

## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

**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 CHOROBAĄ PODCZAS  
LECZENIA INNYM ANALOGIEM SOMATOSTATYNY**

Wersja 2.0



## **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: 7 kwietnia 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 oraz danych o zużyciu leków. Dostosowanie zakończono dnia 24.08.2017.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

analiza danych, opis tekstu analizy, opracowanie arkusza kalkulacyjnego

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie arkusza kalkulacyjnego

[REDACTED]

koordynacja prac, analiza danych

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Novartis Poland Sp. z o.o.**

Marynarska 15,  
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentował

Tomasz Laczewski.

## SPIS TREŚCI

<b>1. STRESZCZENIE .....</b>	<b>6</b>
<b>2. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>	<b>9</b>
2.1. Cel analizy.....	9
2.2. Problem zdrowotny .....	9
2.3. Stan aktualny .....	10
2.3.1. Postępowanie w leczeniu akromegalii.....	10
2.3.2. Status refundacyjny.....	13
2.3.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	15
2.4. Interwencja oceniana .....	15
2.5. Założenia analizy .....	17
<b>3. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>20</b>
3.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	20
3.2. Forma analizy.....	21
3.3. Perspektywa analizy .....	21
3.4. Horyzont czasowy analizy.....	21
3.5. Populacja obecna.....	22
3.6. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu .....	22
3.7. Populacja docelowa .....	23
3.7.1. Oszacowanie wielkości populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych 23	
3.7.2. Oszacowanie wielkości populacji docelowej na podstawie danych sprzedażowych ...	27
3.7.3. Oszacowanie wielkości populacji w oparciu o dane z innych państw.....	29
3.7.4. Podsumowanie .....	30
3.8. Populacja ogólna.....	31
3.9. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej .....	31
3.10. Koszty.....	34
3.10.1. Leki i grupa limitowa.....	34
3.10.2. Kwalifikacja do programu lekowego.....	37
3.10.3. Monitorowanie leczenia.....	37
3.10.4. Podanie leków.....	42
3.10.5. Działania niepożądane.....	43
3.10.6. Choroby współistniejące .....	43
3.11. Analiza wrażliwości .....	44

<b>4. WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>46</b>
4.1. Scenariusz istniejący.....	46
4.1.1. Wydatki płatnika publicznego.....	46
4.1.2. Wydatki ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów.....	46
4.2. Scenariusz nowy .....	47
4.2.1. Wydatki przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS).....	47
4.2.1. Wydatki przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS).....	48
4.3. Wydatki inkrementalne.....	50
4.3.1. Wydatki przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS).....	50
4.3.2. Wydatki przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS).....	51
<b>5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>52</b>
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	52
5.2. Aspekty etyczne i społeczne .....	52
<b>6. PODSUMOWANIE .....</b>	<b>54</b>
<b>7. WNIOSKI .....</b>	<b>56</b>
<b>8. OGRANICZENIA.....</b>	<b>57</b>
<b>9. DYSKUSJA .....</b>	<b>58</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>61</b>
<b>11. SPIS ELEMENTÓW .....</b>	<b>63</b>
11.1. Spis tabel .....	63
<b>12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA     MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>65</b>
<b>13. ANEKS .....</b>	<b>67</b>
13.1. Analiza wrażliwości .....	67
13.1.1. Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu RSS.....	68
13.1.2. Wyniki analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia RSS.....	69
13.1.3. Podsumowanie .....	70
13.2. Populacja docelowa .....	71
13.2.1. Rozpowszechnienie akromegalii.....	71
13.2.2. Odsetek pacjentów poddawanych operacji chirurgicznej.....	72
13.2.3. Odsetek osób z remisją po operacji .....	73

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>DA</b>	Agoniści dopaminy <i>Dopamine agonist</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>GH</b>	Hormon wzrostu <i>Growth hormone</i>
<b>IGF-1</b>	Insulinopodobny czynnik wzrostu <i>Insulin-like growth factor 1</i>
<b>MRI</b>	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego <i>Magnetic resonance imaging</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OGTT</b>	Test obciążenia glukozą <i>Oral glucose test toleration</i>
<b>PAS</b>	Pasyreotyd <i>Pasireotide</i>
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>RSS</b>	Instrument podziału ryzyka <i>Risk Sharing Scheme</i>
<b>SSA</b>	Analogi somatostatyny <i>Somatostatin analogues</i>

# 1. STRESZCZENIE

## ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnych płatnika publicznego oraz pacjenta (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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 somatostatynnym (oktreotydem LAR w dawce  $\geq 30$  mg lub lanreotydem w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni).

## ■ Metodyka

W ramach analizy oszacowano wielkość populacji docelowej, którą stanowią dorośli pacjenci z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie zakończyło się sukcesem, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatynnym (SSA).

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym począwszy od 1 stycznia 2018 roku w dwóch scenariuszach:

- istniejącym, w którym założono, że refundacja leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach,
- nowym, w którym uwzględniono możliwość leczenia populacji docelowej pasyreotydem w ramach nowego programu lekowego.

W celu oszacowania liczby 4-tygodniowych terapii danymi substancjami stosowanymi w populacji docelowej w analizowanym horyzoncie czasowym w obydwóch scenariuszach wykorzystano dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny o rozkładzie dawkowania pasyreotydu. Założono maksymalne możliwe rozpowszechnienie pasyreotydu – tj. wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu zostają do niego włączeni (równomiernie w ciągu roku, co 4 tygodnie). W przypadku niepowodzenia leczenia pasyreotydem, pacjenci wracają na terapię stosowaną przed włączeniem do programu (SSA).

