiedzi na leczenie
4a		100% PAS 40, 0% PAS 60		
4b	Struktura zużywanych dawek leków (65% - PAS 40, 35% - PAS 60)	0% PAS 40, 100% PAS 60	inuse_pasDoseEscal	Skrajne warianty struktury zużytych dawek PAS
5	Ocena współczynnik ka SMR dla kryterium kontroli biochemicznej	SMR jak dla kontroli GH	SMR Pasireotide, SMR SSA	Alternatywne założenie dla oceny SMR
6a		Kontrola: PAS 40: 7%, PAS 60: 10% Odpowiedź: PAS 40: 56%, PAS 60: 53%		
6b	Efektywność PAS (Kontrola biochemiczna: PAS 40: 15,4%; PAS 60: 20%; odpowiedź: PAS 40: 68%, PAS 60: 65%)	Kontrola: PAS 40: 24%, PAS 60: 30%; Odpowiedź: PAS 40: 79%, PAS 60: 76%	inuse_prob_bio_pas40ac, inuse_prob_bio_pas60ac, inuse_prob_partia bio_pas 40ac, inuse_prob_partia bio_pas 60ac	Końce przedziałów ufności dla parametrów skuteczności

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
7a		Kontrolowana akromegalia: █████, niekontrolowana akromegalia: █████	inuse_utility_Bioresponse, inuse_utility_Biononresponse	Wartości podstawowe - różnica pomiędzy wynikami badania Dantas 2013 i wartościami podstawowymi
7b	Użyteczność stanów zdrowia w akromegalii (kontrolowana akromegalia: █████; niekontrolowana akromegalia: █████)	Kontrolowana akromegalia: 0,845, niekontrolowana akromegalia: 0,708		Wartości przeliczone z badania Dantas 2013 [21]
7c		Użyteczność w stanie niekontrolowanej akromegalii u pacjentów w ramieniu SSA: █████	-	Zróznicowanie użyteczności stanu zdrowia „brak kontroli akromegalii” pomiędzy PAS i SSA
8a	Spadek użyteczności związany z hiperglikemią – Sullivan 2006	Dana z badania Sullivan 2011	inuse_utility_DM	Skrajne warianty dotyczą spadku użyteczności przy hiperglikemii
8b		Bez uwzględniania spadku użyteczności dla hiperglikemii	Diabetol disutility	
9	Pacjenci uzyskujący częściową odpowiedź kontynuują leczenie	Pacjenci uzyskujący częściową odpowiedź na leczenie nie kontynuują leczenia w programie	inuse_prob_partia bio_pas 40ac, inuse_prob_partia bio_pas 60ac	Obliczenia w wariancie, w którym terapię PAS kontynuują tylko pacjenci uzyskujący pełną kontrolę biochemiczną.
10	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych = prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych = prawdopodobieństwo rozpoczęcia leczenia przeciwcukrzycowego	inuse_ae	Obliczenia dla alternatywnego wyboru zdarzenia niepożądanego z zakresu metabolizmu glukozy

5.3.2. Wyniki

Tabela 31.
Analiza wrażliwości – analiza CUA – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	PAS				SSA			Wyniki inkrementalne								
	QALY	LY	Koszty z RSS	Koszty bez RSS	QALY	LY	Koszty	QALY	LY	Koszty z RSS	Koszty bez RSS	ICUR z RSS	ICUR bez RSS	ICER z RSS	ICER bez RSS	Cena progowa netto
Podst.	█	16,20	█	█	█	15,93	1 231 826	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█
1	█	24,24	█	█	█	23,70	2 116 576	█	0,54	█	█	█	█	█	█	█
2a	█	1,96	█	█	█	1,96	173 569	█	0,00	█	█	█	█	█	█	█
2b	█	17,43	█	█	█	16,93	1 286 296	█	0,50	█	█	█	█	█	█	█
3a	█	16,86	█	█	█	16,53	1 270 989	█	0,33	█	█	█	█	█	█	█
3b	█	16,49	█	█	█	16,14	1 246 388	█	0,35	█	█	█	█	█	█	█
4a	█	16,17	█	█	█	15,93	1 231 826	█	0,24	█	█	█	█	█	█	█
4b	█	16,25	█	█	█	15,93	1 231 826	█	0,32	█	█	█	█	█	█	█
5	█	16,57	█	█	█	16,38	1 262 169	█	0,20	█	█	█	█	█	█	█
6a	█	16,05	█	█	█	15,93	1 231 826	█	0,13	█	█	█	█	█	█	█
6b	█	16,34	█	█	█	15,93	1 231 826	█	0,41	█	█	█	█	█	█	█
7a	█	16,20	█	█	█	15,93	1 231 826	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█
7b	█	16,20	█	█	█	15,93	1 231 826	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█
7c	█	16,20	█	█	█	15,93	1 231 826	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█
8a	█	16,20	█	█	█	15,93	1 231 826	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█
8b	█	16,20	█	█	█	15,93	1 231 826	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█
9	█	16,20	█	█	█	15,93	1 231 826	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█
10	█	16,20	█	█	█	15,93	1 231 662	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█

Tabela 32.
Analiza wrażliwości – analiza CUA – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Scenariusz	PAS				SSA			Wyniki inkrementalne								
	QALY	LY	Koszty z RSS	Koszty bez RSS	QALY	LY	Koszty	QALY	LY	Koszty z RSS	Koszty bez RSS	ICUR z RSS	ICUR bez RSS	ICER z RSS	ICER bez RSS	Cena progowa netto
Podst.	█	16,20	█	█	█	15,93	1 232 833	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█
1	█	24,24	█	█	█	23,70	2 118 305	█	0,54	█	█	█	█	█	█	█
2a	█	1,96	█	█	█	1,96	173 711	█	0,00	█	█	█	█	█	█	█
2b	█	17,43	█	█	█	16,93	1 287 347	█	0,50	█	█	█	█	█	█	█
3a	█	16,86	█	█	█	16,53	1 272 014	█	0,33	█	█	█	█	█	█	█
3b	█	16,49	█	█	█	16,14	1 247 406	█	0,35	█	█	█	█	█	█	█
4a	█	16,17	█	█	█	15,93	1 232 833	█	0,24	█	█	█	█	█	█	█
4b	█	16,25	█	█	█	15,93	1 232 833	█	0,32	█	█	█	█	█	█	█
5	█	16,57	█	█	█	16,38	1 263 200	█	0,20	█	█	█	█	█	█	█
6a	█	16,05	█	█	█	15,93	1 232 833	█	0,13	█	█	█	█	█	█	█
6b	█	16,34	█	█	█	15,93	1 232 833	█	0,41	█	█	█	█	█	█	█
7a	█	16,20	█	█	█	15,93	1 232 833	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█
7b	█	16,20	█	█	█	15,93	1 232 833	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█
7c	█	16,20	█	█	█	15,93	1 232 833	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█
8a	█	16,20	█	█	█	15,93	1 232 833	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█
8b	█	16,20	█	█	█	15,93	1 232 833	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█
9	█	16,20	█	█	█	15,93	1 232 833	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█
10	█	16,20	█	█	█	15,93	1 232 669	█	0,27	█	█	█	█	█	█	█

W przypadku obliczeń przeprowadzanych bez uwzględnienia zaproponowanej umowy RSS wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej o nieosiągnięciu poziomu opłacalności przez pasyreotyd w zestawieniu z SSA. [REDACTED]

Dokładnej ocenie poddano natomiast wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przy uwzględnieniu proponowanej umowy RSS. Ze względu na fakt, że wyniki z perspektywy płatnika i z perspektywy pacjentów były bardzo zbliżone, ocena wyników analizy wrażliwości przeprowadzona została łącznie dla obu tych perspektyw.

W analizie wrażliwości wykazano odpowiednią stabilność wyników analizy podstawowej. W większości rozważanych scenariuszy współczynniki ICUR różnią się o mniej niż 20% w porównaniu do wyników analizy podstawowej. Wartości bezwzględne poszczególnych wyników (QALY, LY, koszty) w wielu scenariuszach różnią się istotnie od wyników w wariancie podstawowym, jednak wszelkie zmiany odpowiadają założeniom poszczególnych scenariuszy (np. spadek/wzrost wartości wyników bezwzględnych przy skracaniu/wydłużaniu horyzontu czasowego analizy).

Największe znaczenie dla oceny opłacalności analizy miały:

- horyzont analizy:
 - przy obliczeniach dla horyzontu 2-letniego (scenariusz 2a) [REDACTED]
 - przy obliczeniach dla horyzontu 50-letniego (scenariusz 2b) [REDACTED]
- kryterium odpowiedzi na terapię:
 - w przypadku, gdy kryterium odpowiedzi jest kontrola GH ($GH < 2,5 \text{mcg/l}$, scenariusz 3a), [REDACTED]
 - w przypadku, gdy kryterium odpowiedzi jest kontrola IGF-1 (scenariusz 3b) [REDACTED]
- efektywności pasyreotydu:
 - przy założeniu minimalnych wartości prawdopodobieństwa uzyskania kontroli biochemicznej i odpowiedzi (scenariusz 6a) opłacalność terapii pasyreotydem jest znacznie niższa niż w wariancie podstawowym obliczeń [REDACTED]

- przy założeniu maksymalnych wartości dla prawdopodobieństwa uzyskania kontroli biochemicznej i odpowiedzi na leczenie pasyreotydem (scenariusz 6b) opłacalność analizowanej terapii wzrasta [REDACTED]
- parametry użyteczności:
 - przy założeniu parametrów użyteczności określonych w oparciu o wyniki badania Dantas 2013 [21] (scenariusz 7b), współczynnik ICUR przy uwzględnieniu RSS spada do poziomu [REDACTED]
 - przy założeniu parametrów użyteczności różniących się od parametrów podstawowych przeciwnie do różnicy pomiędzy parametrami podstawowymi a parametrami z opracowania Dantas 2013 (scenariusz 7a), współczynnik ICUR jest wyraźnie wyższy niż w obliczeniach podstawowych i wynosi [REDACTED]
 - w przypadku zróżnicowania użyteczności w stanach braku kontroli akromegalii pomiędzy ramieniem PAS i SSA (scenariusz 7c) współczynnik ICUR wynosi [REDACTED]
 - w wariantach skrajnych założeń dla spadku użyteczności u pacjentów z cukrzycą współczynnik ICUR odpowiednio wzrasta o ok. 24% i spada o ok. 15% [REDACTED]
- założeń dotyczących kontynuacji terapii w programie:
 - w przypadku przerywania leczenia u pacjentów nieosiągających kontroli biochemicznej (scenariusz 9) współczynnik ICUR spada do poziomu [REDACTED]

Osobnego komentarza wymaga wynik obliczeń przeprowadzony przy założeniu, że pacjenci nieuzyskujący kontroli akromegalii nie kontynuują leczenia w programie (scenariusz 9). Scenariusz ten z jednej strony przybliża sytuację, w której kryteria wykluczenia z programu są bardziej restrykcyjne. Z drugiej strony jednak jest to również pewne przybliżenie wyników analizy, w której uwzględnia się korzyści kliniczne i ekonomiczne u pacjentów, którzy kontynuują leczenie w programie lekowym bez osiągnięcia kontroli biochemicznej. W scenariuszu podstawowym terapia tych pacjentów wiąże się z kosztami leczenia w PL i z obciążeniem pacjentów działaniami niepożądanymi pasyreotydu przy jednoczesnym pominięciu jakichkolwiek korzyści ekonomicznych lub klinicznych w tej grupie. Uproszczenie to uwarunkowane zostało brakiem możliwych do skwantyfikowania danych o wpływie częściowej kontroli akromegalii na wyniki kliniczne pacjentów. Wyłączając tę część populacji z programu unika się tego sprzecznego z podstawowymi intuicjami uproszczenia (w programie pozostają tylko ci pacjenci, którzy odnoszą wymierne korzyści z jego kontynuacji). W tak przeprowadzonych obliczeniach opłacalność terapii pasyreotydem jest znacznie wyższa niż w scenariuszu podstawowym analizy [REDACTED]

Podobną interpretację mają wyniki scenariusza 7c, w którym różnicuje się użyteczność pacjentów nieuzyskujących kontroli akromegalii pomiędzy ramionami PAS i SSA (w ramieniu PAS parametry użyteczności bez zmian, w ramieniu SSA – użyteczność w przypadku braku kontroli jak na początku badania). [REDACTED]

Uzupełnieniem argumentu wspierającego twierdzenie, że efektywność kosztowa pasyreotydu jest wyższa niż określono to w scenariuszu podstawowym mogą być ponadto wyniki dla scenariusza 3a, w którym współczynnik ICUR wynosi [REDACTED]. W scenariuszu tym przyjmuje się, że kryterium kontroli ograniczone zostało do wyrównania GH do poziomu $<2,5 \mu\text{g/l}$. Kryterium to spełnia więcej pacjentów niż kryterium pełnej kontroli biochemicznej, tym samym – u większej części pacjentów w modelu możliwe jest uwzględnienie korzyści wynikających z wyrównania parametrów biochemicznych tj. poprawy jakości życia, zmniejszenia śmiertelności i kosztów powikłań akromegalii. Oznacza to równocześnie, że odsetek pacjentów kontynuujących leczenie w programie, którym – niezgodnie z podstawowymi intuicjami - nie nalicza się żadnych korzyści, jest mniejszy. Co więcej to właśnie przy uwzględnieniu poziomu GH jako wyłącznego kryterium kontroli akromegalii wyznaczona w oparciu o dane pacjentów z badania PAOLA różnica w użyteczności stanów zdrowia przy kontrolowanej/niekontrolowanej akromegalii jest istotnie statystycznie różna. Scenariusz ten mógłby być zatem rozważany jako scenariusz podstawowy analizy (istotna statystycznie różnica w jakości życia pomiędzy pacjentami z obniżonym i nieobniżonym poziomem GH, mniejszy odsetek pacjentów kontynuujących leczenie w programie bez wymiernej poprawy wyników klinicznych). Ze względu na fakt, że pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu PAOLA była kontrola biochemiczna obejmująca wyrównanie zarówno GH jak i IGF-1, zdecydowano jednak konserwatywnie o przyjęciu pełnej kontroli biochemicznej jako kryterium kontroli aktywności akromegalii w modelu.

Analizując łącznie wyniki analizy wrażliwości, za scenariusz optymistyczny uznać należy scenariusz, w którym w programie pozostają wyłącznie pacjenci, którym możliwe jest przypisanie wymiernych korzyści ekonomicznych lub klinicznych, tj. scenariusz 9. Współczynnik ICUR w tym porównaniu o [REDACTED] niż zdefiniowany próg opłacalności. Scenariuszem pesymistycznym obliczeń jest scenariusz, w którym horyzont ograniczony został do 2 lat. W sytuacji, gdy pierwsze efekty terapii nalicza się w modelu dopiero po pół roku leczenia, taki horyzont jest zbyt krótki, by zróżnicować wyniki kliniczne osiągnane przez pacjentów w porównywanych ramionach, co prowadzi do wyników, przy których współczynnik ICUR przekracza [REDACTED].

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono 6 opracowań, w których analizowany był przebieg choroby u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na lanreotyd lub oktreotyd.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki bezwzględne dotyczące efektów zdrowotnych w odnalezionych analizach. W przypadku trzech analiz, w których określony został precyzyjnie horyzont czasowy, możliwe było przeprowadzenie obliczeń w modelu przy założeniu horyzontu czasowego i stopy dyskontowej dla wyników zdrowotnych z referencyjnych analiz.

Dla dwóch porównań (Fuji 2012 [44], Connock 2007 [45]), dla których możliwe było dostosowanie założeń modelu do założeń opublikowanych analiz, wyniki LY dla analizy w walidowanym modelu mieściły się w zakresie wyników LY w analizach referencyjnych. Wyniki QALY dla symulacji w modelu mieściły się ponadto w zakresie wartości referencyjnych z opracowania Fuji 2012, a w przypadku porównania z opracowaniem Connock 2007 wyniki QALY uzyskiwane w modelu były trochę niższe niż w porównywanej analizie. Różnica wynika najprawdopodobniej z innych zestawów użyteczności zastosowanych w obliczeniach – w modelu są to użyteczności określone w oparciu o wyniki pacjentów w badaniach klinicznych dla pasyreotydu, w opracowaniu Connock 2007 przyjęto, że parametry użyteczności odpowiadają ocenie jakości życia u osób z zespołem wieńcowym. Wartości LY oraz QALY podane w posterze Hahl 2015 są wyższe niż w niniejszej analizie, w tym samym horyzoncie czasowym. Brak jest jednak danych odnośnie wieku populacji przyjętego w analizie, oraz stopy dyskonta dla efektów zdrowotnych. Różnica może też wynikać z przyjętych danych odnośnie zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów z akromegalią.

Trudno jednoznacznie określić różnice w wynikach pomiędzy modelem analizy a opracowaniem raportu oceny technologii medycznej dla preparatu Somavert złożonego w AOTM (brak danych o faktycznie przyjętym w analizie horyzoncie, określenie „dożywni” może być stosowane dla analiz o różnej faktycznej liczbie lat w symulacji). Bezpośrednie porównanie wyników (bez jakiegokolwiek dostosowania) wskazuje, że w modelu wyniki LY są wyższe niż w referencyjnej analizie (wyniki QALY

mieszczą się w zakresie wyników analizy). Może to wynikać z faktu, że pacjenci w modelu są młodszy (średnio 45 lat) niż pacjenci w analizie dla preparatu Somavert.

Tabela 33.
Porównanie analiz ekonomicznych.

Analiza	Interwencje	Horyzont	Wyniki	Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	Wynik modelu przy założeniu horyzontu i stopy dyskontowej z referencyjnej analizy
Opracowanie własne	Pasyreotyd vs oktreotyd 30	30 lat	PAS: LY:16,20; QALY: █████ SSA: LY: 15,93; QALY: █████	3,5%	-
Hahl 2015	Pasyreotyd vs pegwisomant	30 lat	PAS: LY: 18,37; QALY: 12,56 PEG: LY: 18,36; QALY: 12,54	bd	PAS: LY:16,20; QALY: █████ SSA: LY: 15,93; QALY: █████
SMC 1048/15	Pasyreotyd vs SSA	bd	Brak wyników bezwzględnych	bd.	Brak danych dotyczących horyzontu
Fuji 2012 [44]	Pegwisomant vs oktreotyd	37 lat	PEG: LY: 15,18; QALY: 11,41 OCT LY:14,41; QALY: 8,71	5%	PAS: LY: 14,53; QALY: █████ SSA: LY: 14,26; QALY: █████
Connock 2007 [45]	PEG vs leczenie konwencjonalne	20-letni	PEG: LY: 14,06; QALY: 11,00; leczenie konwencjonalne: LY: 11,00; QALY: 9,48;	3,5%	PAS: LY: 13,50; QALY: █████; SSA: LY: 13,38; QALY: █████
SMC Pegwisomant Re-submission [46]	Pegwisomant vs oktreotyd	Dożywotni	Brak wyników bezwzględnych	bd	Brak precyzyjnych danych dotyczących horyzontu
Somavert – AOTM [47]	Pegwisomant vs leczenie standardowe	Dożywotni	PEG: LY: 15,5; QALY: 13,0, Leczenie standardowe: LY: 12,8; QALY: 9,5,	3,5%	Brak precyzyjnych danych dotyczących horyzontu

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi.

W ramach walidacji zestawione zostały dane o przeżyciu pacjentów w modelu i w wieloletnich badaniach obserwacyjnych (w analizie wykorzystano badania odnalezione w ramach analizy współczynników SMR – por. rozdz. 3.5). Ocena przeżycia pacjentów w poszczególnych zakresach horyzontu czasowego to jedyny element, jaki można porównać w badaniach empirycznych i w modelu, ponieważ brak jest wieloletnich badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z akromegalią (nie można zatem porównać wyników QALY).

Przeprowadzona walidacja zewnętrzna ma charakter uproszczony, ponieważ nie odnaleziono badań, w których analizowane byłoby przeżycie pacjentów ściśle odpowiadających kryteriom populacji docelowej. Większość badań opisujących przeżycie pacjentów z akromegalią przeprowadzana jest w populacji pacjentów bezpośrednio po leczeniu chirurgicznym, a więc średnio na wcześniejszym etapie choroby, niż pacjenci z populacji docelowej. Jest to też populacja, w której – przeciętnie – szanse na uzyskanie kontroli biochemicznej są wyższe niż w populacji w modelu. Ze względu na uproszczony charakter przeprowadzanej oceny, w analizie wykorzystano wyłącznie wyniki dla najdłuższego horyzontu, dla którego dostępne były dane w poszczególnych publikacjach.

Pomimo istotnych różnic populacji, wyniki uzyskiwane w modelu wydają się – w najbardziej podstawowym zakresie – wpisywać w wyniki uzyskiwane w wieloletnich badaniach. W szczególności – różnice pomiędzy wynikami uzyskiwanymi w modelu i wynikami badań obserwacyjnych nie są większe, niż różnice w wynikach pomiędzy poszczególnymi opracowaniami, które uwzględniono w ramach walidacji.

Tabela 34.
SMR – wyniki z podziałem na poziom kontroli IGF-1

Badanie	Horyzont	Przeżycie	Model
Mercado 2014	8 lat	GH < 1 µg/ml: 100% GH < 2.5 µg/ml: ok. 95% GH 2,5-5 µg/ml ok. 90% GH > 5 µg/ml ok. 60%	94-95%
Swearingen 1998		Ok. 80%	
Abosch 1998	20 lat	Ok. 70%	75-78%
Arita 2003		Ok. 85%	
Biermasz 2004		Ok. 75%	
Wu 2010	25 lat	Populacja z kontrolowaną akromegalią ok. 95% Populacja z podwyższonym IGF-1, HG w normie: ok. 80% Populacja z Podwyższonym GH, IGF-1 w normie: ok. 70% Podwyższone IGF-1 i GH: ok. 65%	63-65%
Beauregard 2003		Populacja z odpowiedzią na operację: ok. 90% Populacji bez odpowiedzi na operację: ok. 50%	
Holdaway 2004	30 lat	GH < 1 mcg/l: ok. 80% GH < 2 mcg/l: ok. 45% GH < 5mcg/l: ok. 35% GH > 5mcg/l: ok. 10%	48-50%
Trepp 2005		Pacjenci w remisji ok. 85% Pacjenci z aktywną chorobą: ok. 60%	

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDAKTOWANE] Liczba lat życia w modelu oszacowana została na 16,20 LY w ramieniu PAS i 15,93 LY w ramieniu SSA, co przekłada się na różnicę 0,27 LY w przyjętym horyzoncie analizy.

Wnioski

W przeprowadzonych porównaniach koszt inkrementalny za zyskaną jednostkę QALY [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Należy zwrócić uwagę, że rezultaty obliczeń są w znacznej mierze uwarunkowane brakiem możliwości uwzględnienia korzyści klinicznych u pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie zgodnie z opisem z projektu programu lekowego, nieosiągających jednak pełnej kontroli biochemicznej akromegalii. Jednocześnie, fakt istnienia takich korzyści klinicznych jest niezaprzeczalny i jest przedstawiany przez specjalistów z zakresu endokrynologii jako argument dla rozszerzenia kryteriów odpowiedzi w programie lekowym poza kryteria pełnej kontroli biochemicznej.

W obliczeniach, w których wyklucza się z programu pacjentów nieuzyskujących pełnej kontroli biochemicznej, koszt inkrementalny za dodatkowe QALY w ramieniu pasyreotydu jest [REDAKTOWANE] niż przyjęty próg opłacalności. Zależność ta nie powinna być jednak interpretowana jako argument dla celowości ograniczenia kryteriów kontynuacji leczenia w programie lekowym, lecz jako argument dla

wskazania, że efektywność kosztowa pasyreotydu w sytuacji, gdy uwzględnia się jego pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów jest relatywnie wysoka (akromegalia jest chorobą rzadką). Niestety, choć pozytywny wpływ częściowej odpowiedzi na leczenie na jakość życia pacjentów jest mocno podkreślany przez specjalistów z zakresu endokrynologii, nie został on odpowiednio skwantyfikowany i jako taki – nie może być uwzględniony w obliczeniach w modelu.

8. OGRANICZENIA

Efektywność i profil bezpieczeństwa interwencji

- W analizie przyjmuje się, że osiągnięcie kontroli akromegalii lub odpowiedzi na leczenie zachowywane jest do końca życia pacjenta lub do końca horyzontu analizy. Założenie to wspierane jest przez wyniki analizy klinicznej oparte na danych z fazy przedłużonej badania PAOLA [4] (trwającej 28 tygodni). Jednocześnie należy mieć na uwadze, że brak jest danych o wieloletnich wynikach klinicznych pacjentów z akromegalią, dlatego każda interpretacja dotycząca zachowania kontroli akromegalii obarczona jest niepewnością.
- W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji w analizie ograniczono się do oceny powikłań wyrównania glikemii. Ze względu na fakt, że najpoważniejszym zdarzeniem niepożądanym z tej grupy jest cukrzyca, to właśnie zdarzenie zdecydowano się uwzględnić w analizie. Jednocześnie, by uniknąć podwójnego naliczania kosztów u części pacjentów, zdecydowano się na pominięcie w obliczeniach cukrzycy jako powikłania akromegalii, w szczególności występującego częściej przy niekontrolowanej akromegalii. Jest to rozwiązanie konserwatywne, ponieważ zmniejsza się w ten sposób różnicę w kosztach terapii pomiędzy pacjentami z kontrolowaną i niekontrolowaną aktywnością, ograniczając korzyści ekonomiczne z osiągnięcia kontroli akromegalii w ramieniu PAS.

Modelowanie

- W analizie przyjmuje się, że kluczowym kryterium, jakie różnicuje pacjentów w zakresie ich jakości życia, występowania powikłań czy śmiertelności, jest kontrola/brak kontroli akromegalii. W rzeczywistości, poza aktualnym poziomem wyrównania parametrów biochemicznych pacjenta na jego wyniki kliniczne wpływ ma wiele innych czynników, takich jak na przykład historia choroby czy wiek. Trudno ocenić wpływ tego uproszczenia na wyniki analizy, wydaje się jednak – że ze względu na przyjęcie konserwatywnych założeń dotyczących wpływu odpowiedzi na leczenie na wyniki kliniczne pacjentów (powikłania akromegalii uwzględnione tylko w ograniczonym zakresie, bez rozwoju w czasie), zastosowany sposób modelowania jest odpowiedni dla oceny efektywności kosztowej ocenianej terapii. Jest to podejście stosowane w innych analizach ekonomicznych dla akromegalii.
- W obliczeniach uwzględnia się, że znaczny odsetek pacjentów w ramieniu PAS uzyskuje odpowiedź na leczenie zgodnie z definicją z programu lekowego bez spełnienia kryteriów kontroli biochemicznej. Pacjentom tym naliczane są koszty leczenia w programie lekowym, dodatkowo w ocenie ich wyników klinicznych uwzględnia się zwiększone ryzyko cukrzycy związane ze stosowaniem PAS. Jednocześnie pacjentom tym, jako nieuzyskującym kontroli akromegalii, nie przypisuje się żadnych korzyści z kontynuowanej terapii takich jak obniżony SMR, wyższa jakość życia czy niższe koszty powikłań względem pacjentów bez odpowiedzi na leczenie (niezależnie od rozkładu grupy pacjentów nieuzyskujących kontroli biochemicznej między wskazane grupy chorych, por. rozdz. 3.4.1). W

rzeczywistości spodziewać się należy, że częściowa odpowiedź pozwala uzyskać poprawę jakości życia i w dalszej perspektywie ma wpływ na występowanie powikłań akromegalii i śmiertelność. Na taką relację wskazywali eksperci kliniczni, których opinie i argumenty zadecydowały o rozszerzeniu kryteriów odpowiedzi w programie względem kryteriów kontroli biochemicznej. Pominięcie jakichkolwiek korzyści klinicznych i ekonomicznych u pacjentów spełniających kryteria kontynuacji leczenia w programie bez pełnej kontroli biochemicznej – przy uwzględnieniu w pełnym wymiarze obciążeń ekonomicznych i obciążeń związanych z występowaniem działań niepożądanych pasyreotydu w tej populacji jest rozwiązaniem bardzo konserwatywnym.

- Ocena konsekwencji zdrowotnych i ekonomicznych powikłań akromegalii przeprowadzona została w modelu w sposób uproszczony. W szczególności w modelu nie rozważa się rozwoju powikłań choroby w czasie, a częstość występowania powikłań i ich koszty określone zostały przy znacznym poziomie niepewności. Jednocześnie podkreślić należy, że dobór parametrów dokonywany był w każdym przypadku w sposób możliwie konserwatywny, w szczególności – zdecydowano, że obraz wielu złożonych konsekwencji akromegalii naszkicowany zostanie przez odwołanie tylko do dwóch powikłań akromegalii (powikłań kardiologicznych reprezentowanych przez chorobę niedokrwienną serca i obturacyjny bezdech senny).
- Analizę przeprowadzono przy założeniu 30-letniego horyzontu czasowego, co wiąże się z istotnym ekstrapolowaniem wyników klinicznych z badań. W przypadku przewlekłej choroby, jaką jest akromegalia, konieczne jest jednak przyjęcie wieloletniego horyzontu analizy, by móc ocenić różnice pomiędzy porównywanymi schematami.
- W analizie przyjęto maksymalnie uproszczone schematy postępowania terapeutycznego, tj. przyjęto, że pacjenci w ramieniu SSA lub pacjenci w ramieniu PAS po niepowodzeniu leczenia I linii kontynuują leczenie z zastosowaniem SSA do końca życia lub do końca horyzontu analizy. W rzeczywistości można się spodziewać, że u części pacjentów podejmowane będą próby zmiany terapii (np. przez dołączenie agonisty dopaminy lub przeprowadzenie radioterapii). Uproszczenie to podyktowane zostało w pierwszym rzędzie ograniczeniem dostępnych danych: trudno ocenić wiarygodnie u jakiego odsetka pacjentów i w jakim momencie horyzontu czasowego zastosowane będą poszczególne interwencje, brak jest ponadto jednoznacznych danych o efektywności schematów SSA+DA, radioterapii i innych. Jednocześnie, uproszczenie to przyjęte zostało przez wzgląd na zachowanie wiarygodności wyników i wnioskowania – przy braku odpowiednich danych pozwalających na modelowanie złożonych ścieżek terapeutycznych – wnioskowanie o opłacalności takich ścieżek byłoby obciążone ogromną niepewnością. W sytuacji bezpośredniego porównania PAS vs SSA – z pominięciem modelowania zmiennego przebiegu terapii – możliwa staje się natomiast odpowiednio wiarygodna ocena względnych wyników dla podstawowych porównywanych interwencji.
- W analizie przyjęto, że charakterystyka wejściowa pacjentów odpowiada charakterystyce pacjentów z badania PAOLA. Pomimo zbieżnych kryteriów kwalifikacji w tym badaniu i w projekcie programu

lekowego, trudno ocenić, na ile rzeczywiste charakterystyki wyróżnionych pacjentów w populacji Polski będą zbliżone do charakterystyka pacjentów z badania PAOLA.

- W analizie uwzględniono koszty tylko wybranych powikłań akromegalii, konserwatywnie rezygnując z uwzględniania powikłań, których częstość określona została na podstawie danych badań z niewielką liczbą pacjentów, lub takich, którym trudno przypisać jednoznaczny koszt. Ostatecznie uzyskano, że różnica w kosztach terapii powikłań akromegalii pomiędzy pacjentem nieuzyskującym kontroli aktywności choroby i pacjentem uzyskującym kontrolę biochemiczną to 750 zł rocznie. W rzeczywistości należy się spodziewać, że różnica ta – zwłaszcza w wieloletnim horyzoncie, w którym złożone powikłania choroby mogą się rozwijać, jest dużo wyższa a oszczędności związane z redukcją ryzyka powikłań w modelu zostały wyraźnie niedoszacowane.

9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności preparatu Signifor® w populacji pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny (oktreotydem LAR w dawce ≥ 30 mg lub lanreotydem w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni). Komparatorem w przeprowadzonej analizie jest terapia standardowa rozumiana jako kontynuacja dotychczasowego leczenia z zastosowaniem analogów somatostatyny (SSA, tj. oktreotydu w dawce 40 mg lub lanreotydu w dawce 120 mg podawanych co 4 tygodnie)..

Akromegalia jest chorobą rzadką, ponadto populacja docelowa analizy to dodatkowo ograniczona podgrupa pacjentów z akromegalią. W kontekście prac nad analizą ekonomiczną niewielka liczebność populacji docelowej przekłada się najczęściej na ograniczony zakres danych i taką zależność obserwować można również w niniejszej analizie. Z tego powodu przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, a więc określenie wielu parametrów modelu i samej jego struktury wymagało szeregu uproszczeń. W każdym przypadku starano się postępować w sposób możliwie wiarygodny i konserwatywny, jednak nie zmienia to faktu, że wyniki analizy obciążone są pewną niepewnością.