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w postaci wydatków poniesionych na:

- leki i ich podanie,
- monitorowanie terapii,
- kwalifikację do programu lekowego,
- leczenie chorób współistniejących,
- leczenie zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

## ■ Wyniki

### **Populacja docelowa**

Szacowana liczebność populacji docelowej wynosi [REDACTED] osób w pierwszym roku i będzie wzrastać o dodatkowe [REDACTED] osób w każdym kolejnym roku horyzontu czasowego w związku ze wzrostem liczby pacjentów z akromegalią.

### **Scenariusz istniejący**

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie poniesie kosztów związanych z zastosowaniem preparatu Signifor® w populacji docelowej analizy. Określone w analizie całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia populacji docelowej wg obecnie obowiązujących zasad wynoszą [REDACTED]

W scenariuszu istniejącym analizy całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) związane z finansowaniem leczenia populacji docelowej wg obecnie obowiązujących zasad wynoszą [REDACTED]

### **Scenariusz nowy**

#### WYNIKI PRZY UWZGLĘDNIENIU UMOWY PODZIAŁU RYZYKA

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Signifor® ze środków publicznych określone w analizie wydatki płatnika publicznego na nowy preparat wynoszą [REDACTED]. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej wynoszą [REDACTED]

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Signifor® ze środków publicznych określone w analizie wydatki płatnika publicznego i pacjentów na nowy preparat wynoszą [REDACTED]. Całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej wynoszą [REDACTED]

#### WYNIKI PRZY BRAKU UWZGLĘDNIENIU UMOWY PODZIAŁU RYZYKA

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Signifor® ze środków publicznych określone w analizie wydatki płatnika publicznego na nowy preparat wynoszą [REDACTED]. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej wynoszą [REDACTED]

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Signifor® ze środków publicznych określone w analizie wydatki płatnika publicznego i pacjentów na nowy preparat wynoszą [REDAKTOWANO]. Całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej wynoszą [REDAKTOWANO].

### **Wydatki inkrementalne**

#### WYNIKI PRZY UWZGLĘDNIENIU UMOWY PODZIAŁU RYZYKA

Całkowite wydatki inkrementalne na leczenie w populacji docelowej wyznaczone w analizie wynoszą [REDAKTOWANO] z perspektywy płatnika publicznego, oraz [REDAKTOWANO] roku z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

#### WYNIKI PRZY BRAKU UWZGLĘDNIENIU UMOWY PODZIAŁU RYZYKA

Całkowite wydatki inkrementalne na leczenie populacji w docelowej wyznaczone w analizie wynoszą [REDAKTOWANO] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDAKTOWANO] z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

### **Wnioski końcowe**

Preparat Signifor® jest opcją terapeutyczną wykazującą korzystny profil bezpieczeństwa z istotnie lepszymi efektami klinicznymi nad kontynuacją leczenia populacji docelowej analogami somatostatyny I generacji w najwyższych dawkach tj. lanreotydem w dawce 120 mg lub oktreotydem w dawce co najmniej 30 mg. Dodatkowo kontrola biochemiczna choroby uzyskana za pomocą ocenianej terapii przyczyni się do zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań akromegalii, prowadząc do wydłużenia przeżycia chorych oraz poprawy ich jakości życia wynikającej z przewlekłego charakteru choroby, występowania chorób współistniejących, jak również z ciężaru samej terapii.

Ze względu na to, że Signifor® jest lekiem „nowej szansy”, lekarze chętnie przepiszą go swoim pacjentom w momencie, gdy ten zostanie objęty refundacją w przedmiotowym wskazaniu, co potwierdzają opinie zebrane w środowisku ekspertów. Po półtorarocznym okresie wdrażania nowej terapii wydatki inkrementalne poniesione na leczenie populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego powinny się ustabilizować.

Korzyści, jakie niesie za sobą finansowanie nowego preparatu są znaczące, a nowy lek daje lekarzom i pacjentom możliwość dodatkowej opcji leczenia.



## 2. WPROWADZENIE DO ANALIZY

### 2.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnych płatnika publicznego oraz pacjenta (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Signifor® (pasyreotyd) w dawce 20, 40 i 60 mg w ramach programu lekowego (część B wykazu leków refundowanych) 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 somatostatynny (oktreotydem LAR w dawce  $\geq 30$  mg lub lanreotydem w dawce 120 mg stosowanych co 28 dni).