Ograniczenia w dostępności danych wymusiły wyraźną schematyzację przebiegu akromegalii w modelu. W szczególności podstawowe efekty kliniczne i ekonomiczne w modelu uzależniane są bezpośrednio i wyłącznie od samego faktu kontroli akromegalii. W modelu nie przeprowadza się symulacji progresji powikłań i wzajemnej ich zależności. Użyteczność stanu zdrowia, koszty z nim związane i ryzyko zgonu zależą tylko od tego, czy w danym stanie modelu uzyskiwana jest kontrola akromegalii. W rzeczywistości fakt uzyskania kontroli aktywności choroby nie powoduje automatycznie cofnięcia się występujących uprzednio powikłań. Jednocześnie nie ulega wątpliwości, że ryzyko wielu poważnych powikłań i zgonu wzrasta w sytuacji, gdy choroba nie jest kontrolowana. W takim właśnie ogólnym kontekście należy interpretować wyniki modelu we wskazanym zakresie. Użyteczności stanów zdrowia, koszty, współczynniki SMR nie są w tym modelu precyzyjnym opisem przebiegu choroby na każdym konkretnym etapie życia pacjenta, lecz stanowią próbę przybliżenia – w ogólnym ujęciu wieloletniej terapii – przeciętnych wyników zdrowotnych pacjentów. Mając na uwadze to istotne uproszczenie, w analizie przyjęte zostały konserwatywne założenia dla wskazanych parametrów. Przyjęto, że użyteczność stanu zdrowia określona na podstawie wyników badania PAOLA opisuje poprawnie użyteczność stanu zdrowia pacjentów z kontrolą/brakiem kontroli akromegalii w wieloletnim horyzoncie i uwzględnia już ograniczenia jakości życia wynikające z powikłań terapii pomimo tego, że pomiary jakości życia przeprowadzane były u pacjentów tylko w ograniczonym horyzoncie czasowym. W rzeczywistości można oczekiwać, że w kolejnych latach, wraz z pojawianiem się i progresją powikłań, różnice użyteczności pomiędzy pacjentami uzyskującymi poprawę wyników klinicznych i pacjentów nieodpowiadających na terapię byłyby większe. Bardzo konserwatywnie ocenione zostały ponadto koszty powikłań akromegalii – choć w obrazie choroby mieści się wiele bardzo poważnych powikłań

choroby, w analizie przyjmuje się, że średnie koszty związane ze stanem zdrowia chorych nie przekraczają 2,2 tys. zł rocznie (dla porównania – samo monitorowanie progresji akromegalii w programie to ok. 1,7 tys. zł rocznie).

Największym ograniczeniem związanym z faktem, że modelowanie opiera się głównie na rozróżnieniu pacjentów z kontrolowaną/niekontrolowaną aktywnością choroby wydaje się kwestia pominięcia w analizie korzyści w grupie pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie zgodnie z definicją proponowanego programu lekowego. Pacjenci, którzy spełniają kryteria odpowiedzi określone w projekcie programu lekowego, którzy jednak nie osiągnęli pełnej kontroli biochemicznej, kontynuują w modelu leczenie pasyreotydem. Utrzymywanie tych pacjentów w pierwszej linii terapii w modelu pociąga za sobą dodatkowe koszty, ponadto, ze względu na częstsze występowania powikłań z zakresu metabolizmu glukozy – pacjenci ci mają dodatkowo obniżoną użyteczność stanu zdrowia. Jednocześnie bazowa jakość życia, śmiertelność oraz koszty powikłań u tych pacjentów są takie same jak u pacjentów w ramieniu SSA, którzy nie uzyskali kontroli akromegalii. Wydaje się oczywiste, że decyzja o kontynuacji leczenia w programie podejmowana będzie tylko w przypadku, gdy pacjent i lekarz dostrzegą korzyści z takiej terapii. Sam fakt określenia kryteriów odpowiedzi na leczenie w programie istotnie szerszych niż kryteria kontroli biochemicznej podyktowany został opiniami ekspertów z zakresu endokrynologii, którzy wskazywali na wyraźną poprawę wyników klinicznych u pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie pasyreotydem. Jednocześnie korzyści te nie zostały odpowiednio skwantyfikowane i w związku z powyższym, nie było możliwe uwzględnienie ich w analizie. Podkreślić jednak należy, że zastosowane uproszczenie ma charakter bardzo konserwatywny. W obliczeniach, w których wyklucza się z programu pacjentów nieuzyskujących pełnej kontroli biochemicznej, koszt inkrementalny za dodatkowe QALY w ramieniu pasyreotydu jest znacznie niższy niż próg opłacalności. Rezultat ten może być argumentem dla wskazania, że efektywność kosztowa pasyreotydu w sytuacji, gdy uwzględnia się jego pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów jest relatywnie wysoka (akromegalia jest chorobą rzadką, osiągnięcie pełnej opłacalności dla terapii w chorobach rzadkich jest trudne do osiągnięcia).

W przypadku terapii z zastosowaniem pasyreotydu szczególną uwagę zwrócić należy na kontrolę wyrównania glikemii, ponieważ dostępne dane wskazują, że stosowanie pasyreotydu wiąże się z realnym ryzykiem wystąpienia zaburzeń metabolizmu glukozy. W analizie uwzględniono konsekwencje wpływu pasyreotydu i SSA na kontrolę glikemii w zakresie jakości życia pacjentów i w zakresie kosztów.

W ścieżce terapeutycznej pacjentów w kolejnych liniach leczenia w modelu nie uwzględniono terapii z zastosowaniem bromokryptyny lub kabergoliny lub z zastosowaniem pegwisomantu. Wynika to z faktu, że kabergolina i pegwisomant nie są w Polsce refundowane w terapii akromegalii, natomiast miejsce bromokryptyny w terapii akromegalii w świetle dostępnych wytycznych jest dyskusyjne. Nie zdecydowano się ponadto na uwzględnienie w analizie radioterapii. Jej rola w terapii akromegalii wydaje się zmniejszać i wiąże się ona z poważnym ryzykiem powikłań, które tylko w niewielkim stopniu mogą być uwzględnione w modelu bez nadmiernego komplikowania jego struktury. Trudno ponadto określić

jaka część pacjentów z populacji docelowej już uprzednio poddana została naświetlaniom (w badaniu Lanro-Study 18% pacjentów leczonych lanreotydem to pacjenci po radioterapii [8], w grupie pacjentów nieuzyskujących kontroli przy zastosowaniu aktualnie refundowanych preparatów odsetek ten może być wyższy). Podkreślić należy, że sposób doboru terapii akromegalii na tym etapie, na którym znajdują się pacjenci z populacji docelowej jest kwestią bardzo indywidualną i wymaga szczegółowej analizy stanu klinicznego pacjenta. Tym samym, trudno jest w sposób jednoznaczny i jednocześnie wiarygodny zdefiniować rzeczywiste ścieżki postępowania terapeutycznego. Uproszczenie tych ścieżek, jakie zastosowano w modelu, choć może nie przekazywać pełnego obrazu przebiegu terapii pacjentów, w rzeczywistości służy jednak wiarygodnej ocenie porównywanych terapii. Upraszczając sekwencje leczenia, zmniejsza się poziom niepewności oceny głównych interwencji przez zmniejszenie wpływu kolejnych linii leczenia w modelu (i kolejnego poziomu niepewności) na końcowe rezultaty terapii.

Wszystkie omówione elementy opracowania wskazują, jak poważną niepewnością obciążone są wyniki niniejszego opracowania. Zaznaczyć przy tym należy, że wszelkie ustalenia dotyczące wprowadzonych do modelu parametrów przeprowadzono kierując się zasadą stosowania najlepszych możliwych z dostępnych danych i przyjmowania konserwatywnych założeń w obszarach budzących najwięcej wątpliwości. Jednocześnie – komentując te wyniki należy zdecydowanie podkreślić, że choć konkretne wartości poszczególnych parametrów zastosowane w analizie i konkretne wyniki obliczeń mogą być podważane i dyskutowane, to ogólne wnioski, jakie wypływają z tej analizy nie powinny budzić wątpliwości. Zastosowanie pasyreotydu pozwala na osiągnięcie dodatkowych korzyści w wymiarze QALY i LY, jednocześnie współczynnik ICUR wyznaczony dla tej terapii przekracza zdefiniowany próg opłacalności.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Welte R, Feenstra T, Jager H, i in. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *PharmacoEconomics*. 2004;a; 22(13):857–876.
2. ██████████ Pasyreotyd (Signifor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny. Analiza problemu decyzyjnego.
3. Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W, i in. Acromegaly—a novel view of the patient. Polish proposals for diagnostic and therapeutic procedures in the light of recent reports. *Endokrynologia Polska*. 2014;c; 65(4):326–331.
4. ██████████ Pasyreotyd (Signifor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny. Analiza kliniczna.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Signifor. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161118136298/anx_136298_pl.pdf.
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2017/71/>.
7. Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 września 2017 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/projekty/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-wrzesnia-2017-r/>.
8. Orlewska E, Kos-Kudła B, Sowiński J, i in. The retrospective phase results of observational study Landro-Study assessing resource utilization in the population of polish acromegalic patients treated with Somatuline AUTOGEL. *Nowa Medycyna*. 2012;h;.
9. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*. 2006;i; 26(4):410–420.
10. Novartis NI. Clinical impact of biochemical control in acromegaly.
11. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/> (1.1.2015)k).
12. Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
13. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622016dsoz,6502.html>.
14. www.ideo.pl ideo-. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> (2.2.2017)n).
15. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation*.
16. Colao A, Bronstein MD, Freda P, i in. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;p; 99(3):791–799.
17. Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health and Quality of Life Outcomes*. 2009;q; 7:27.
18. Fujio S, Arimura H, Hirano H, i in. Changes in quality of life in patients with acromegaly after surgical remission - A prospective study using SF-36 questionnaire. *Endocrine Journal*. 2017;r; 64(1):27–38.
19. Geraedts VJ, Dimopoulou C, Auer M, i in. Health Outcomes in Acromegaly: Depression and Anxiety are Promising Targets for Improving Reduced Quality of Life. *Frontiers in Endocrinology*. 2015;s; 5.:
20. Varewijck AJ, van der Lely AJ, Neggers SJMM, i in. In active acromegaly, IGF1 bioactivity is related to soluble Klotho levels and quality of life. *Endocrine Connections*. 2014;t; 3(2):85–92.

21. Dantas RAE, Passos KE, Porto LB, i in. Physical activities in daily life and functional capacity compared to disease activity control in acromegalic patients: impact in self-reported quality of life. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*. 2013;u; 57(7):550–557.
22. Milian M, Honegger J, Gerlach C, i in. Health-related quality of life and psychiatric symptoms improve effectively within a short time in patients surgically treated for pituitary tumors—a longitudinal study of 106 patients. *Acta Neurochirurgica*. 2013;v; 155(9):1637–1645; discussion 1645.
23. Webb SM, Badia X, Surinach NL, i in. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2006;w; 155(2):269–277.
24. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, i in. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*. 2011;x; 31(6):800–804.
25. Hvidberg MF, Ehlers L, Petersen KD. Catalogue of EQ-5D Scores for Chronic Conditions in Denmark. *Value in Health*. 2013;y; 16(7):A595.
26. FDA briefing document. NDA 200677 pasireotide injection: 600 mcg, 900 mcg. Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM326811.pdf>.
27. Australian Public Assessment Report for pasireotide (as diaspertate) Proprietary Product Name: Signifor Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. <https://www.tga.gov.au/file/1410/download>.
28. Freda P, Fleseriu M, van der LAJ, i in. Switching patients with acromegaly from octreotide LAR to pasireotide LAR improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Endocrine Abstracts*. 2013;ab;.
29. Maria Fleseriu, Michael Sheppard, Marcello D Bronstein, i in. Switching Patients with Acromegaly from Octreotide LAR to Pasireotide LAR Improves Biochemical Control: Crossover Extension to a Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Study *Novel Medical Treatments for Pituitary Tumors (Clinical)*. 2012ac.
30. Yedinak C, Brzana J, Fleseriu M. Monitoring Patient Improvement Parameters following Pasireotide Treatment in Cushing's Disease. *Case Reports in Endocrinology*. 2013;ad; 2013:735489.
31. Silverstein JM. Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. *Pituitary*. 2016;ae; 19(5):536–543.
32. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2008;af; 159(2):89–95.
33. Wu T-E, Lin H-D, Lu R-A, i in. The role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in the mortality of patients with acromegaly after trans-sphenoidal surgery. *Growth hormone & IGF research: official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2010;ag; 20(6):411–415.
34. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, i in. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *European Journal of Endocrinology*. 2012;ah; 167(2):189–198.
35. Colao A, Vandeva S, Pivonello R, i in. Could different treatment approaches in acromegaly influence life expectancy? A comparative study between Bulgaria and Campania (Italy). *European Journal of Endocrinology*. 2014;ai; 171(2):263–273.
36. Trwanie życia w 2015 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/> (2.2.2017)aj).
37. ██████████ Pasyreotyd (Signifor®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny. Analiza wpływu na budżet.
38. Śliwczyński AM, Brzozowska M, Teter Z, i in. Regional differences in the frequency of diabetes occurrence and its treatment costs during the years 2008–2013, based on the NFZ (National Health Fund) database. *Archives of Medical Science : AMS*. 2017;al; 13(1):256–259.
39. Jaworski R, Jankowska EA, Ponikowski P, i in. Costs of management of patients with coronary artery disease in Poland: the multicenter RECENT study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2012;am; 122(12):599–607.
40. Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2014/>.
41. Hasiec A, Szumowski Ł, Walczak F. Obturacyjny bezdech — senny zabójca. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2012;ao; 6(3):103–114.

42. Szymańska J, Dobrowolska-Zarzycka M. Objawy, powikłania i leczenie obturacyjnego bezdechu sennego. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*. 19(4):391–396.
43. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=&ml=pl&mi=904&mx=0&mt=&my=9&ma=033031>.
44. Fujii RK, Mould JF, Fernandes RA, i in. PSY36 Economic Evaluation of Pegvisomant for Active Acromegaly Patients who Failed Available Therapies in Brazil – Public Health Care System Perspective. *Value in Health*. 2012;ar; 15(4):A105.
45. Connock MJ, Adi Y, Bayliss S, i in. *The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Pegvisomant for the Treatment of Acromegaly: A Systematic Review*. 2007as.
46. Scottish Medicines Consortium. Pegvisomant 10 mg, 15 mg, 20 mg powder and solvent for injection (Somavert) -Re-submission. No 158/05.
47. Somavert (pegwisomant) w leczeniu akromegalii. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0396. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-09-2011-pegwisomant/OT_0396_SOMAVERT_%5BPegvisomant%5D.pdf.
48. Home - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (10.10.2013)av).
49. <http://www.cochranelibrary.com/>.
50. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research - Translating Outcomes Reseach to Health Care Decisions. <http://www.ispor.org/> (10.10.2013)ax).
51. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (10.10.2013)ay).
52. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/> (10.10.2013)az).
53. Department of Health | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> (10.10.2013)ba).
54. Scottish Medicines Consortium Home. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (10.10.2013)bb).
55. CEA Registry Website. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (10.10.2013)bc).
56. Centre for Reviews and Dissemination. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm> (10.10.2013)bd).
57. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). <http://www.aotm.gov.pl/> (10.10.2013)be).
58. Hahl J, Kurki S, Miettinen T, i in. Cost-Effectiveness of Pasireotide Long-Acting in a Treatment of Acromegaly in Finland. Economic Evaluation Based on Finnish Auria Biobank Data on Health Care Resource Utilization. *Value in Health*. 2015;bf; 18(7):A609.
59. Ferreira C, Rufino C, Santana C. Acromegaly Patients with Inadequate Response to Maximum Dose Octreotide-Lar Who Progress to Treatment with Pegvisomant: Economic Evaluation and Incremental Budget Impact Analysis from the Public Perspective to São Paulo State. *Value in Health*. 2015;bg; 18(7):A842.
60. Margusino-Framiñán L, Pertega-Diaz S, Pena-Bello L, i in. Cost-effectiveness analysis of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analogue on surgical outcome. *European Journal of Internal Medicine*. 2015;bh; 26(9):736–741.
61. Scottish Medicines Consortium. Pasireotide (as pamoate), 20mg, 40mg 60mg powder and solvent for suspension for injection (Signifor®) SMC No. (1048/15).
62. Carlqvist P, Wilen-Koort A. A Cost-Effectiveness Analysis of Pasireotide Long-Acting Compared To Continued Use of A First-Line Somatostatin Antagonist For The Treatment of Acromegaly In Sweden. *Value in Health*. 2016;bj; 19(7):A591.
63. Xuan J, Zhang Z, Wang Y, i in. COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF OCTREOTIDE LAR VERSUS LANREOTIDE SR FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACTIVE ACROMEGALY IN CHINA. *Value in Health*. 2016;bk; 19(3):A248.
64. Kimmell KT, Weil RJ, Marko NF. Multi-modal management of acromegaly: a value perspective. *Pituitary*. 2015;bl;.
65. Kousoulakou H, Panayiotou-Pazaitou K, Pantazi E, i in. Economic Evaluation of Lanreotide Autogel in the Management of Acromegaly in Greece. *Value in Health*. 2014;bm; 17(7):A348–A349.
66. He JJ, Hu SL, Li YM, i in. Pharmacoeconomic Evaluation Study On Preoperative Treatment Of Acromegaly With Somatostatin Analogues In Shanghai. *Value in Health*. 2014;bn; 17(7):A745.
67. Orlewska E, Kos-Kudła B, Sowiński J, i in. Health care resource utilization and costs associated with treatment of Polish acromegalic patients with lanreotide Autogel 120 mg. A retrospective observational cohort analysis. *Health care resource utilization and costs associated with treatment of Polish acromegalic patients with lanreotide Autogel 120 mg. A retrospective observational cohort analysis. ISPOR 16th Annual European Congress*; listopad 2013; bo; Dublin. .
68. Marko NF, LaSota E, Hamrahian AH, i in. Comparative effectiveness review of treatment options for pituitary microadenomas in acromegaly. *Journal of Neurosurgery*. 2012;bp; 117(3):522–538.

69. Bezemer ID, Penning FJA, Brulais S, i in. PDB70 Characteristics of Long-Acting Somatostatin (SSA) Use in Acromegaly in the Netherlands. *Value in Health*. 2012;bq; 15(7):A506.
70. Marty R, Roze S, Kurth H. Decision-tree model for health economic comparison of two long-acting somatostatin receptor ligand devices in France, Germany, and the UK. *Medical Devices (Auckland, N.Z.)*. 2012;br; 5:39–44.
71. M. Brosa IB. PSY10 Budget Impact Analysis of Somatuline Autogel in the Management of Acromegaly in Spain. *Value in Health - VALUE HEALTH*. 2011;bs; 14(7.):
72. Roze S, Kurth H, Maury le Breton A. PCN54 Injection of long-acting somatostatin analogs: a cost consequence analysis in France, Germany, the United Kingdom and the United States. *Value in Health*. 2011;bt; 14(3):A164.
73. Alfonso R, Izquierdo C, Diaz-Sotelo OD, i in. Cost-effectiveness of somatostatin analogues for the treatment of acromegaly in Colombia. *Cost-effectiveness of somatostatin analogues for the treatment of acromegaly in Colombia. ISPOR 15th Annual International Meeting*; maj 2010; bu; PDB28.:
74. Zapata L, Salinas Escudero G, Idrovo J, i in. Economic evaluation of long term somatostatin analogs in the treatment of acromegaly in Mexico: monotherapy vs sequential therapy. *Economic evaluation of long term somatostatin analogs in the treatment of acromegaly in Mexico: monotherapy vs sequential therapy. ISPOR 14th Annual International Meeting*; maj 2009; bv; Orlando, FL, USA. PDB19.:
75. Salinas Escudero G, Idrovo J, Rivas R, i in. Economic evaluation of long term somatostatin analogs in the treatment of acromegaly in Mexico: monotherapy vs sequential therapy. *Value in Health*. 2009;bw; 12(7):A506.
76. Biermasz NR, Roelfsema F, Pereira AM, i in. Cost-effectiveness of lanreotide Autogel in treatment algorithms of acromegaly. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2009;bx; 9(3):223–234.
77. Moore DJ, Adi Y, Connock MJ, i in. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation. *BMC endocrine disorders*. 2009;by; 9:20.
78. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Pegvisomant (Somavert®) 10 mg, 15 mg and 20 mg powder and solvent for solution for injection. Reference number: 2228.
79. Valentim J, Passos V, Mataveli F, i in. Cost-effectiveness analysis of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly in Brazil. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*. 2008;ca; 52(9):1452–1460.
80. Zapata L, Salinas Escudero G, Idrovo J, i in. Economic evaluation of long term somatostatin analogs in the treatment of acromegaly in Mexico. *Economic evaluation of long term somatostatin analogs in the treatment of acromegaly in Mexico. ISPOR 13th Annual International Meeting*; maj 2008; cb; Toronto, Ontario, Canada. PDB32.:
81. Moore DJ, Meads C, Roberts L, i in. *The effectiveness and cost-effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly*. Tom DPHE Report No. 37. Birmingham 2002cc.
82. Sandostatin®, Sandostatin® LAR® (oktreotyd) w leczeniu pacjentów z akromegalią. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-34/2013. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/238/RPT/238_RPT_OT_431_34_2013_oktreotyd_nowotwory_2013.10.13.pdf.
83. Duan L, Huang M, Yan H, i in. Cost-effectiveness analysis of two therapeutic schemes in the treatment of acromegaly: a retrospective study of 168 cases. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015;ce.:
84. Andela CD, Biermasz NR, Kaptein AA, i in. More concerns and stronger beliefs about the necessity of medication in patients with acromegaly are associated with negative illness perceptions and impairment in quality of life. *Growth hormone & IGF research: official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2015;cf; 25(5):219–226.
85. Tiemensma J, Pereira AM, Romijn JA, i in. Persistent negative illness perceptions despite long-term biochemical control of acromegaly: novel application of the drawing test. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2015;cg; 172(5):583–593.
86. Liu S, Xu Y, Sisco J, i in. Economic Burden and poor quality of life Associated With Acromegaly in the United States. *Value in Health*. 2015;ch; 18(3):A59.
87. Paisley AN, Rowles SV, Roberts ME, i in. Treatment of acromegaly improves quality of life, measured by AcroQoL. *Clinical Endocrinology*. 2007;ci; 67(3):358–362.
88. Rowles SV, Prieto L, Badia X, i in. Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;cj; 90(6):3337–3341.
89. Badia X, Webb SM, Prieto L, i in. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health and Quality of Life Outcomes*. 2004;ck; 2:13.
90. Miller A, Doll H, David J, i in. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2008;cl; 158(5):587–593.

91. Badia X, Webb S, Caron P, i in. PED3 A PROSPECTIVE REAL-LIFE STUDY OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ACROMEGALY. *Value in Health*. 2005;cm; 8(6):A117–A118.
92. Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML. Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary*. 2003;cn; 6(2):81–87.
93. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, i in. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;co; 93(1):61–67.
94. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, i in. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;cp; 99(12):4438–4446.
95. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, i in. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;cq; 83(10):3419–3426.
96. Beauregard C, Truong U, Hardy J, i in. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clinical Endocrinology*. 2003;cr; 58(1):86–91.
97. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;cs; 89(2):667–674.
98. Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM, i in. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;ct; 89(6):2789–2796.
99. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, i in. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;cu; 90(7):4081–4086.
100. Trepp R, Stettler C, Zwahlen M, i in. Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. *Acta Neurochirurgica*. 2005;cv; 147(3):243–251; discussion 250–251.
101. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, i in. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *The Quarterly Journal of Medicine*. 1993;cw; 86(5):293–299.
102. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, i in. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;cx; 83(10):3411–3418.
103. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, i in. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;cy; 83(8):2730–2734.
104. Arita K, Kurisu K, Tominaga A, i in. Mortality in 154 surgically treated patients with acromegaly--a 10-year follow-up survey. *Endocrine Journal*. 2003;cz; 50(2):163–172.
105. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, i in. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;da; 89(4):1613–1617.
106. Akdeniz B, Gedik A, Turan O, i in. Evaluation of left ventricular diastolic function according to new criteria and determinants in acromegaly. *International Heart Journal*. 2012;db; 53(5):299–305.
107. Akgul E, Tokgozoglu SL, Erbas T, i in. Evaluation of the impact of treatment on endothelial function and cardiac performance in acromegaly. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*. 2010;dc; 27(8):990–996.
108. Akkoyunlu ME, Ilhan MM, Bayram M, i in. Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? *Respiratory Medicine*. 2013;dd; 107(11):1803–1809.
109. Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, i in. Risk factors for development of coronary heart disease in patients with acromegaly: a five-year prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;de; 92(11):4271–4277.
110. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, i in. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005;df; 20(10):1837–1844.
111. Celik O, Hatipoglu E, Akhan SE, i in. Acromegaly is associated with higher frequency of female sexual dysfunction: experience of a single center. *Endocrine Journal*. 2013;dg; 60(6):753–761.
112. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, i in. Clinical indicators of biochemical remission in acromegaly: does incomplete disease control always mean therapeutic failure? *Clinical Endocrinology*. 2005;dh; 62(4):410–417.
113. Didoni G, Grottol S, Gasco V, i in. Cost-of-illness study in acromegalic patients in Italy. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2004;di; 27(11):1034–1039.
114. Matta MP, Couture E, Cazals L, i in. Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2008;dj; 158(3):305–310.

115. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, i in. Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clinical Endocrinology*. 2001;dk; 55(3):307–313.
116. van Thiel SW, Bax JJ, Biermasz NR, i in. Persistent diastolic dysfunction despite successful long-term octreotide treatment in acromegaly. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2005;dl; 153(2):231–238.
117. Davi MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, i in. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2008;dm; 159(5):533–540.
118. Giordano C, Ciresi A, Amato MC, i in. Clinical and metabolic effects of first-line treatment with somatostatin analogues or surgery in acromegaly: a retrospective and comparative study. *Pituitary*. 2012;dn; 15(4):539–551.
119. Martín-Rodríguez JF, Madrazo-Atutxa A, Venegas-Moreno E, i in. Neurocognitive function in acromegaly after surgical resection of GH-secreting adenoma versus naïve acromegaly. *PLoS One*. 2013;do; 8(4):e60041.
120. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, i in. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;dp; 93(12):4649–4655.
121. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, i in. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;dq; 98(8):3402–3410.
122. Puder JJ, Nilavar S, Post KD, i in. Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;dr; 90(4):1972–1978.
123. Roemmler J, Gutt B, Fischer R, i in. Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly-correlation to disease activity. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung*. 2012;ds; 16(4):1247–1253.
124. Ronchi CL, Varca V, Beck-Peccoz P, i in. Comparison between six-year therapy with long-acting somatostatin analogs and successful surgery in acromegaly: effects on cardiovascular risk factors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;dt; 91(1):121–128.
125. Rossi E, Zuppi P, Pennestrí F, i in. Acromegalic cardiomyopathy. Left ventricular filling and hypertrophy in active and surgically treated disease. *Chest*. 1992;du; 102(4):1204–1208.
126. Serri O, Beauregard C, Hardy J. Long-term biochemical status and disease-related morbidity in 53 postoperative patients with acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;dv; 89(2):658–661.
127. Terzolo M, Avonto L, Matrella C, i in. Doppler echocardiographic patterns in patients with acromegaly. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1995;dw; 18(8):613–620.
128. Tzanela M, Vassiliadi DA, Gavalas N, i in. Glucose homeostasis in patients with acromegaly treated with surgery or somatostatin analogues. *Clinical Endocrinology*. 2011;dx; 75(1):96–102.
129. Unubol M, Eryilmaz U, Guney E, i in. QT dispersion in patients with acromegaly. *Endocrine*. 2013;dy; 43(2):419–423.
130. Gutzwiller FS, Schwenkglens M, Blank PR, i in. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *European Journal of Heart Failure*. 2012;dz; 14(7):782–790.
131. Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, i in. Cost-effectiveness of coronary CT angiography versus myocardial perfusion SPECT for evaluation of patients with chest pain and no known coronary artery disease. *Radiology*. 2010;ea; 254(3):801–808.
132. Rely K, Galindo-Suárez RM, Alexandre PK, i in. Cost Utility of Sirolimus versus Tacrolimus for the Primary Prevention of Graft Rejection in Renal Transplant Recipients in Mexico. *Value in Health Regional Issues*. 2012;eb; 1(2):211–217.
133. Arias A, Masson W, Bluro I, i in. Cost-effectiveness analysis of alternative strategies for the management of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Rev Argent Cardiol*. 2011;ec; 79(4):337–343.

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Podsumowanie wyników – dane szczegółowe z analizy klinicznej [2].....	17
Tabela 2.	Uzupełniająca ocena efektywności (dane Zamawiającego)	18
Tabela 3.	Źródła danych o efektach zdrowotnych	26
Tabela 4.	Charakterystyka populacji – badanie PAOLA.....	30
Tabela 5.	Dane – efektywność PAS i SSA – badanie PAOLA – analiza kliniczna [4]	31
Tabela 6.	Dane – średnia efektywność PAS w modelu, przy założeniu rozkładu dawek: PAS40: 65%/ PAS 60: 35%.....	31
Tabela 7.	Odpowiedź na leczenie – wyniki szczegółowe badania PAOLA.....	33
Tabela 8.	Wyniki dla porównania PAS vs SSA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych	33
Tabela 9.	Charakterystyka badań oceniających użyteczności stanów zdrowia związanych z akromegalią.....	35
Tabela 10.	Użyteczności – dane z badania PAOLA	35
Tabela 11.	Użyteczności stanów zdrowia związanych z akromegalią – analiza wrażliwości.....	37
Tabela 12.	Spadki użyteczności związane z wystąpieniem cukrzycy – ogólne katalogi użyteczności	38
Tabela 13.	Współczynniki SMR z podziałem na poziom kontroli biochemicznej akromegalii.....	39
Tabela 14.	SMR – wyniki z podziałem na kontrolę i brak kontroli biochemicznej akromegalii.....	39
Tabela 15.	Pasyreotyd – koszty jednostkowe opakowań [zł].....	40
Tabela 16.	Oktreotyd i lanreotyd – koszty jednostkowe opakowań [zł].....	41
Tabela 17.	SSA – koszt 4 tygodni terapii [zł]	41
Tabela 18.	Koszty podania leków i monitorowania terapii	42
Tabela 19.	Koszty terapii przeciwcukrzycowej – Śliwczyński 2017 [38]	43
Tabela 20.	Koszt cukrzycy w modelu	44
Tabela 21.	Powikłania akromegalii – częstość poszczególnych powikłań – dane z badań	45
Tabela 22.	Koszty powikłań akromegalii – choroba niedokrwienna serca – koszty roczne	48
Tabela 23.	Leczenie obturacyjnego bezdechu sennego – świadczenia NFZ	48
Tabela 24.	Koszty powikłań akromegalii – obturacyjny bezdech senny - koszty roczne	49
Tabela 25.	Koszty leczenia chorób współistniejących akromegalii [zł]	49
Tabela 26.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	53
Tabela 27.	Wyniki kliniczne [lata]	56
Tabela 28.	Wyniki ekonomiczne.....	56
Tabela 29.	Współczynnik ICUR, ICER i ceny progowe	56
Tabela 30.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	62
Tabela 31.	Analiza wrażliwości – analiza CUA – perspektywa płatnika publicznego	64
Tabela 32.	Analiza wrażliwości – analiza CUA – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta	65
Tabela 33.	Porównanie analiz ekonomicznych.	70
Tabela 34.	SMR – wyniki z podziałem na poziom kontroli IGF-1	71
Tabela 35.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	88
Tabela 36.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE.....	92
Tabela 37.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie Cochrane Library	92
Tabela 38.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej a	92
Tabela 39.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	94
Tabela 40.	Strategia wyszukiwania danych o użytecznościach dotyczących leczenia akromegalii ..	100

Tabela 41.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej ^a	101
Tabela 42.	Charakterystyka badań oceniających użyteczności stanów zdrowia związanych z akromegalią.....	102
Tabela 43.	Strategia wyszukiwania parametrów użyteczności na podstawie źródeł danych w bazie Medline	104
Tabela 44.	Strategia wyszukiwania parametrów analizy na podstawie źródeł danych w bazie Medline	105
Tabela 45.	SMR – wyniki z podziałem na poziom kontroli IGF-1	106
Tabela 46.	SMR – wyniki z podziałem na poziom GH.....	106
Tabela 47.	Powikłania akromegalii – dane szczegółowe z badań.....	107
Tabela 48.	Zapytania – raport Clinical impact of biochemical control in acromegaly	110
Tabela 49.	Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym.....	113
Tabela 50.	Dostosowanie modelu – algorytm Welte 2004 [1]	119

Spis wykresów

	58
	58
	59
	59
	60
	60
	61
	61

Spis ilustracji

Schemat 1.	Schemat postępowania w leczeniu akromegalii wg polskich wytycznych [3].....	12
Schemat 2.	Struktura modelu – schemat uproszczony – ramię PAS.....	21
Schemat 3.	Struktura modelu – schemat uproszczony – ramię SSA.....	21
Schemat 4.	Diagram obrazujący kolejne etapy procesu selekcji analiz ekonomicznych	93
Schemat 5.	Diagram obrazujący kolejne etapy procesu selekcji analiz ekonomicznych	101

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 35.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3.2, rozdz. 3.7.1
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	
2. analizę wrażliwości	rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz.5.1
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5.1
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5.1
4. oszacowanie 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;	Rozdz. 5.1
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz.3, Rozdz. 13.4
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz.3, Rozdz. 13.4
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument stanowi załącznik analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie 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.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
8. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5
9. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 5.6	
10. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników 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	Nie dotyczy
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Nie dotyczy
12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 13.1.1
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5.3.1
14. uzasadnienie zakresów zmienności	
15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5.3.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
17. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6

Wymaganie	Rozdział
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 13.1
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
18. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
19. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10, dostępne na życzenie

13. ANEKS

13.1. Przeprowadzone przeglądy systematyczne danych

13.1.1. Analizy ekonomiczne

W ramach analizy przeprowadzono Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne interwencji stosowanych w leczeniu akromegalii. Z powodu ograniczonej liczby badań dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego, w ramach przeglądu nie zawężano się do porównań obejmujących ocenianą interwencję (strategie nie były ukierunkowane na żadną interwencję). Przegląd przeprowadzono przeszukując następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed) [48],
- Cochrane Library [49]
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [50],
- NICE Evidence (*National Institute for Health and Clinical Excellence – Evidence search*) [51],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [52],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [53],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [54],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [55],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [56].

Przeszukanie przeprowadzono w sposób systematyczny w dniu 23 stycznia 2017 roku. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające jednostkę chorobową. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 36, Tabela 38).

Do analizy włączone zostały wszystkie opracowania spełniające kryteria dotyczące metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia. Strategie wyszukiwania nie zawierały ograniczeń na interwencję.

Kryteria włączenia badań do przeglądu analiz ekonomicznych

Metodyka: W przeglądzie systematycznym uwzględnione zostaną dowolne opracowania zawierające ocenę ekonomicznych aspektów prowadzenia terapii lub opisujące modelowanie przebiegu choroby.