### 2.2. 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. [1]

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. [1]

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. [1]

Wywołując 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). [1]

Podstawowe znaczenie dla rozpoznania akromegalii w diagnostyce hormonalnej ma wykazanie:

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

## 2.3. Stan aktualny

### 2.3.1. Postępowanie w leczeniu akromegalii

#### Schemat leczenia akromegalii zgodny z polskimi wytycznymi

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. [1]

Wybiórcze usunięcie gruczolaka przysadki, w miarę możliwości przeprowadzane z dojścia przez zatokę klinową (transsfenoidalne) z zachowaniem czynności pozostałej części przysadki, jest podstawową metodą leczenia akromegalii. Chirurgiczna resekcja guza stanowi leczenie z wyboru w przypadku obecności wewnątrzsiodłowych mikrogruczolaków, nieinwazyjnych makrogruczolaków (bez naciekania kości i zatoki jamistej) oraz w wypadku guzów wywołujących objawy uciskowe. [1] Obecnie standardem postępowania jest przedoperacyjne zastosowanie analogu somatostatyny (oktreotyd lub lanreotyd) jako przygotowanie do leczenia operacyjnego. Badania kliniczne potwierdzają skuteczność takiego postępowania w zakresie zmniejszenia stężeń GH, IGF-1 oraz objętości guza — pozwala ono na mniej traumatyczne i dokładniejsze oddzielenie tkanki nowotworowej od części gruczolowej i nerwowej przysadki, zmniejszając ilość powikłań w postaci niedoczynności przysadki oraz moczówki prostej. [3] Ponieważ skuteczność operacji guzów przysadki wydzielających hormon wzrostu zależy od wielkości, lokalizacji i naciekania sąsiednich struktur, w przypadku braku wyleczenia operacyjnego lub nierokującego wyleczenia skutecznym zabiegiem neurochirurgicznym również stosuje się przewlekłe analogi somatostatyny o przedłużonym działaniu (SSA). [4, 5]

Leki te zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych zaleca stosować się w następujących dawkach:

- oktreotyd – 20 mg co 4 tygodnie przez 3 miesiące; u pacjentów, u których po 3 miesiącach objawy kliniczne i parametry biochemiczne (GH; IGF-1) nie są zadowalająco kontrolowane (stężenia GH nadal są większe niż 2,5 mikrogramy/l), dawka może zostać zwiększona do 30 mg co 4 tygodnie; jeśli po 3 miesiącach wspomniane wyżej parametry (lub) inne objawy nadal nie są zadowalająco kontrolowane podczas podawania dawki 30 mg, dawka może zostać zwiększona do 40 mg co 4 tygodnie,
- lanreotyd – podawany podskórnie w dawce 60–120 mg co 4 tygodnie; przy dobrej skuteczności leczenia, dawkę 120 mg można podawać co 42 lub co 56 dni. [6, 7]

Podobną formę przewlekłego leczenia zachowawczego tj. analogami somatostatyny o przedłużonym uwalnianiu, należy prowadzić w przypadkach braku zgody pacjenta na leczenie operacyjne lub wobec przeciwwskazań do tego typu leczenia. [4] Gdy terapia SSA nie przynosi oczekiwanych rezultatów, do leczenia należy dołączyć agonistę dopaminy (DA), zastosować antagonistę receptora hormonu wzrostu, przeprowadzić reoperację guza bądź w ostateczności rozważyć radioterapię. [5]

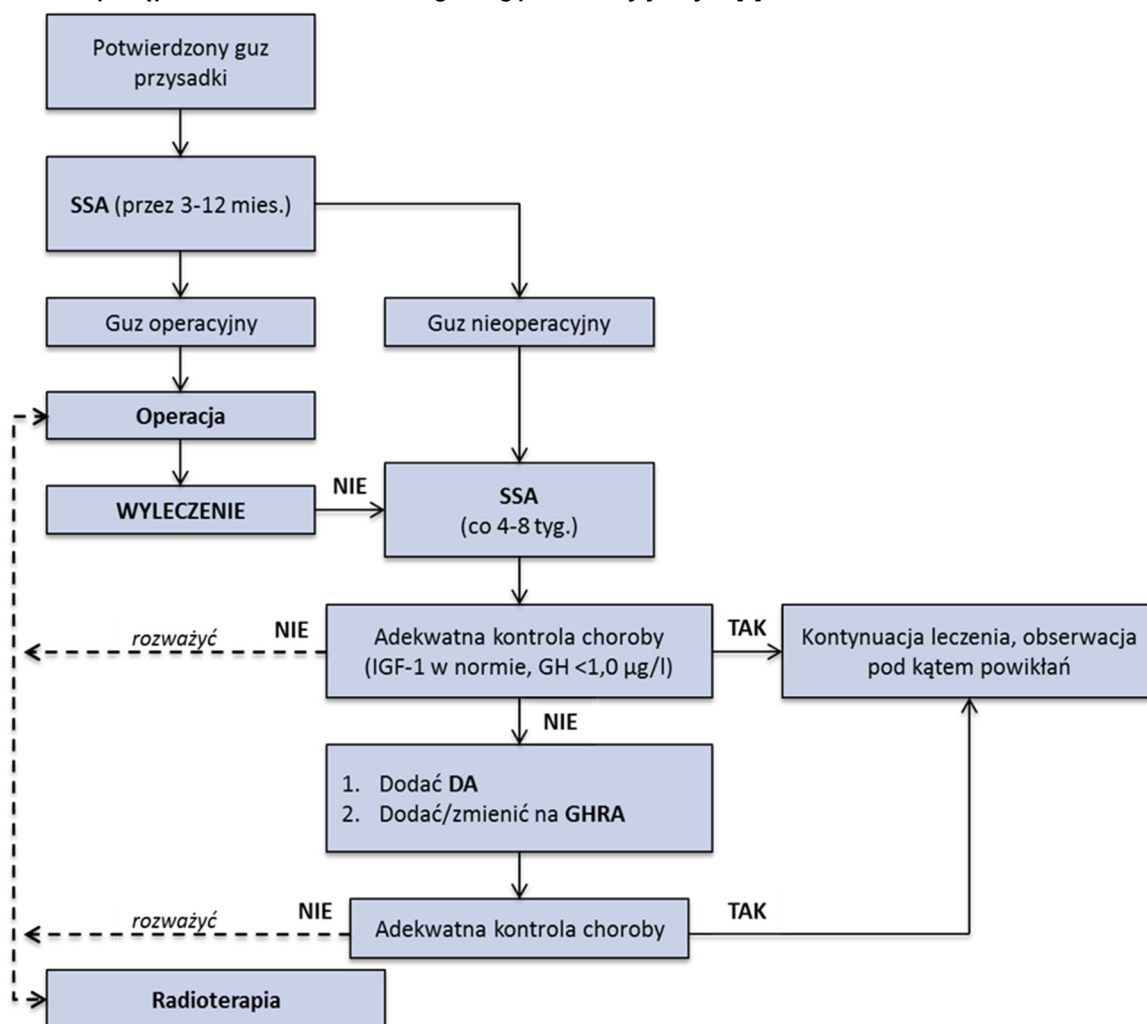
Spośród leków z grupy DA w leczeniu akromegalii stosuje się bromokryptynę lub kabergolinę, szczególnie u pacjentów, u których stwierdza się obecność guza wydzielającego jednocześnie GH i prolaktynę. Kabergolina wykazuje większą skuteczność niż bromokryptyna, jednak nie jest ona zarejestrowana do stosowania u pacjentów z akromegalią. Jedynie kabergolina wykazuje skuteczność w normalizacji stężenia IGF-1 podczas stosowania w monoterapii, ale leczenie jest skuteczne w mniej niż 10% przypadków. Skuteczność leczenia jest wyższa (do 50%) w przypadku stosowania DA w skojarzeniu z SSA u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie maksymalnymi dawkami analogów somatostatyny. [1]