Punkty końcowe: Koszty leków lub różnice w kosztach leków, koszty całkowite konkretnych terapii/sekwencji terapii lub różnice w kosztach całkowitych terapii, QALY lub różnice QALY pomiędzy

porównywanymi terapiami, LY lub różnice LY pomiędzy porównywanymi terapiami, wartości współczynników CER, CUR, ICER lub ICUR.

Tabela 36.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" OR CEA OR CUA OR CMA OR "economic review"	1 059 732
#2	Acromegaly OR acromegalic	9 853
#3	#1 AND #2	146
Data przeszukania: 23 stycznia 2017		

Tabela 37.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie Cochrane Library

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wyniki
#1	economic* or economical or economics or economic or cost-benefit or "cost benefit" or cost-consequences or "cost consequences" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or cost-utility or "cost utility" or "decision tree" or "Markov model" or "DES" or "discrete event simulation" or "discrete-event simulation" or "economic review" or "cost analysis" or "costs analysis" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or CEA or CUA or CMA or "economic review"	62 087
#2	Acromegaly or acromegalic	315
#3	#1 and #2	36
Data przeszukania: 23 stycznia 2017		

Tabela 38.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej a

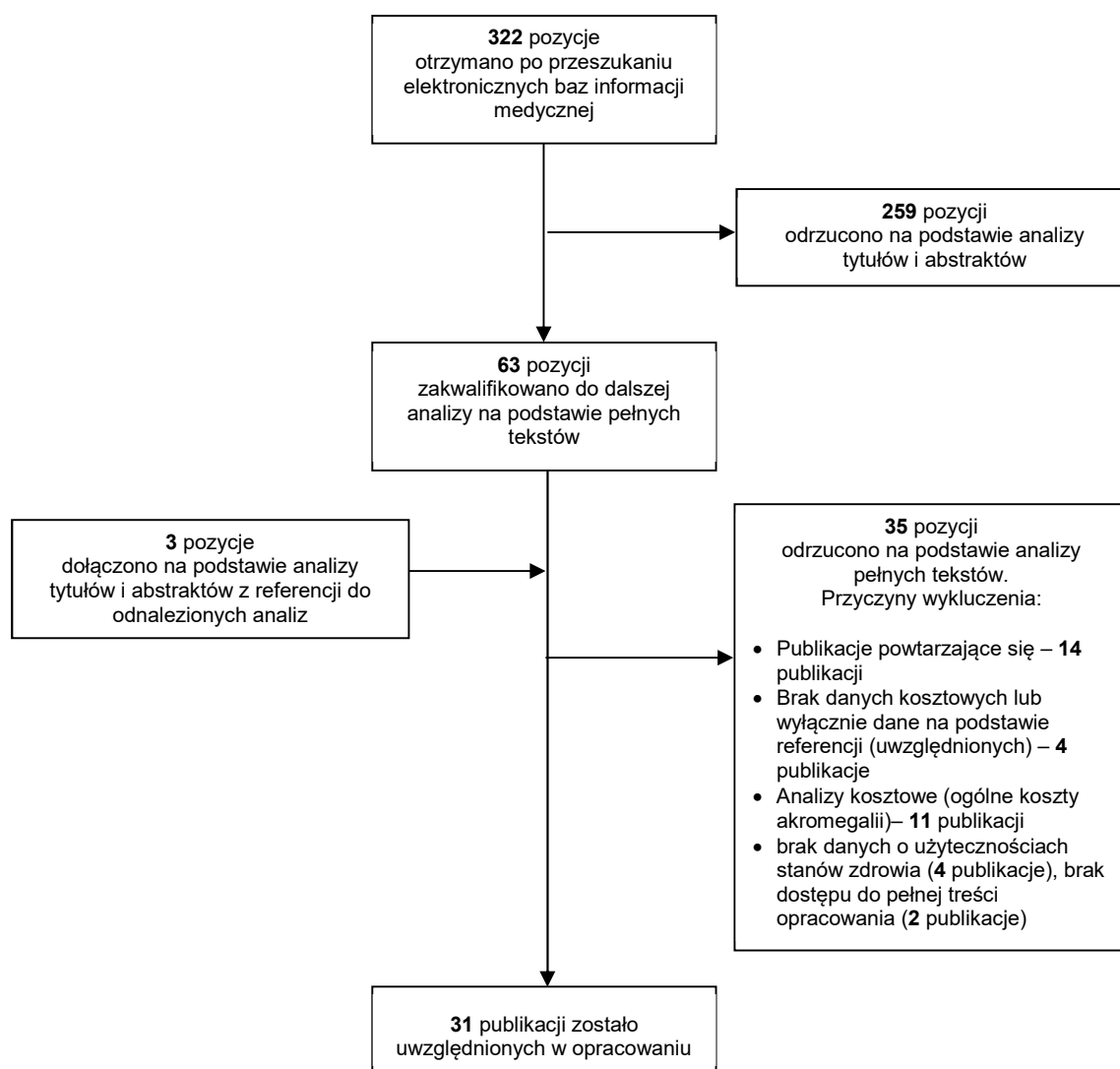
Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik ^{a b}						
		ISPOR ^c	NICE ^d	CADTH	PBAC	SMC	CEAR	DARE
1	acromegaly	50	27	7	0	8	2	25
2	acromegalic	11	4	2	0	0	1	1
Data przeszukania		23 stycznia 2017						

a) tabela zawiera zestawienie wszystkich wyników, które pojawiły się po wpisaniu słowa kluczowego w wyszukiwarki umożliwiające przeszukiwanie odpowiednich baz danych b) sumaryczna liczba wyników, wraz z ewentualnymi powtórzeniami c) łączna liczba różnych wyników w przeszukiwaniu słowa klucz dla tytułów oraz abstraktów (d) wyniki filtrowane: Systematic Review oraz Economic Evaluations

Oddzielnie przeszukano ponadto stronę AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [57], sprawdzając wszystkie zlecenia pod kątem analiz dla akromegalii. Odnaleziono opracowania dotyczące 2 analiz: analizy dla oktreotydu i pegwisomantu.

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono 146, natomiast w bazie Cochrane Library 36 publikacji. W pozostałych bazach danych po wpisaniu słów kluczowych pojawiło się łącznie 140 wyników (dodatkowo 2 opracowania – strona AOTMiT). W sumie wraz z ewentualnymi powtórzeniami odnaleziono 322 wyników. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Łącznie przeanalizowano 63 prac w wersji pełnotekstowej. Dokładny sposób selekcji odnalezionych prac przedstawiony został na schemacie poniżej (Schemat 4).

Schemat 4.
Diagram obrazujący kolejne etapy procesu selekcji analiz ekonomicznych



13.1.1.1. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 39.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Etap leczenia	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo	Wyniki	Stopa dyskontowa
Hahl 2015 [58]	Farmakoterapia	PAS vs SSA + PEG	Model Markowa	30 lat, cykl półroczny	Finlandia	PAS dominuje nad SSA + PEG	Bd
Ferreira 2015 [59]	Farmakoterapia	Pegwisomant vs oktreotyd	Model Markowa	35 lat	Brazylia	Pegwisomant dominuje nad oktreotydem Oszczędności: 313 599.84 BRL	5%
Margusino-Framinan 2015 [60]	Pełne sekwencje leczenia	Przedoperacyjne leczenie farmakologiczne vs operacja wraz z następującymi po nich interwencjami	Drzewo decyzyjne	40 lat	Hiszpania	Leczenie przedoperacyjne farmakologiczne vs brak leczenia przedoperacyjnego: Zaraz po operacji: ICER 17 458 Pierwszy rok po operacji, leczenie SSA: ICER 4 454 Pierwszy rok po operacji, leczenie pegwisomantem: leczenie przedoperacyjne dominuje Pierwszy 1 do 4 dekad po operacji, leczenie SSA: leczenie przedoperacyjne dominuje Pierwszy 1 do 4 dekad po operacji, leczenie pegwisomantem: leczenie przedoperacyjne dominuje	Różne dla kolejnych dekad: 2,111% dla pierwszej 2,679% dla drugiej 2,715% dla trzeciej i czwartej
SMC 1048/15 [61]	Farmakoterapia	Pasyreotyd, SSA, pegwisomant, pegwisomant + SSA	Model Markowa	bd	Szkocja	Pasyreotyd vs SSA: ICUR 5 855£, inkrementalne QALY 0,37 Pasyreotyd vs pegwisomant: pasyreotyd dominuje Pasyreotyd vs pegwisomant + SSA: pasyreotyd dominuje	bd
Carlqvist 2016 [62]	Farmakoterapia	Pasyreotyd vs SSA	Model Markowa	Dożywotni	Szwecja	Pasyreotyd vs SSA: ICUR 668 116 SEK	bd
Xuan 2016 [63]	I linia farmakoterapii	Oktreotyd vs lanreotyd	Drzewo decyzyjne	1 rok	Chiny	Oktreotyd vs Lanreotyd: Oktreotyd dominuje	0%
Kimmell 2015 [64]	I linia farmakoterapii	Sekwencja leczenia rozpoczynająca się od SSA i od DA w monoterapii	Drzewo decyzyjne	Dożywotni (38 lat), brak cykli	USA	Koszt sekwencji rozpoczynanej od SSA: 1 616 535 –1 888 394 \$, Koszt sekwencji rozpoczynanej od DA: 1 344 676 \$	0%
Kousoulakou 2014 [65]	Terapia SSA 1. generacji	Lanreotyd vs oktreotyd	Drzewo decyzyjne	30 lat	Grecja	Lanreotyd: 165 739 € Oktreotyd; 195 635 € Δ koszty: -29 896 €	3,5%

Autor, rok	Etap leczenia	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo	Wyniki	Stopa dyskontowa
He 2014 [66]	Inicjacja leczenia	Leczenie operacyjne, Oktreotyd przed leczeniem operacyjnym, Lanreotyd przed leczeniem operacyjnym	Analiza wyników w rzeczywistej praktyce	Czas terapii neoadjuwantowej + 3 miesiące	Chiny	Leczenie operacyjne: 45 386 RMB, Kontrola choroby: 15/35 Oktreotyd przed leczeniem operacyjnym: 80 283 RMB; kontrola choroby: 5/18 Lanreotyd przed leczeniem operacyjnym: 70 521 RMB, kontrola choroby: 9/36	0%
Orlewska 2013 [67]	Terapia SSA 1. generacji	Oktreotyd vs lanreotyd	Analiza kosztów w rzeczywistej praktyce	Miesiąc	Polska	Oktreotyd: 6060,01 zł Lanreotyd – bezpośrednio po zmianie z oktreotydu: 4047,96 zł Lanreotyd – prospektywna część badania: 3941,84	0%
Orlewska 2012 [8]	Terapia SSA 1. generacji	Oktreotyd vs lanreotyd	Analiza kosztów w rzeczywistej praktyce	Miesiąc	Polska	Oktreotyd: 6123,12 zł Lanreotyd – bezpośrednio po zmianie z oktreotydu: 4089,52 zł Lanreotyd – prospektywna część badania: 3982,13	0%
Marko 2012 [68]	Pełne sekwencje leczenia (5 strategii)	1) operacja > SSA > PEG > SA + PEG; 2) operacja > SRS > SA > PEG; 3) SSA > operacja > SA > PEG 4) SA > SRS > PEG > SA + PEG 5) SSA > SRS > PEG > SA + PEG	Drzewo decyzyjne	Dożywotni (38 lat), brak cykli	USA	Strategia 1 : 495 156 \$, odsetek wyleczonych : 100% Strategia 2 : 242 789 \$, odsetek wyleczonych : 99% Strategia 3 : 1 137 506 \$, odsetek wyleczonych : 100% Strategia 4 : 186 700 000, odsetek wyleczonych 100% Strategia 5: 1 570 784 \$, odsetek wyleczonych: 100\$	0%
Bezemer 2012 [69]	Terapia SSA 1. generacji	Oktreotyd vs lanreotyd	Analiza kosztów w rzeczywistej praktyce	-	Holandia	Terapia z wykorzystaniem lanreotydu jest ok. 5% tańsza niż terapia z wykorzystaniem oktreotydu	0%

Autor, rok	Etap leczenia	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo	Wyniki	Stopa dyskontowa
Marty 2012 [70]	Terapia SSA 1. generacji	Lanreotyd vs oktreotyd	Drzewo decyzyjne	1 podanie leku	Francja, Niemcy, Wielka Brytania	Francja: Lanreotyd: 1305,20 € oktreotyd: 1340,10 € Δ koszty: 34,90 € Niemcy: Lanreotyd: 2322,30 € oktreotyd: 2413,40 € Δ koszty: 91,10 € Wielka Brytania Lanreotyd: 875,30 € oktreotyd: 1018,20 € Δ koszty: 142,90 €	0%
Fuji 2012 [44]	Pacjenci po niepowodzeniu oktreotydu	Pegwisomant vs oktreotyd	Model Markowa	Dożywotni (37 lat), 1 rok	Brazylia	Pegwisomant: LY: 15,18, QALY: 11,41 Oktreotyd: LY:14,41, QALY: 8,71 ICER: 491 553 \$ ICUR: 141 165 \$	Koszty: 5%, efekty zdrowotne: 5%
Brosa 2011 [71]	Terapia SSA 1. generacji	Lanreotyd vs oktreotyd	Drzewo decyzyjne	rok	Hiszpania	Lanreotyd: 9 546 €; Oktreotyd: 11 049 €	0%
Roze 2011 [72]	Terapia SSA 1. generacji	Lanreotyd vs oktreotyd	Drzewo decyzyjne	1 podanie leku	Wielka Brytania, Francja, Niemcy, USA – średnia dla wszystkich państw	Lanreotyd: 1628 € Oktreotyd: 1603 €	0%
Alfonso 2010 [73]	Terapia SSA 1. generacji	Oktreotyd vs lanreotyd jako rozpoczęcie leczenia farmakologicznego	Drzewo decyzyjne	2 lata	Kolumbia	Oktreotyd: koszty: 65 808 \$, GH <2,5: 65,3%; śmiertelność: 13,1% Lanreotyd: 848 394 \$; GH <2,5: 59,5% Śmiertelność: 13,4% Oktreotyd jest terapią dominującą	bd

Autor, rok	Etap leczenia	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo	Wyniki	Stopa dyskontowa
Zapata 2009 [74], Salinas Escudero 2009 [75]	Terapia SSA 1. generacji	Oktreotyd w monoterapii vs sekwencja lanreotyd > oktreotyd vs sekwencja oktreotyd > lanreotyd	Drzewo decyzyjne	18 miesięcy, bd	Meksyk	Oktreotyd w monoterapii: Koszty: 29 514 \$, odsetek pacjentów z kontrolą GH i IGF-1: 30% Lanreotyd> oktreotyd: Koszty: 28 926 \$, odsetek pacjentów z kontrolą GH i IGF-1: 37,8% Oktreotyd > lanreotyd: Koszty: 24 792 \$, odsetek pacjentów z kontrolą GH i IGF-1: 37,8% Lanreotyd > oktreotyd	bd
Biermasz 2009 [76]	Pełne sekwencje leczenia (4 strategie)	1) Operacja > SSA > PEG 2)SSA > operacja > SSA > PEG + SSA 3)SSA > PEG > operacja > SSA/PEG 4)Operacja > SSA > RT > PEG	Drzewo decyzyjne	Dożywotni (33 lata)	Holandia	Strategia 1:43,4 tys. € Strategia 2: 56,6 tys. € Strategia 3: 95,2 tys. € Strategia 4: 27 0 tys. €	0%
Moore 2009 [77], Somavert – Welsh Report[78], Connock 2007 [45]	Pacjenci nieodpowiadający na SSA	PEG vs leczenie konwencjonalne	Drzewo decyzyjne	Dożywotni/ 20-letni, rok	Wielka Brytania	Obliczenia producenta: Δ koszty: 196 056 £, ΔLY : 1,01 ; ΔQALY : 1,87 ; ICER: 194 349 £; ICUR: 105 119 £ Obliczenia agencji: Δ koszty: 199 663 £, ΔLY : 0,27 ; ΔQALY : 1,33 ; ICER: 3748 480 £; ICUR: 150 054 Obliczenia Moore 2009: horyzont 20 lat: 81 tys. £/QALY, 212 tys. £/LYG; horyzont 40 lat: 65 tys. £/QALY; 94 tys. £/LY	Koszty: 3,5%, efekty: 3,5%
Valentim 2008 [79]	Pełne sekwencje leczenia	Oktreotyd vs lanreotyd jako rozpoczęcie leczenia farmakologicznego	Drzewo decyzyjne	Rok	Brazylia	Obliczenia WMHTAG: PEG: 443 329 £, QALY: 11,00; LY: 14,06 leczenie konwencjonalne: 142 507 £, QALY: 9,48; LY: 11,00; Δ koszty: 300 822 £, ΔLY : 0,52 ; ΔQALY : 1,51 ; ICER: 578 004 £; ICUR: 198 621 £ Oktreotyd: 27 359 R\$ Lanreotyd:46 287 R\$ Oktreotyd vs lanreotyd Korzyści kliniczne w populacji 276 osób: unknienie podwyższonego poziomu GH: 12 osób, uniknięcie podwyższonego IGF-1: 17 osób, uniknięte zgony: 0,1; zyskane lata życia: 0,2	0%