Lekiem z grupy antagonistów receptora hormonu wzrostu jest pegwisomant, który prowadzi do normalizacji stężeń IGF-1 w ok. 90% przypadków. Lek ten nie wpływa jednak istotnie na aktywność wydzielniczą samego gruczolaka, a na skutek zaburzenia sprzężenia zwrotnego może prowadzić do zwiększenia stężenia GH oraz wzrostu guza, dlatego też często stosowany jest w skojarzeniu z SSA. [1]. Pegwisomant nie jest refundowany w Polsce.

Radioterapia nie jest uznawana za postępowanie z wyboru w leczeniu akromegalii i stosowana jest jako leczenie uzupełniające w przypadkach nieskutecznego leczenia chirurgicznego i farmakologicznego. Efekty radioterapii są odległe w czasie – normalizacja stężenia GH następuje w ciągu kilku lat od jej zakończenia (w niektórych przypadkach nawet po 10–15 latach). Normalizację stężeń IGF-1 w ciągu 10 lat obserwuje się u ok. 40% pacjentów. Do tego czasu konieczne jest stosowanie leczenia farmakologicznego. [1] Radioterapia powoduje wzrost śmiertelności chorych z akromegalią, dlatego zaleca się ograniczać tę formę leczenia. [4]

Schemat postępowania w leczeniu akromegalii według polskich wytycznych przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
**Schemat postępowania w leczeniu akromegalii wg polskich wytycznych [5]**



W monitorowaniu akromegalii konieczne jest okresowe przeprowadzanie specjalistycznego badania lekarskiego (co 6-12 miesięcy) oraz wykonywanie badań laboratoryjnych i obrazowych w przypadku wystąpienia wskazań do ich przeprowadzenia. Skuteczność leczenia operacyjnego można ocenić badaniem stężenia GH bezpośrednio po leczeniu operacyjnym, natomiast wiarygodną ocenę stężenia IGF-1 można przeprowadzić po około 3 miesiącach. Według Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego kryterium wyleczenia stanowi prawidłowe stężenie IGF-1 oraz stężenie GH < 0,4 µg/l po obciążeniu glukozą.

Jeśli pacjent leczony jest SSA, test OGTT nie jest użyteczny – w takiej sytuacji należy oznaczyć przypadkowe stężenia GH. Znaczenie ma również metoda oznaczenia – przyjmuje się, że stężenie GH oznaczone obecnie stosowanymi metodami immunochemicznymi jest ok. 2,5-krotnie mniejsze od stężeń oznaczonych metodą radioimmunologiczną. [1]

Podczas oceny skuteczności leczenia farmakologicznego należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta (w tym ocenę pola widzenia i jakości życia), jak również dokonać oceny parametrów biochemicznych. Chorobę uznaje się za kontrolowaną, jeśli leczenie prowadzi do utrzymania stężenia IGF-1 w normie dla wieku i płci oraz stężenia GH < 1,0 µg/l. Z uwagi na mechanizm działania pegwisomantu, pomiar stężenia GH nie ma znaczenia dla oceny skuteczności leczenia tym lekiem – oceniane jest jedynie stężenie IGF-1. [1]

Oprócz oceny skuteczności stosowanego leczenia ważna jest również ocena powikłań choroby i samej terapii oraz skuteczne ich leczenie. Z tego względu chorzy na akromegalię powinni mieć wykonane badania:

- pomiar ciśnienia oraz EKG i echokardiogram (ze względu na możliwe powikłania ze strony układu krążenia),
- polisomnografia (powikłania z układu oddechowego),
- wykluczenie nieprawidłowości w metabolizmie glukozy, tłuszczów, wapnia i fosforu,
- wykluczenie nieprawidłowości w funkcjonowaniu tarczycy i gonad,
- wykluczenie zmian nowotworowych w tarczycy i jelicie grubym. [1]

### 2.3.2. Status refundacyjny

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku oraz projektem obwieszczenia z dnia 18 sierpnia 2017 roku [8, 9] jedynymi preparatami refundowanymi w leczeniu chorych z akromegalią są leki dostępne na wykazie otwartym (część A) zawierające następujące substancje czynne:

- SSA:
  - lanreotyd — grupa limitowa 79.0 Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu,
  - oktreotyd — grupa limitowa 79.1 Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu – oktreotyd;
- agoniści dopaminy:
  - bromokryptyna — grupa limitowa 62.0 Leki ginekologiczne - inhibitory wydzielania prolaktyny – bromokryptyna.

Wskazania refundacyjne analogów somatostatyny obejmują również inne niż akromegalia przypadłości:

- lanreotyd o przedłużonym działaniu:
  - leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych,
  - hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL (*off label*),
  - leczenie guzów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk

pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami;

- oktreotyd:
  - oktreotyd o przedłużonym działaniu:
    - leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowalająco reagują na leczenie oktreotydem podawanym podskórnie: rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, VIPoma, glukagonoma, gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), insulinoma (w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym), GRFoma,
    - leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym w celu zahamowania progresji choroby,
    - hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL (*off label*),
    - objawy hipersekrecji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL (*off label*);
  - oktreotyd PR:
    - hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL (*off label*),
    - objawy hipersekrecji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL (*off label*). [10]

Analogi somatostatyny I generacji dostępne są także w ramach chemioterapii (oktreotyd — załączniki C.45.a., C.45.b.; lanreotyd — załącznik C.37.a, C.37.b) — załączniki te nie dotyczą jednak leczenia pacjentów z akromegalią, dlatego też w analizie nie analizowano statusu refundacyjnego tych substancji w części C listy refundacyjnej. [8]

Bromokryptyna jest refundowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji refundacyjnej. [8]

Wszystkie refundowane preparaty wykorzystywane w leczeniu akromegalii wraz z ich poziomem odpłatności zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 1).

**Tabela 1**  
**Status refundacyjny produktów leczniczych finansowanych ze środków publicznych w leczeniu akromegalii w Polsce**

Lek	Nazwa handlowa	Postać, dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
Lanreotyd	Somatuline Autogel	roztw. do wstrzyknięć, 90 mg, 120 mg	Rp	ryczałt
Oktreotyd	Sandostatin LAR	prosz. i rozp. do sporz. zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, 20 mg, 30 mg	Rp	ryczałt
	Sandostatin	roztw. do wstrzyknięć, 50 µg/ml, 100 µg/ml	Rp	ryczałt
Bromokryptyna	Bromergon	tabletki, 2,5 mg	Rp	ryczałt

Lek	Nazwa handlowa	Postać, dawka	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
	Bromocorn	tabletki, 2,5 mg	Rp	ryczałt

### 2.3.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualnie płatnik nie ponosi żadnych kosztów związanych z refundacją preparatu Signifor®.

Wydatki płatnika publicznego poniesione na leczenie populacji docelowej w tym momencie obejmują koszty poniesione na:

- leki (SSA w wysokich dawkach),
- monitorowanie terapii,
- leczenie chorób współistniejących,
- leczenie zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie wycen wyżej wymienionych kategorii kosztowych przedstawionych w rozdziale 3.10, oszacowanej wielkości populacji docelowej w oparciu o dane epidemiologiczne i rozpowszechnieniu poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym (rozdział 3.7), oszacowano aktualne roczne wydatki płatnika publicznego poniesione na leczenie populacji docelowej (Tabela 2). Są one obliczane identycznie jak w scenariuszu istniejącym (przy braku refundacji pasyreotydu) z tą różnicą, że szacowana liczebność populacji docelowej jest odpowiednio mniejsza w roku 2017 niż w roku 2018 (zgodnie z przyjętą dynamiką przyrostu liczby pacjentów w obliczeniach, por. rozdział 3.7). W obliczeniach uwzględniono fakt, że w maju 2017 roku zmieniła się cena lanreotydu.

Tabela 2.  
Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego poniesione na leczenie populacji docelowej

Kategoria	Roczny koszt leczenia populacji docelowej	
	2017 – aktualny koszt	2018 – scenariusz istniejący
Leki	■	■
Monitorowanie terapii	■	■
Leczenie chorób współistniejących	■	■
Leczenie działań niepożądanych	■	■
Razem	■	■

## 2.4. Interwencja oceniana

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Hormony przysadki i podwzgórza oraz ich analogi, somatostatyna i analogi, kod ATC: H01CB05. [11]



**Mechanizm działania:** Pasyreotyd jest cyklicznym heksapeptydem, analogiem somatostatyny. Podobnie jak w przypadku naturalnych hormonów białkowych, somatostatyny-14 i somatostatyny-28 oraz innych analogów somatostatyny działanie farmakologiczne pasyreotydu polega na wiązaniu się z receptorami somatostatyny. U ludzi wyodrębniono pięć podtypów receptorów somatostatyny: SSTR 1, 2, 3, 4 i 5. Ze względu na szeroki profil wiązania z receptorami somatostatyny pasyreotyd może stymulować zarówno podtyp SSTR 2, jak i SSTR 5 receptorów mających istotne znaczenie dla zahamowania wydzielania GH i IGF-1. [11]