Autor, rok	Etap leczenia	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo	Wyniki	Stopa dyskontowa
Zapata 2008 [80]	Terapia SSA 1. generacji	Oktreotyd vs lanreotyd rozpoczęcie leczenia farmakologicznego	Drzewo decyzyjne	15 miesięcy, bd	Meksyk	Lanreotyd: Koszty: 21 646 \$, % pacjentów z kontrolą GH i IGF-1: 30% Oktreotyd: Koszty: 24 614 \$, % pacjentów z kontrolą GH i IGF-1: 30%	bd
Moore 2002 [81]	Leczenie farmakologiczne	SSA vs kabergolina vs bromokryptyna vs brak leczenia	Drzewo decyzyjne	1 rok	Wielka Brytania	Oktreotyd: Koszty: 11 471- 11 544 £; QALY: 0,838 Lanreotyd Koszty: 9 328-9 173 £; QALY: 0,838 Bromokryptyna: Koszty: 824 £, QALY: 0,820 Kabergolina: Koszty: 996 £, QALY: 0,763 Brak leczenia: Koszty: 0 £, QALY: 0,738 ICER (LY) / ICUR SSA vs kabergolina: 64,5 mln £ / 530 900 £ SSA vs bromokryptyna: 18,6 mln £ / -126 271 £ SSA vs brak leczenia: 15,2 mln £ / 102 919 £ Kabergolina vs bromokryptyna: 0,5 mln £ / 2 983 £ Kabergolina vs bromokryptyna: 1,9 mln £ / 12 040 £ Bromokryptyna vs brak leczenia: 4,8 mln £ / 32 864 £	bd
SMC Pegvisomant Re-submission [46]	Pacjenci po niepowodzeniu SSA 1. generacji	Pegvisomant vs oktreotyd	bd	Dożywotni	Szkocja	ICUR: 105 tys. £	bd
Somavert – AOTM [47]	Pacjenci po niepowodzeniu SSA 1. generacji	Pegvisomant vs leczenie standardowe	Model Markowa	Dożywotni, 1 rok	Polska	PEG: Koszty: 2 386 123 zł, QALY: 13,0, LY: 15,5 Leczenie standardowe: 765 655 zł, QALY: 9,5, LY: 12,8 Δ koszty: 1 620 468 zł, ΔQALY: 3,48, ΔLY: 2,71; ICUR: 465 987 zł, ICER: 597 011 zł	Koszty: 5%, efekty zdrowotne: 3,5%
Oktreotyd AOTM [82]	Pełne sekwencje leczenia	Praktyka kliniczna z zastosowaniem oktreotydu vs praktyka kliniczna bez SSA	Model Markowa	Dożywotni, 1 rok	Polska	bd	Koszty: 5%, efekty zdrowotne: 3,5%

Autor, rok	Etap leczenia	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo	Wyniki	Stopa dyskontowa
Duan 2015 [83]	Pełne sekwencje leczenia	Przedoperacyjne leczenie farmakologiczne vs operacja wraz z następującymi po nich interwencjami	Badanie retrospektywne + model Markowa	Dożywotni	Chiny	<p>Pacjenci nieleczeni: 33,47 LY ΔLY vs brak leczenia</p> <p>Operacja/SSA + operacja -> Ponowna operacja: 4.25-4.7 Operacja/SSA+ operacja -> radioterapia + SSA/2 lata: 3,79-4.41 Operacja/SSA + operacja ->SSA: 5,07-5,21</p> <p>CER (LY) vs brak leczenia Operacja/SSA + operacja -> Ponowna operacja: 5 900-6 598 \$ Operacja/SSA + operacja -> radioterapia + SSA: 10 929-13 872 \$ Operacja/SSA+ operacja -> SSA: 54 631-85 542 \$</p>	Koszty: 5%, efekty zdrowotne: 5%

13.1.2. Użyteczności

Przeгляд systematyczny danych o użytecznościach dla stanów zdrowia właściwych dla akromegalii przeszukując następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed) [48],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [50],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [55].

Przeszukanie przeprowadzono w sposób systematyczny w dniu 23 stycznia 2016 roku. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE zawierała słowa klucze określające jednostkę chorobową (acromegaly i acromegalic) oraz słowa klucze dla użyteczności oraz metod pomiaru. Strategie wyszukiwania w bazach ISPOR oraz CEAR zawierały wyłącznie słowa klucze dla jednostki chorobowej i były tożsame ze strategiami dotyczącymi analiz ekonomicznych (por. Tabela 38). Szczegółowy opis strategii wyszukiwania dla bazy Medline przedstawiony został natomiast w tabeli poniżej (Tabela 40).

Do analizy włączone zostały wszystkie opracowania spełniające kryteria dotyczące metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia. Strategie wyszukiwania nie zawierały ograniczeń na interwencję.

Kryteria włączenia badań do przeglądu analiz ekonomicznych

Metodyka: W przeglądzie systematycznym uwzględnione zostaną dowolne opracowania zawierające ocenę użyteczności stanów zdrowia lub jakości stanów zdrowia określonej u pacjentów z akromegalią

Punkty końcowe: Użyteczności stanów zdrowia w przebiegu akromegalii lub spadku użyteczności związane z akromegalią, jakość życia pacjentów z akromegalią (mierzona z wykorzystaniem kwestionariuszy EQ-5D, SF-6d/SF-36 lub HUI-3)

Tabela 40.
Strategia wyszukiwania danych o użytecznościach dotyczących leczenia akromegalii

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#3	#1 AND #2	26
#2	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	18 286
#1	acromegaly or acromegalic	9 853
Data wyszukiwania: 23 stycznia 2017		

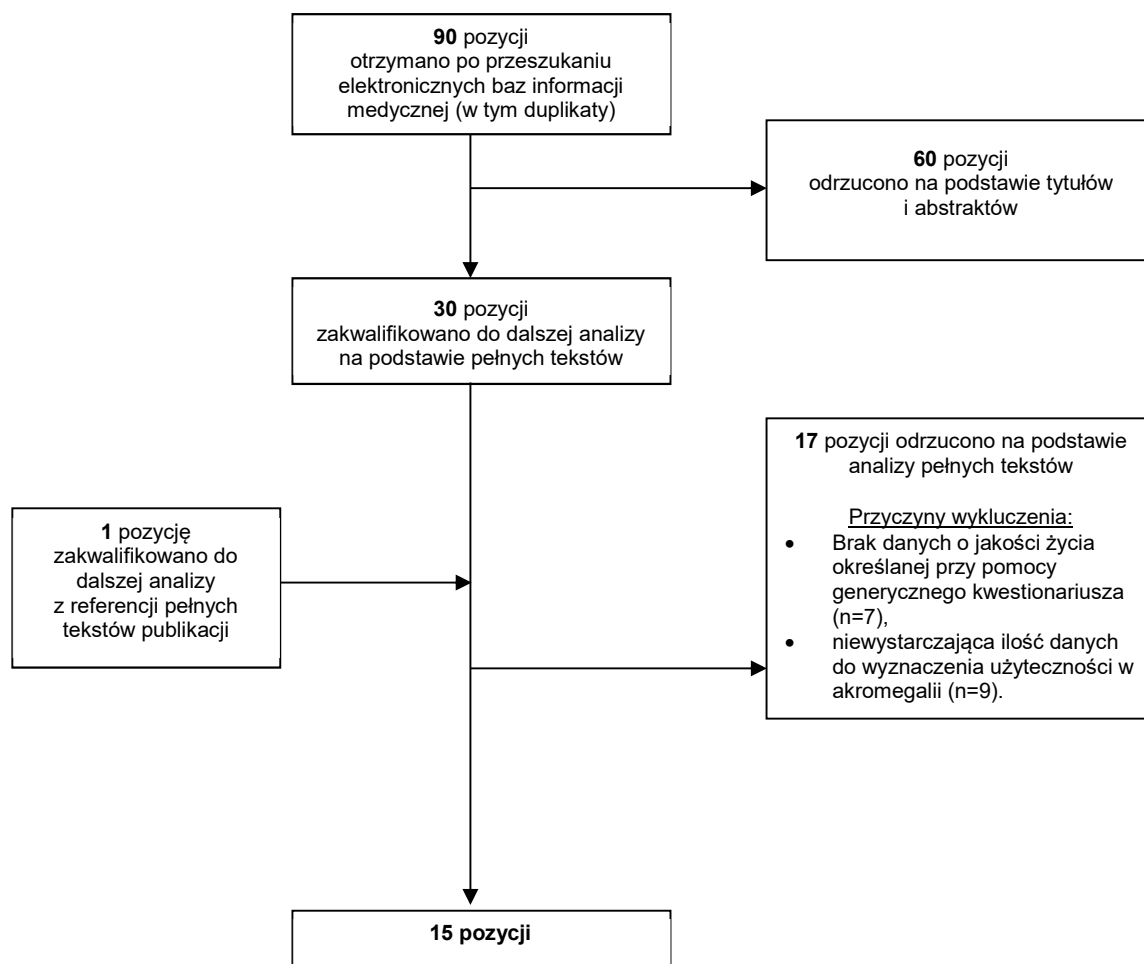
Tabela 41.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej^a

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik ^a	
		ISPOR ^b	CEAR
1	acromegaly	50	2
2	acromegalic	10	1

Data przeszukania **23 stycznia 2017**

a) tabela zawiera zestawienie wszystkich wyników, które pojawiły się po wpisaniu słowa kluczowego w wyszukiwarki umożliwiające przeszukiwanie odpowiednich baz danych b) słowa klucz zawarte w abstrakcie publikacji

Schemat 5.
Diagram obrazujący kolejne etapy procesu selekcji analiz ekonomicznych



Zestawienie informacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia zamieszczone zostało w tabeli poniżej. W przypadku danych obejmujących wyniki kwestionariusza SF-36, obliczenia użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono z wykorzystaniem algorytmu z opracowania Rowen 2009 [17].

Tabela 42.
Charakterystyka badań oceniających użyteczności stanów zdrowia związanych z akromegalią

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Badana próba	Państwo	Użyteczności
Wartości uzyskane bezpośrednio z publikacji źródłowej				
Andela 2015 [84]	EQ-5D VAS	73 (z remisją), w tym 28 – stosujący leki 45 – brak leków	Holandia	stosujący leki: 0,6958 brak leków: 0,6977
Tiemensma 2015 [85]	EQ-5D VAS	46 (z remisją)	Holandia	EQ-5D VAS: 0,6809
Liu 2015 [86]	EQ-5D	106	USA	EQ-5D: ogółem: 0,62 objawy choroby nieznaczne: 0,75 objawy choroby znacznie: 0,53 EQ-5D VAS: ogółem: 0,51 objawy choroby nieznaczne: 0,6429 objawy choroby znacznie: 0,4235
Paisley 2007 [87]	EQ-5D	56	Hiszpania	Mediany Ocena bazowa: EQ-5D UI: 0,73, EQ-5D VAS: 0,70 Re-ewaluacja: EQ-5D UI: 0,76, EQ-5D VAS: 0,70
Webb 2006 [23]	EQ-5D VAS	106; Grupa stabilna: 64 Grupa z wdrożonym/ intensyfikowanym leczeniem: 42	Hiszpania	Ocena bazowa: Grupa stabilna: 0,68 Grupa ze zmianą: 0,61 Re-ewaluacja: Grupa stabilna: 0,68 Grupa ze zmianą: 0,72
Rowles 2005 [88]	EQ-5D	80	Wielka Brytania	EQ-5D UI: 0,7 EQ-5D VAS: 0,664
Badia 2004 [89]	EQ-5D VAS	33	Hiszpania	Aktywna akromegalia: Wartość bazowa: 0,603 Ocena po 6 miesiącach: 0,743
Moore 2009 [77]	Założenie autorów	-	Walia	Spadek użyteczności związany z niekontrolowaną akromegalią: 0,08 (jak dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym)
Moore 2002 [81]	Założenie autorów	-	Wielka Brytania	GH < 2,5 mcl/l: 0,95 GH 2,5-10 mcl/l: 0,80 GH > 10 mcl/l: 0,70
Wartości przeliczone z kwestionariusza SF-36 przy wykorzystaniu modelu z opracowania Rowen 2009 [17]				
Fujio 2016 [18]	SF-36	41	Japonia	Pacjenci przed operacją: 0,622 3 miesiące po operacji: 0,656 po operacji, remisja całkowita: 0,662 po operacji, remisja częściowa: 0,645
Milian 2013 [22]	SF-36	106	Niemcy	Pacjenci przed operacją: 0,402 3 miesiące po operacji: 0,572 12 miesięcy po operacji: 0,622

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Badana próba	Państwo	Użyteczności
Dantas 2013 [21]	SF-36	42 ogółem (kontrolowani i niekontrolowani)	Wielka Brytania	Kontrolowana akromegalia: 0,845 Niekontrolowana akromegalia: 0,708
Miller 2008 [90]	SF-36	58	Wielka Brytania	Akromegalia ogółem: 0,803 Pacjenci z bólem mięśniowo-szkieletowym (N=52): 0,781 Pacjenci bez bólu mięśniowo-szkieletowego (N=6): 0,932
Badia 2005 [91]	SF 36	Włochy: 208 Hiszpania: 71	Włochy, Hiszpania	Włochy: 0,815 Hiszpania: 0,789
Johnson 2003 [92]	SF-36	36	USA	Pacjenci z nowo zdiagnozowaną akromegalią lub aktywną akromegalią wymagającą dodatkowego leczenia: 0,601

Odnaleziono 7 opracowań dotyczących akromegalii, w których, bezpośrednio w ramach przeprowadzonych analiz, określone zostały użyteczności stanu zdrowia: Andela 2015 [84], Tiemensma 2015 [85], Liu 2015 [86], Paisley 2007 [87], Webb 2006 [23], Rowles 2005 [74] i Badia 2004 [89]. Jednocześnie tylko w 3 z tych opracowań użyteczności wyznaczone zostały przy wykorzystaniu zwalidowanego kwestionariusza (w pozostałych trzech – dane obejmują wyłącznie wyniki na skali wizualnej). W opracowaniu Rowles 2005 średnia użyteczność w populacji z akromegalią określona została na poziomie 0,7, natomiast w opracowaniu Paisley 2007 – w zależności od momentu przeprowadzenia ankiety (na początku, lub na końcu badania) mediany użyteczności uzyskanych w kwestionariuszu EQ-5D wyniosły 0,73 i 0,76. W badaniu Liu 2015 wartość użyteczności wynosi 0,62, przy czym dodatkowo wyróżniono podgrupy pacjentów ze względu na występowanie symptomów choroby (ból głowy, zmęczenie, nadmierna potliwość, obrzęk tkanek miękkich i stawów).

Wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D VAS w 5 odnalezionych opracowaniach mieściły się w zakresie 0,510-0,743. Najwyższe wartości uzyskiwane zostały u osób, u których zostało wdrożone lub zintensyfikowane leczenie (co prawdopodobnie wiązało się z uzyskaniem poprawy kontroli choroby).

Odnaleziono ponadto 6 opracowań, w których udokumentowane zostały wyniki w zakresie jakości życia ocenionej z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36. Wyniki te przeliczone zostały na użyteczności stanu zdrowia z wykorzystaniem algorytmu z opracowania Rowen 2009 [17] (najnowsza z odnalezionych publikacji, w których przedstawiono szczegółowo model estymacji użyteczności stanu zdrowia w skali kwestionariusza EQ-5D w oparciu o wyniki kwestionariusza SF-36). W trzech opracowaniach analizowane były użyteczności w grupie pacjentów składającej się przede wszystkim z osób nowo zdiagnozowanych, u których dopiero rozpoczyna się terapia akromegalii. W tej populacji szacowane użyteczności mieszczą się w zakresie 0,402-0,622. W trzech pozostałych opracowaniach wartości użyteczności mieściły się w zakresie od 0,708 (pacjenci z niekontrolowaną akromegalią – Dantas 2013 [21]) do 0,932 (pacjenci z akromegalia bez bólu mięśniowo-szkieletowego – Miller 2008 [90]). Wyniki te są zauważalnie wyższe niż wyniki określone bezpośrednio w oparciu o kwestionariusz

EQ-5D. Taka relacja wyniku najprawdopodobniej z faktu, że zastosowany model mapowania wyników kwestionariuszy SF-36 i EQ-5D w wielu przypadkach przeszacowuje poziom użyteczności [17].