**Wskazania do stosowania:** Pasyreotyd 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 oraz w leczeniu choroby Cushinga u dorosłych pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. [11]

**Dawkowanie i sposób podawania:** Zalecana dawka początkowa PAS wynosi 40 mg podawana co 4 tyg. 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 działań niepożądanych lub nadmiernej odpowiedzi na leczenie (IGF-1 poniżej dolnej granicy normy) wymagane jest tymczasowe lub stałe zmniejszenie dawki o 20 mg. [11]

Produkt leczniczy Signifor® jest podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym wykonywanym przez odpowiednio przeszkolony fachowy personel medyczny. Zawiesinę z produktem leczniczym Signifor® należy przygotować bezpośrednio przed podaniem. W przypadku wielokrotnego podania należy zmieniać miejsca podania leku z lewego mięśnia pośladkowego na prawy. [11]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugha). [11]

**Działania niepożądane:** Występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): hiperglikemia, cukrzyca, biegunka, kamica żółciowa; występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): niedokrwistość, niewydolność nadnerczy, cukrzyca typu II, zaburzenia tolerancji glukozy, ból głowy, zawroty głowy, bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu QT, nudności, wzdęcia, ból brzucha, łysienie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi; występujące niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): wzrost aktywności amylazy. [11]

**Status rejestracyjny:** 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. [11]

**Status refundacyjny w Polsce:** Aktualnie produkt leczniczy Signifor® nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. [8]



## **Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: Signifor® (Novartis Europharm Limited) [11]**

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego dla tego leku [1].

### **2.5. Założenia analizy**

- Liczebność populacji docelowej określona została w oparciu o dane NFZ dotyczące populacji z akromegalią w Polsce (dane w zakresie liczebności populacji i stosowanych opcji leczenia, analiza Śliwczyński 2016 [12]) oraz w oparciu o badanie Lanro-Study dotyczące stosowania SSA w rzeczywistej praktyce medycznej w Polsce [13, 14]. W celu określenia odsetka pacjentów leczonych SSA w wysokich dawkach, którzy nie uzyskują adekwatnej kontroli aktywności choroby, odwołano się do ustaleń panelu ekspertów zajmujących się leczeniem akromegalii. W celu walidacji przeprowadzono również oszacowania oparte bezpośrednio na wskaźnikach epidemiologicznych.
- Analiza BIA została przeprowadzona w trzyletnim horyzoncie czasowym (począwszy od 1 stycznia 2018 roku, rozdział 3.4).
- W związku z brakiem dostatecznych danych pozwalających uwzględnić wszystkie kryteria wykluczenia pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego (rozdział 3.7.1) założono, że z programu wyłączani będą jedynie pacjenci niespełniający kryterium odpowiedzi na leczenie zgodnie z definicją z projektu programu lekowego.
- Przyjęto, że terapia u pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i w scenariuszu nowym, w przypadku pacjentów leczonych poza programem lekowym, realizowana jest wyłącznie w oparciu o monoterapię SSA. W rzeczywistości część chorych może stosować dodatkowo preparaty DA. Uproszczenie to ma charakter konserwatywny – pomijając koszty preparatów DA, zawyża się wydatki inkrementalne (wypieranie SSA generuje wyższe wydatki niż wypieranie SSA+DA). Trudno wiarygodnie ocenić, jaka część populacji w rzeczywistości stosuje terapię SSA+DA w warunkach polskich, jednak ze względu na ograniczoną efektywność takiej terapii i brak refundacji kabergoliny należy oczekiwać, że opcja ta nie jest często stosowana.
- Ze względu na brak refundacji pegwisomantu założono, że liczba osób stosująca obecnie terapię antagonistą receptora hormonu wzrostu jest równa 0 (terapię tę pominięto w analizie).
- Założono, że nowi pacjenci będą wchodzić do programu lekowego równomiernie co 4 tygodnie w ciągu pierwszego roku refundacji. W kolejnych latach horyzontu czasowego systematycznie wchodzić do programu lekowego będą wyłącznie nowi pacjenci nieskutecznie leczeni analogami somatostatyn.
- Biorąc pod uwagę korzyści terapeutyczne oraz innowacyjność pasyreotydu, przyjęto, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji tego preparatu wszyscy pacjenci kwalifikujący się do

leczenia nim w ramach programu lekowego będą przyjmować pasyreotyd. Pacjenci, u których Signifor® nie przynosi oczekiwanych korzyści terapeutycznych, wrócą na terapię SSA w monoterapii w wysokich dawkach.

- Wykorzystując dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny dotyczące rozkładu opakowań Signifor® według dawek, założono, że odsetek nowych pacjentów rozpoczynających leczenie pasyreotydem 40 mg lub 60 mg będzie odpowiednio równy 65% i 35%. Pominięto w analizie 12-tygodniowy okres leczenia początkowego dawką 40 mg, zawiązując tym samym wydatki inkrementalne uzyskane w analizie.
- W analizie upraszczająco przyjęto, że czas leczenia w programie, po którym następuje ocena odpowiedzi, to 24 tygodnie, co jest okresem zgodnym z czasem trwania badania PAOLA, w oparciu o które określono prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie pasyreotydem. W rzeczywistości z jednej strony pacjenci mogą wcześniej uzyskać kontrolę akromegalii, z drugiej natomiast – terapia w programie lekowym kontynuowana może być nawet przez okres blisko 9 miesięcy (12-tygodniowy okres leczenia pasyreotydem w dawce 40 mg + do 6 miesięcy oczekiwania na efekt terapeutyczny przy zastosowaniu dawki 60 mg u pacjentów, którzy tolerują tę dawkę). W analizie wrażliwości przeprowadzono symulację sytuacji, w której pacjenci nieuzyskujący odpowiedzi leczeni są w programie przez 40 tygodni (po zakończeniu okresu oczekiwania na odpowiedź z analizy podstawowej, tj. 24 tygodnie, dodatkowo przez 16 tygodni otrzymują pasyreotyd w dawce 60 mg).
- W analizie nie uwzględniono możliwości zastosowania u pacjentów radioterapii. Ten typ leczenia stosowany jest rzadko i wyłącznie w przypadku braku możliwości uzyskania akceptowalnego poziomu kontroli akromegalii przy zastosowaniu innych terapii. Ponadto zauważyć należy, że część pacjentów z populacji docelowej stanowią osoby, u których radioterapię przeprowadzono w przeszłości. Niezależnie od powyższych argumentów zauważyć należy, że pominięcie w analizie kosztów związanych z radioterapią ma charakter konserwatywny. Możliwość uzyskania kontroli biochemicznej wśród pacjentów leczonych pasyreotydem zmniejsza pulę pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do radioterapii, tym samym wydatki ponoszone na radioterapię w scenariuszu nowym powinny być mniejsze niż wydatki w scenariuszu istniejącym.
- W analizie uwzględniono koszty związane ze stosowaniem analizowanych preparatów oraz koszty kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania leczenia, podania leków, leczenia działań niepożądanych, leczenia chorób współistniejących w całym horyzoncie czasowym analizy w obydwu scenariuszach.
- Ceny urzędowe analizowanych preparatów przyjęto w oparciu o ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku [8].
- Cenę zbytu netto preparatu Signifor® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Ceny urzędowe i hurtowe obliczono przy założeniu opodatkowania stawką 8% VAT i marży hurtowej 5% w całym horyzoncie czasowym analizy.

- Koszty aktualnie ponoszone na leczenie populacji docelowej oszacowano w oparciu o oszacowaną roczną liczbę przeprowadzonych 4–tygodniowych farmakoterapii na podstawie danych populacyjnych (w celach walidacji również w oparciu o dane sprzedażowe), wyniki analizy ekonomicznej związane z leczeniem działań niepożądanych oraz chorób współistniejących [15], jednostkowego kosztu: podania leku i 4–tygodniowego monitorowania leczenia akromegalii poza programem lekowym. Upraszczając przyjęto, że rok kalendarzowy to 52 tygodnie (13 cykli 4-tygodniowych).

W poniższej tabeli (Tabela 3) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

**Tabela 3.**  
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

Parametr		Źródło	Referencje
<b>Dane populacyjne</b>	Liczebność populacji docelowej	Badania epidemiologiczne, Ikar Pro, panel ekspertów	[3, 16–22]
<b>Zużycie zasobów</b>	Dawkowanie leków	Zapis PL, charakterystyki produktów leczniczych	[6, 7, 11]
<b>Rozpowszechnienie</b>	Rozkład terapii stosowanych w populacji docelowej	Założenia własne, dane sprzedażowe	[10]
	Leki	Obwieszczenie Ministra Zdrowia, projekt Obwieszczenie Ministra Zdrowia	[8, 9]
	Kwalifikacja do programu lekowego	Zarządzenie nr 85/2015/DGL Prezesa NFZ — Katalog świadczeń i zakresów (leczenie szpitalne) — programy zdrowotne)	[23]
<b>Koszty</b>	Monitorowanie leczenia	Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ i Zarządzenie 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ, Orlewska 2012	[14, 24, 25]
	Podanie leków	Zarządzenie nr 66/2016/DGL i Zarządzenie 53/2017/DGL Prezesa NFZ	[26, 27]
	Leczenie działań niepożądanych	Analiza ekonomiczna	[15]
	Leczenie chorób współistniejących	Analiza ekonomiczna	[15]