13.1.3. Użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi terapii akromegalii

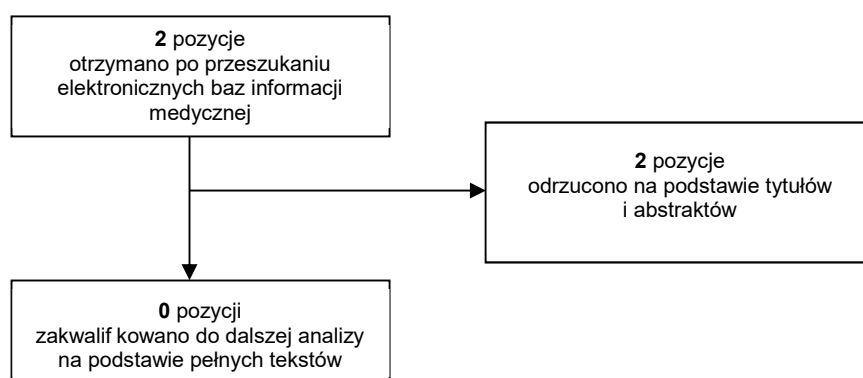
W analizie uwzględniono zdarzenie niepożądane jakim jest zaburzenie metabolizmu glukozy (cukrzyca). Przeszukano bazę danych Medline, pod kątem badań, które zawierają informacje o użyteczności związanej z kontrolą glikemii u pacjentów z akromegalią. W wyniku zastosowania poniższej strategii wyszukiwania, po analizie tytułów i abstraktów odnaleziono tylko 2 opracowania.

Tabela 43.
Strategia wyszukiwania parametrów użyteczności na podstawie źródeł danych w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	2
#3	acromegaly or acromegalic	9 853
#2	(hyperglycemia OR hyperglycaemia OR hyperglycemic OR diabetes OR diabetic OR DM)	642 402
#1	((utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3))	18 268

Data przeszukania: 23 stycznia 2017

Po przeczytaniu abstraktów dwóch odnalezionych publikacji nie zdecydowano się na włączenie ich do analizy.



Zamiast tego, w analizie wykorzystany został ogólny katalog użyteczności Sullivan 2006 [9], z którego odpowiednie parametry w obliczeniach zastosowali autorzy oryginalnego modelu.

13.1.4. Standaryzowane współczynniki śmiertelności

W celu określenia wartości przyjętych parametrów dokonano przeszukania bazy Medline (przez PubMed). W wyniku pierwszego wstępnego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono metaanalizę Dekkers roku 2008 [93], zawierającą badania opublikowane do końca 2006. Odnaleziono w ramach systematycznego przeglądu literatury Z tego względu przeszukiwanie bazy Medline ograniczono do publikacji późniejszych (Tabela 9).

Tabela 44.
Strategia wyszukiwania parametrów analizy na podstawie źródeł danych w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#2 Filters: published from 2006/06/01	292
#2	(Acromegaly OR Acromegalic) AND (mortality OR "death rate" OR SMR OR "standardized mortality ratio" OR "risk of death" OR "survival rate")	550
#1	("Systematic Review" OR Metaanalysis) AND (Acromegaly OR Acromegalic) AND (mortality OR "death rate" OR SMR OR "standardized mortality ratio" OR "risk of death" OR "survival rate")	5

Data przeszukania: 15 lutego 2017

Po przeszukaniu bazy odnaleziono łącznie 231 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty. Do dalszej analizy włączono 26 publikacji. Wśród nich odnaleziono kolejną metaanalizę Holdaway 2008 [32] stanowiącą rozszerzenie znalezionej uprzednio metaanalizy Dekkers 2008. W ramach tego opracowania przeprowadzono obliczenia współczynników SMR z podziałem na poziom kontroli biochemicznej. W związku z tym w ramach niniejszej analizy zdecydowano się ograniczyć do uzupełnienia wyników opracowania Holdaway 2008 o nowsze opracowania. Tylko w 4 badaniach opublikowanych po zakończeniu analiz z przeglądu Holdaway 2008 odnaleziono dane umożliwiające włączenie ich do analizy (Mercado 2014 [94]– kontrola IGF-1 i GH, Wu 2010 [33] – kontrola IGF-1 i GH, kontrola biochemiczna, Arosio 2012 [34], Colao 2014 [35]– kontrola biochemiczna).

Odnalezione dane i przeprowadzona metaanaliza dotycząca SMR wyznaczanego w odniesieniu do pełnej kontroli akromegalii zamieszczone zostały w głównej części dokumentu (Tabela 14).

W przypadku danych dotyczących pacjentów uzyskujących właściwy poziom kontroli biochemicznej (pełna kontrola biochemiczna, odpowiedni poziom GH lub IGF-1) w obliczeniach zastosowany został model stały (niewielka heterogeniczność danych z różnych publikacji), natomiast w przypadku metaanalizy współczynników SMR w populacji pacjentów z niekontrolowaną akromegalią, ze względu na znaczną heterogeniczność wyników, zastosowany został model losowy (za wyjątkiem metaanalizy dla braku pełnej kontroli biochemicznej, w której po ocenie heterogeniczności zdecydowano się na model stały). Obliczenia wykonane zostały w programie Sophie (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji i zgodny z programem STATA v. 10.0).

Tabela 45.
SMR – wyniki z podziałem na poziom kontroli IGF-1

Badanie	Metaanaliza Holdaway 2008	SMR – IGF-1 podwyższony	SMR – IGF-1 w normie
Swearingen 1998 [95]	tak	1,8 [0,9; 3,6]	0,84 [0,3; 2,2]
Beauregard 2003 [96]	tak	4,8 [2,7; 8,7]	0,9 [0,3; 2,7]
Holdaway 2004 [97]	tak	3,5 [2,1; 5,8]	1,6 [0,9; 2,9]
Biermasz 2004 [98]	tak	-	1,2 [0,8; 1,8]
Kaappinen-Makelin 2005 [99]	tak	1,7 [0,9; 3,2]	0,7 [0,4; 1,2]
Trepp 2005 [100]	tak	1,4 [0,6; 3,3]	1,3 [0,6; 2,8]
Wu 2010 [33]	nie	2,28 [1,21; 3,89]	1,39 [0,45; 3,24]
Mercado 2014 [94]	nie	0,97 [0,44; 1,5]	0,55 [0,02; 1,08]
Metaanaliza	-	2,12 [1,39; 3,23]	1,10 [0,87; 1,40]

Tabela 46.
SMR – wyniki z podziałem na poziom GH

Badanie	Metaanaliza Holdaway 2008	SMR – GH > 2,5 mcg/l	SMR – GH < 2,5 mcg/l
Bates 1993 [101]	tak	2,2 [1,0; 4,0]	1,4 [0,5; 1,4]
Abosch 1998 [102]	tak	3,1 [1,5; 6,4]	1,0 [0,6; 1,7]
Orme 1998 [103]	tak	1,4 [1,2; 1,7]	1,1 [0,3; 3,8]
Beauregard 2003 [96]	tak	4,8 [2,7; 8,7]	0,9 [0,3; 2,7]
Arita 2003 [104]	tak	1,6 [0,6; 4,3]	1,1 [0,4; 3,1]
Holdaway 2004 [97]	tak	2,3 [1,6; 3,3]	1,5 [1,0; 2,3]
Biermasz 2004 [98]	tak	1,5 [0,7; 3,2]	1,2 [0,8; 1,8]
Ayuk 2004 [105]	tak	1,4 [1,1; 1,8]	-
Kaappinen-Makelin 2005 [99]	tak	1,6 [1,1; 2,3]	0,5 [0,3; 0,9]
Trepp 2005 [100]	tak	1,4 [0,6; 3,3]	1,3 [0,6; 2,8]
Wu 2010 [33]	nie	3,01 [1,65; 5,05]	0,86 [0,23; 2,20]
Mercado 2014 [94]	nie	1,50 [0,52; 2,48]	0,44 [0,16; 0,72]
Metaanaliza	-	1,91 [1,54; 2,37]	1,05 [0,87; 1,26]

Odnalezione dane i przeprowadzona metaanaliza dotycząca SMR wyznaczanego w odniesieniu do pełnej kontroli akromegalii zamieszczone zostały w głównej części dokumentu (rozdz. 3.5, Tabela 14). W obliczeniach zastosowany został model stały (niewielka heterogeniczność danych z różnych publikacji). Obliczenia wykonane zostały w programie Sophie.

13.2. Powikłania akromegalii

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące liczby pacjentów u których wystąpiło dane powikłanie, wraz ze źródłem. Poszczególne wartości w tabeli odwołują się do liczby pacjentów z powikłaniem z populacji kontrolujących chorobę/niekontrolujących choroby.

Tabela 47.
Powikłania akromegalii – dane szczegółowe z badań

Badanie	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z powikłaniami: kontrolowana/niekontrolowana akromegalia [%]						
		Nadciśnienie	Hiperglikemia	Zespół bezdechu śródsewnego	Hiperlipidemia	Niedoczynność przysadki	Nowotwory	Powikłania kardiologiczne ogółem
Akdeniz 2012 [106]	26/16	42,3/37,5	15,4/25,0	57,9/83,3				Przerost lewej komory: 30,8/37,5 Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory: 31,3/38,5
Akgul 2010 [107]	18/19							
Akkoyunlu 2013 [108]	20/22	25,0/27,3	10,0/27,3				0,0/9,1	Choroba niedokrwienna serca: 0,0/9,1
Bogazzi 2007 [109]	13/13	53,8/76,9	7,7/7,7				15,4/38,5	Przerost lewej komory 15,4/38,5
	15/11	66,7/27,3	13,3/9,1				13,3/45,5	Przerost lewej komory 13,3/45,5
Bonadonna 2005 [110]	21/15							Deformacje kręgosłupa: 33,0/80,0
Celik 2013 [111]	21/36	47,6/50,0	38,1/30,6	19,0/25,0		19,0/11,1		-
Damjanovic 2005 [112]	21/20	23,8/30,0	4,8/5,0		52,4/40,00			Hipogonadotropizm: 14,3/25,0
Didoni 2004 [113]	91/43			4,8/7,1		17,6/32,6	23,6/26,2	Choroba niedokrwienna serca: 23,6/26,2 Powikłania układu nerwowego: 15,2/11,7

Badanie	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z powikłaniami: kontrolowana/niekontrolowana akromegalia [%]							
		Nadciśnienie	Hiperglikemia	Zespół bezdechu śródsewnego	Hiperlipidemia	Niedoczynność przysadki	Nowotwory	Powikłania kardiologiczne ogółem	Pozostałe
Matta 2008 [114]	36/57	41,7/33,3	11,1/26,3	16,7/43,9		19,4/21,1			Powikłania stawowe: 38,9/45,6
Minniti 2001 [115]	15/15	40,0/53,3							
van Thiel 2005 [116]	8/8	37,0/62,5	12,5/25,0						
	14/9	0,0/22,2	14,3/22,2						
Davi' 2008 [117]	18/18	33,3/55,6	11,1/16,7			50,0/22,2		23,0/17,9	
Arita 2003 [104]	73/81	17,8/17,4	9,6/18,5		9,6/11,1		2,7/7,4		
Giordano 2012 [118]	129/102	41,1/69,6	3,9/2,0						
Martin-Rodriguez 2013 [119]	20/20	25,0/50,0	10,0/20,0	5,0/25,0	15,0/20,0	40,0/20,0	5,0/0,0		Powikłania stawowe: 10,0/10,0 Kamica żółciowa: 5,0/20,0 Depresja: 30,0/15,0
Mazziotti 2008 [120]	25/15								Złamania kręgow: 43,9/77,6
Mazziotti 2013 [121]	48/40								Złamania kręgow: 23,0/51,0
Puder 2005 [122]	41/25	22,0/20,0							
Roemmler 2012 [123]	23/29			47,8/65,5					
Ronchi 2006 [124]	62/7		14,6/42,9						
Rossi 1992 [125]	9/20	44,4/30,0	44,4/30,0			0,0/5,0			

Badanie	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z powikłaniami: kontrolowana/niekontrolowana akromegalia [%]							
		Nadciśnienie	Hiperglikemia	Zespół bezdechu śródsewnego	Hiperlipidemia	Niedoczynność przysadki	Nowotwory	Powikłania kardiologiczne ogółem	Pozostałe
Serri 2004 [126]	34/19	32,4/26,3	5,9/10,5						
Terzolo 1995 [127]	10/15	30,0/40,0	0,0/13,3						Kardiomiopatia przerostowa: 50,0/60,0
Tzanela 2011 [128]	50/53	24,0/35,8							
Unubol 2013 [129]	6/14								Przerost lewej komory: 50,0/21,4 Nieprawidłowości w badaniu EKG: 83,3/78,6

13.3. Strategie wyszukiwania – raport *Clinical impact of biochemical control in acromegaly*

W tabeli poniżej zestawione zostały zapytania przeszukania, jakie przeprowadzono w ramach systematycznego przeglądu danych dotyczących zależności pomiędzy kontrolą akromegalii i powikłaniami w raporcie *Clinical impact of biochemical control in acromegaly* [10] dostarczonym przez Zamawiającego. Przeszukania przeprowadzone zostały w lipcu 2014 roku.

Tabela 48.
Zapytania – raport *Clinical impact of biochemical control in acromegaly*

#	Wyszukiwanie	N
1	Acromegaly AND control AND mortality	129
2	Acromegaly AND control AND symptom	18
3	Acromegaly AND control AND comorbidities	30
4	Acromegaly AND control AND morbidity	192
5	Acromegaly AND control AND headache	14
6	Acromegaly AND control AND heat AND intolerance	0
7	Acromegaly AND control AND ring AND size	2
8	Acromegaly AND control AND shoe AND size	0
9	Acromegaly AND control AND facial AND changes	5
10	Acromegaly AND control AND hypogonadism	18
11	Acromegaly AND control AND amenorrhea	6
12	Acromegaly AND control AND impotence	2
13	Acromegaly AND control AND visual AND changes	5
14	Acromegaly AND control AND sleep AND apnoea	35
15	Acromegaly AND control AND perspiration	16
16	Acromegaly AND control AND paraesthesia	1
17	Acromegaly AND control AND forehead	2
18	Acromegaly AND control AND nose	7
19	Acromegaly AND control AND jaw	6
20	Acromegaly AND control AND visual AND field	12
21	Acromegaly AND control AND hand	24
22	Acromegaly AND control AND feet OR foot	6
23	Acromegaly AND control AND skin	17
24	Acromegaly AND control AND bite	1
25	Acromegaly AND control AND carpal AND tunnel	9

#	Wyszukanie	N
26	Acromegaly AND control AND surgery	349
27	Acromegaly AND control AND radiotherapy	167
28	Acromegaly AND control AND radiation	55
29	Acromegaly AND control AND octreotide LAR OR Sandostatin LAR	78
30	Acromegaly AND control AND lanreotide Autogel OR Somatuline Autogel	27
31	Acromegaly AND control AND pegvisomant OR Somavert	87
32	Acromegaly AND control AND dopamine AND agonist	23
33	Acromegaly AND control AND cabergoline	29
34	Acromegaly AND control AND bromocriptine	23
35	Acromegaly AND GH AND surgery	759
36	Acromegaly AND GH AND radiotherapy	273
37	Acromegaly AND GH AND radiation	91
38	Acromegaly AND GH AND octreotide LAR OR Sandostatin LAR	142
39	Acromegaly AND GH AND lanreotide Autogel OR Somatuline Autogel	40
40	Acromegaly AND GH AND dopamine AND agonist	43
41	Acromegaly AND GH AND cabergoline	47
42	Acromegaly AND GH AND bromocriptine	102
43	Acromegaly AND IGF-1 AND surgery	571
44	Acromegaly AND IGF-1 AND radiotherapy	200
45	Acromegaly AND IGF-1 AND radiation	69
46	Acromegaly AND IGF-1 AND octreotide LAR OR Sandostatin LAR	119
47	Acromegaly AND IGF-1 AND lanreotide Autogel OR Somatuline Autogel	36
48	Acromegaly AND IGF-1 AND pegvisomant OR Somavert	140
49	Acromegaly AND IGF-1 AND dopamine AND agonist	30
50	Acromegaly AND IGF-1 AND cabergoline	49
51	Acromegaly AND IGF-1 AND bromocriptine	67
52	Acromegaly AND control AND quality of life OR QoL	44
53	Acromegaly AND surgery AND quality of life OR QoL	42
54	Acromegaly AND radiotherapy AND quality of life OR QoL	22
55	Acromegaly AND radiation AND quality of life OR QoL	3
56	Acromegaly AND (octreotide LAR OR Sandostatin LAR) AND (quality of life OR QoL)	10
57	Acromegaly AND (lanreotide Autogel OR Somatuline Autogel) AND (quality of life OR QoL)	3
58	Acromegaly AND (pegvisomant OR Somavert) AND (quality of life OR QoL)	19
59	Acromegaly AND dopamine AND agonist AND quality of life OR QoL	3
60	Acromegaly AND cabergoline AND quality of life OR QoL	2
61	Acromegaly AND bromocriptine AND quality of life OR QoL	1

#	Wyszukanie	N
62	Acromegaly AND long-term AND benefit	14
63	Acromegaly AND long-term AND control	151
64	Acromegaly AND control AND visual	129
65	Acromegaly AND surgery AND control OR GH OR IGF-1	18

13.4. Parametry modelu

Tabela 49.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Średnia/wartość ustawienie podstawowe	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	Opis	Źródło/Założenie
Parametry obliczeniowe – arkusz „Inputs”							
Inuse_time	30	-	-	2-50	tak	Długość horyzontu czasowego w latach	Założenie modelu (rozdz.2.6)
Inuse_age	45	1,69	Normalny	40-65	nie	Wiek pacjentów w modelu	Badanie PAOLA (rozdz.3.1)
discount_cost	5%	-	-	0-5%	tak	Stopa dyskontowa dla kosztów	Wytyczne AOTM
discount_benefit	3,5%	-	-	0-5%	Tak	Stopa dyskontowa dla efektów	Wytyczne AOTM
Owsa_var	20%	-	-	16%-20%	nie	Zakres zmienności parametrów, dla których nie było możliwe określenie rozkładu prawdopodobieństwa	Założenie modelu, podejście dopuszczalne w analizach ekonomicznych [130–133]
Inuse_discontinue	0%	0%	-	-	nie	Parametr techniczny, nieużywany w opisanej wersji modelu	-
Inuse_relapse	0%	0%	-	-	nie	Parametr techniczny, nieużywany w opisanej wersji modelu	-
Inuse_inad_transitio_nrate_Medtx	100%	0%	-	-	nie	Przejęcie do kolejnej linii leczenia farmakologicznego o ile jest dopuszczona w przypadku braku odpowiedzi	Przyjęte ścieżki modelu i warunki programu lekowego
inuse_inad_transitio_nrate_Rtx	15%	-	10%-20%	-	-	-	-
Inuse_pasDoseEsca _l	65%	-	-	0-100%	tak	Odsetek pacjentów leczonych PAS w dawce 40 mg	Założenie autorów oryginalnego modelu, spójne z wynikami badania PAOLA (rozdz. 3.7.1.1)
Inuse_female	56,1%	3,52%	-	49,1%-63,0%	nie	Odsetek kobiet	Badanie PAOLA (rozdz.3.1)

Parametr	Średnia/wartość ustawienie podstawowe	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	Opis	Źródło/Założenie
drugcost_pas40	zależna od uwzględnienia/nieuwzględnienia RSS	-	-	-	nie	Koszt rocznej terapii PAS 60	Informacje od Zamawiającego (rozdz. 3.7.1.1)
drugcost_pas60	zależna od uwzględnienia/nieuwzględnienia RSS	-	-	-	nie	Koszt rocznej terapii PAS 60	Informacje od Zamawiającego (rozdz. 3.7.1.1)
inuse_drugcost8	Zależna od perspektywy i RSS	-	-	-	tak	Koszt rocznej terapii OCT	Informacje od Zamawiającego (rozdz.3.7.1.2)
inuse_admincost1	1410,91	-	-	-	nie	Koszt roczny podania PAS 60	Świadczenie porady ambulatoryjnej związane z realizacją programu lekowego (rozdz.3.7.2)
inuse_admincost1	0	-	-	-	nie	Koszt roczny podania SSA	Świadczenie realizowane w ramach wizyt ambulatoryjnych lub świadczeń POZ (rozdz.3.7.2)
inuse_monitorcost1_control	1754	-	-	-	nie	Koszt monitorowania akromegalii u pacjentów osiagających kontrolę – terapia PAS	Analiza BIA [37] (rozdz.3.7.2)
inuse_monitorcost8_control	512,83	-	-	-	nie	Koszt monitorowania akromegalii u pacjentów nieosiagających kontroli – terapia SSA	
inuse_monitorcost1_inad	1754	-	-	-	nie	Koszt monitorowania akromegalii u pacjentów nieosiagających kontroli – terapia PAS	
inuse_monitorcost8_inad	512,83	-	-	-	nie	Koszt monitorowania akromegalii u pacjentów nieosiagających kontroli – terapia SSA	
inuse_control_hospcost	0	-	-	-	nie	Parametry techniczne, nieużywane w przedstawionej wersji modelu	-
inuse_inad_hospcost	0	-	-	-	nie		
Inuse_hyperpas40	Zależne od perspektywy	-	-	Zależny od perspektywy	Tak	Średni roczny koszt leków hipogl kemizujących przy terapii PAS 40	Iloczyn kosztów leków hipoglikemizujących i odsetka

Parametr	Średnia/wartość ustawienie podstawowe	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	Opis	Źródło/Założenie
Inuse_hyperpas60		-	-	-	Tak	Średni roczny koszt leków hipoglikemizujących przy terapii PAS 60	pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie z zastosowaniem leków hipoglikemizujących dla danej interwencji (rozdz.3.7.3, 3.3)
Inuse_hyper8		-	-		tak	Średni roczny koszt leków hipoglikemizujących przy terapii SSA	
inuse_control_comorbiditycost	1361	-	-	0-1728	Tak	Średni roczny koszt powikłań – odpowiedź na leczenie	Kosz powikłań określony na podstawie opublikowanych danych kosztowych i danych o częstościach powikłań w zależności od kontroli akromegalii (rozdz. 3.7.4)
inuse_inadcomorbiditycost	2112	-	-	0-2686	tak	Średni roczny koszt powikłań – brak odpowiedzi na leczenie	
inuse_indirectcostcontrol	0	-	-	-	nie	Średni roczny koszt pośredni – odpowiedź na leczenie, parametr nieużywany w przedstawionej wersji modelu	-
inuse_indirectcostinadcontrol	0	-	-	-	nie	Średni roczny koszt pośredni – brak odpowiedzi na leczenie, parametr nieużywany w przedstawionej wersji modelu	-
inuse_pasSMR_control	1	-	-	-	nie	Współczynnik SMR – terapia PAS, odpowiedź na leczenie	Przegląd danych dotyczących śmiertelności w akromegalii (rozdz. 3.4.1)
inuse_SsaSMR_control	1	-	-	-	nie	Współczynnik SMR – terapia SSA, odpowiedź na leczenie	
inuse_RtxSMR_control	1	-	-	-	nie	Współczynnik SMR – po radioterapii, odpowiedź na leczenie, parametr nieużywany w przedstawionej wersji modelu	
inuse_pasSMR_igf	2,12	0,19	lognormalny	1,89-2,83	tak	Współczynnik SMR – terapia PAS, brak odpowiedzi na leczenie – ocena na podstawie IGF-1	
inuse_pasSMR_GH	1,92	0,12	lognormalny	1,53-2,40	tak	Współczynnik SMR – terapia PAS, brak odpowiedzi na leczenie – ocena na podstawie GH	
inuse_prob_bio_pas40ac	15,4%	4,5%	beta	6,6%-24,2%	tak	prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, PAS 40	Dane szczegółowe z badania PAOLA rozdz. 3.2

Parametr	Średnia/wartość ustawienie podstawowe	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	Opis	Źródło/Założenie
inuse_prob_bio_pas60ac	20,0%	5,0%	beta	10,3%-29,7%	tak	prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, PAS 60	
inuse_prob_bio_ssa	0%	0,0%	-	0%-35%	tak	prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie SSA	
inuse_prob_gh_pas40ac	35,4%	5,9%	beta	23,8%-47,0%	tak	prawdopodobieństwo kontroli GH, PAS 40	
inuse_prob_gh_pas60ac	43,1%	6,1%	beta	31,0%-55,1%	tak	prawdopodobieństwo kontroli GH, PAS 60	
inuse_prob_gh_ssa	13,2%	0,0%	-	-	tak	prawdopodobieństwo kontroli GH, SSA	
inuse_prob_igf_pas40ac	24,6%	5,3%	beta	14,1%-35,1%	tak	prawdopodobieństwo kontroli IGF-1, PAS 40	
inuse_prob_igf_pas60ac	26,2%	5,5%	beta	15,5%-36,8%	tak	prawdopodobieństwo kontroli IGF-1, PAS 60	
inuse_prob_igf_ssa	0,0%	0,0%	-	-	tak	prawdopodobieństwo kontroli IGF-1, SSA	
inuse_prob_tum_pas40ac	18,5%	4,8%	beta	9,0%-27,9%	nie	prawdopodobieństwo redukcji guza, PAS 40	
inuse_prob_tum_pas60ac	10,8%	3,8%	beta	3,2%-18,3%	nie	prawdopodobieństwo redukcji guza, PAS 60	
inuse_prob_tum_ssa	1,5%	9,4%	beta	0%-32,6%	nie	prawdopodobieństwo redukcji guza, SSA	
inuse_rtxresponse_igf	0,00%	-	-	-	nie	prawdopodobieństwo uzyskania kontroli IGF-1 po radioterapii – na cykl, parametr nieużywane w przedstawionej wersji modelu	-
inuse_rtxresponse_gh	0,00%	-	-	-	nie	prawdopodobieństwo uzyskania kontroli GH po radioterapii – na cykl, parametr nieużywany w przedstawionej wersji modelu	-
inuse_deathpostrtx	0,00%	-	-	-	nie	parametr techniczny, nieużywany w przedstawionej wersji modelu (założona wartość 0)	-

Parametr	Średnia/wartość ustawienie podstawowe	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	Opis	Źródło/Założenie
inuse_baselineutility	████	-		████	tak	użyteczność bazowa (pierwszy cykl leczenia)	
inuse_utility_IGFresponse	████	-		████	tak	użyteczność w stanie kontrola IGF-1	
inuse_utility_IGFnonresponse	████	-		████	tak	użyteczność w stanie brak kontroli IGF-1	
inuse_utility_GHresponse	████	-	normalny	████	tak	użyteczność w stanie kontrola GH	Analiza własna autorów oryginalnego modelu w oparciu o wyniki z badania PAOLA. Parametry użyteczności określone są w modelu jako zmienne wieku, płci i odpowiedzi na leczenie. Ze względu na zachowywanie stałych wartości wieku i struktury płci parametry te są wyznaczone jednoznacznie w analizie. (rozdz.3.4.1)
inuse_utility_GHnonresponse	████	-		████	tak	użyteczność w stanie brak kontroli GH	
inuse_utility_Bioresponse	████	-		████	tak	użyteczność w stanie kontroli biochemicznej	
inuse_utility_Biononresponse	████	-		████	tak	użyteczność w stanie braku kontroli biochemicznej	
inuse_utility_tumresponse	████	-		████	nie	użyteczność w stanie redukcji wielkości guza	
inuse_utility_tumnonresponse	████	-		████	nie	użyteczność w stanie braku redukcji kontroli guza	
inuse_utility_DM	-0,0351	0,0001	beta	-0,03-0,028	tak	Zmiana użyteczności związana z zaburzeniami metabolizmu glukozy	Sullivan 2006 [9] (rozdz. 3.4.1)
inuse_utility_angina	-0,156	0,063	beta	-0,28- -0,031	tak	Zmiana użyteczności w ostatnim roku życia chorego, parametr nieużywany w przedstawionej wersji modelu	Sullivan 2011 [24] (rozdz. 3.4.1)
Parametry ogólne ustawień modelu – arkusz „Executive summary”							
Measure of response -: 1st or 2nd gen SSA	Biochemical control	-	-	Biochemical control, GH, IGF-1, Tumour reduction	tak	definicja odpowiedzi na terapię PAS lub SSA	Analiza punktów końcowych skuteczności terapii w akromegalii

Parametr	Średnia/wartość ustawienie podstawowe	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	Opis	Źródło/Założenie
Measure of response: radiotherapy	IGF-1	-	-	IGF-1, GH	tak	definicja odpowiedzi na radioterapię, parametr nieużywany w przedstawionej wersji modelu	
Mortality benefit: SMR Pasireotide	IGF-1 elevated	-	-	IGF-1 elevated, GH elevatedm no SMR	tak	kryterium kontroli do wyznaczenia współczynnika SMR, terapia PAS	-
Mortality benefit: SMR SSA	IGF-1 elevated	-	-	IGF-1 elevated, GH elevatedm no SMR	tak	kryterium kontroli do wyznaczenia współczynnika SMR, terapia SSA	-
Mortality benefit: SMR Radiotherapy	IGF-1 elevated	-	-	IGF-1 elevated, GH elevatedm no SMR	tak	kryterium kontroli do wyznaczenia współczynnika SMR, radioterapia	-
Utility: Include Response Utility Benefit	Yes	-	-	Yes, No	nie	parametr określający, czy w analizie uwzględniona jest różnica użyteczności pomiędzy pacjentami z kontrolowaną i niekontrolowaną akromegalią	-
Utility: Include CV Disutility with Differential Death	No	-	-	Yes, No	tak	parametr określający, czy w analizie uwzględniona jest dodatkowy spadek użyteczności w ostatnim roku życia pacjenta	-
Utility: Include diabetes disutility	Include	-	-	Include, Do not include	tak	parametr określający, czy w analizie uwzględniony jest spadek użyteczności związany z wystąpieniem zaburzeń metabolizmu glukozy przy terapii PAS lub SSA	-

13.5. Dostosowanie modelu

Tabela 50.
Dostosowanie modelu – algorytm Welte 2004 [1]

Punkt oceny	Ocena kryterium	Ocena/Działania podjęte w ramach adaptacji modelu
Ogólne kryteria odrzucenia modelu		
Technologia oceniana w adaptowanym modelu nie jest porównywalna do technologii oceniane w państwie decyzyjnym	Ta sama technologia oceniana (pasyreotyd)	-
Komparator w modelu nie jest porównywalny do komparatora w państwie decyzyjny	Tylko część komparatorów z modelu jest komparatorami w analizie (pegwisomant – nie jest komparatorem w niniejszym dokumencie).	Zawężono zakres komparatorów.
Adaptowany model nie spełnia odpowiednich standardów jakościowych	Model spełnia standardy jakościowe, nie odbiega od innych analiz dla rozważanego problemu zdrowotnego (przeprowadzono systematyczne przeszukanie analiz ekonomicznych dla akromegalii)	-
Szczegółowe parametry adaptacji		
Perspektywa	Perspektywa modelu nie została sprecyzowana	Dostosowano model i uwzględniono 2 perspektywy – płatnika publicznego i płatnika publicznego i pacjenta
Stopy dyskontowe	Domyślne wartości w modelu to 3,5% dla kosztów i efektów	Dostosowano stopy procentowe do polskich wytycznych
Koszty medyczne	Koszty medyczne określone dla Wielkiej Brytanii	Przeprowadzono szczegółową analizę parametrów kosztowych, w modelu wprowadzono koszty określone dla warunków polskich
Sposób uwzględniania kosztów pośrednich	Domyślnie koszty te nie były uwzględniane w modelu	Nie uwzględniono kosztów pośrednich w adaptacji modelu.
Ceny	Ceny określone dla Wielkiej Brytanii	W adaptacji uwzględniono polskie dane z zakresu cen
Różnice prowadzenia praktyki medycznej (wpływ na standardy prowadzenia i wyniki leczenia)	Oryginalny model nie uwzględniał wpływu standardów prowadzenia terapii w Wielkiej Brytanii na wyniki leczenia, efekty terapii modelowane były bezpośrednio na podstawie danych z badań klinicznych, zużycie zasobów dopasowane zostało do danych z Wielkiej Brytanii	W adaptacji modelu zachowano sposób obliczeń, w którym efekty terapii określane są na podstawie danych z badań klinicznych (bez dostosowań związanych ze standardami prowadzenia terapii); przeprowadzono ocenę zużycia zasobów dla warunków polskich.
Dostępność technologii (wpływ na zużycie leku, efekt skali < utratę produktywności)	W modelu nie uzależniono żadnych parametrów od dostępności technologii	Przyjęto, że założenie dotyczące braku wpływu ogólnej dostępności technologii na parametry modelu jest prawidłowe w warunkach polskich
Zapadalność/chorobowość	Analiza ekonomiczna jest niezależna od parametrów zapadalności i chorobowości	Założenie to zostało uznane za prawidłowe w warunkach polskich

Punkt oceny	Ocena kryterium	Ocena/Działania podjęte w ramach adaptacji modelu
Charakterystyki populacji	W analizie pierwotnej wykorzystano charakterystyki populacji pacjentów z badania PAOLA	W dostosowaniu zachowano parametry populacji, charakterystyka problemu zdrowotnego implikuje, że parametry te powinny być zbliżone w różnych państwach, ponadto zachowanie charakterystyk pacjentów z badania PAOLA gwarantuje poprawność użytych parametrów efektywności pasyreotydu
Oczekiwana długość życia	W analizie wykorzystano tablice trwania życia dla populacji Wielkiej Brytanii	Tablice trwania życia w modelu zastąpiono tablicami trwania życia dla Polski
Preferencje dotyczące stanów zdrowia	Podstawowe użyteczności stanów zdrowia w modelu określono na podstawie wyników badania PAOLA.	Przeprowadzono systematyczne przeszukanie dotyczące użyteczności stanów zdrowia, w ramach którego nie odnaleziono danych o większej wiarygodności, niż dane użyte w oryginalnym modelu
Podejście pacjentów do terapii	Czynnik nie był oddzielnie analizowany w modelu	W kontekście rozważanego problemu zdrowotnego kwantyfikowanie parametrów związanych z podejściem pacjentów do terapii nie wydaje się konieczne
Produktywność i utrata produktywności	Domyślnie model nie uwzględnia parametrów produktywności i jej utraty	Zachowano to podejście w adaptacji modelu
Rozprzestrzenianie się choroby	Nie dotyczy	-
Dostosowanie modelowania		
Konieczność dostosowania modelowania	Zidentyfikowano kilka parametrów, które wymagały dostosowania (por. komórka obok)	Zmieniono parametry modelowania, które nie odpowiadały założeniom analizy: • dobór komparatorów: ograniczono do SSA
Możliwość dostępu do parametrów, które wymagają adaptacji	Pełny dostęp do parametrów, które wymagały adaptacji	-