### 3. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Signifor® w leczeniu chorych z akromegalią. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej tj. pacjentów z akromegalią, z brakiem kontroli podczas leczenia oktreotydem w dawce  $\geq 30$  mg lub lanreotydem w dawce 120 mg oraz liczbę nowych pacjentów, którzy spełnią kryteria kwalifikacji do programu w kolejnych latach. W ramach walidacji obliczeń, dokonano estymacji średniej liczby rocznych terapii na podstawie danych sprzedażowych.
2. Założono, że obliczona wielkość populacji docelowej będzie zwiększać się co roku o stałą liczbę pacjentów.
3. Analizując polskie wytyczne dotyczące leczenia chorych z akromegalią określono rynek preparatów, którymi leczą się osoby z populacji docelowej.
4. Wykorzystując powyższe informacje obliczono liczbę 4–tygodniowych terapii: SSA, PAS oraz liczbę pacjentów leczonych nimi na koniec każdego roku horyzontu czasowego w dwóch scenariuszach: istniejącym — leczenie populacji docelowej pozostaje na obecnych zasadach, nowym — dopisanie do listy leków refundowanych pasyreotydu w ramach nowego programu lekowego (część B wykazu leków refundowanych).
5. Sumując: iloczyn liczby 4–tygodniowych farmakoterapii SSA, PAS i ich jednostkowego kosztu oszacowano przewidywane wydatki płatnika oraz łączne płatnika publicznego i pacjentów w populacji docelowej w całym horyzoncie czasowym analizy w przypadku utrzymania istniejącego statusu refundacyjnego, czyli w sytuacji braku finansowania preparatu Signifor® ze środków publicznych oraz w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu pasyreotydu w ramach programu lekowego.
6. Wykorzystując jednostkowe koszty: kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania leczenia, podania leków oraz leczenia działań niepożądanych i chorób współistniejących, biorąc pod uwagę liczbę przeprowadzonych 4–tygodniowych terapii w danym roku, określono pozostałe wydatki płatnika oraz pacjentów w całym horyzoncie czasowym w obydwóch scenariuszach.
7. Wyznaczono całkowite wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym, a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B,...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną

cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

### **3.2. Forma analizy**

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych analiz wrażliwości.

### **3.3. Perspektywa analizy**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

### **3.4. Horyzont czasowy analizy**

Analizę opracowano w 3–letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że Signifor® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach listy leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym (część B) począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

Pasyreotyd będący analogiem somatostatyny II generacji jest terapią cechującą się korzystnym profilem bezpieczeństwa, wykazującą znamienne statystycznie przewagę nad kontynuacją leczenia za pomocą analogów somatostatyny I generacji o przedłużonym działaniu. W przeciwieństwie do tych substancji, Signifor® nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych, a koszt, jaki ponosiliby chorzy na leczenie tym preparatem, jest na tyle wysoki, iż można przypuszczać, że endokrynolodzy nie przepisują pacjentom pasyreotydu. W przypadku wprowadzenia Signifor® na wykaz leków refundowanych w ramach programu lekowego, lekarze będą postrzegać pasyreotyd jako lek „nowej szansy” i z pewnością w pierwszej kolejności będą kierować pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji na terapię tym preparatem w kontynuacji leczenia akromegalii, szczególnie że poprzednie leczenie oktreotydem / lanreotydem nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych. [28]

Biorąc pod uwagę powyższe rozważanie, zasadnym wydaje się stwierdzenie, iż stan równowagi po wprowadzeniu preparatu na wykaz leków refundowanych w ramach programu lekowego ustali się bardzo szybko, a wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia nową technologią zostaną włączeni do programu lekowego już w pierwszym roku finansowania Signifor®. Biorąc pod uwagę czas do oceny skuteczności wynoszący pół roku, można wnioskować, że pasyreotyd osiągnie docelowy udział w rynku po maksymalnie 1,5 roku od rozpoczęcia finansowania. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z

dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Z tego i powyższych względów, trzyletni, szerszy horyzont czasowy, wydaje się być odpowiedni. [28]

### 3.5. Populacja obecna

Produkt leczniczy Signifor® nie jest refundowany w leczeniu pacjentów z akromegalią, co skutkuje tym, że liczba osób obecnie stosujących ten lek prawdopodobnie wynosi 0.

### 3.6. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu

#### Kryteria kwalifikacji do programu lekowego:

1. dorośli chorzy, wiek co najmniej 18 lat;
2. akromegalia rozpoznana na podstawie powszechnie przyjętych kryteriów klinicznych i biochemicznych;
3. pacjenci, u których leczenie operacyjne (zabieg neurochirurgiczny usunięcia guza somatotropowego przysadki) nie doprowadziło do normalizacji stężenia GH (w doustnym teście obciążenia glukozą OGTT lub w profilu GH) oraz stężenia IGF-1 prawidłowego dla płci i wieku i którzy nie osiągnęli biochemicznej kontroli akromegalii po przynajmniej 6-cio miesięcznym okresie leczenia uzupełniającego analogami somatostatynowymi o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce  $\geq 30$  mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni;
4. pacjenci, którzy nie są kandydatami do ponownego leczenia operacyjnego (ponowna operacja w opinii specjalisty neurochirurga nie poprawi kontroli choroby lub leczenie chirurgiczne nie jest możliwe);
5. pacjenci, którzy nie byli dotychczas operowani mogą być kwalifikowani do leczenia pasyreotydem wyłącznie w sytuacji, gdy leczenie chirurgiczne nie jest możliwe i nie uzyskano kontroli biochemicznej choroby po przynajmniej 6-cio miesięcznym okresie leczenia analogami somatostatynowymi o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce  $\geq 30$  mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni;

Kwalifikacja do leczenia pasyreotydem wymaga spełnienia warunków 1, 2, 3, 4 łącznie lub 1, 2, 5 łącznie.

#### Kryteria wykluczenia pacjentów z programu lekowego:

- pacjenci, którzy są kandydatami do pierwszorazowego lub kolejnego leczenia operacyjnego,
- ucisk skrzyżowania nerwów wzrokowych przez guz powodujący istotne zaburzenia pola widzenia u pacjentów kwalifikujących się do odbarczającego leczenia neurochirurgicznego,
- cukrzyca niewyrównana metabolicznie pomimo podjęcia próby optymalizacji leczenia,

- objawowa kamica żółciowa,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child–Pugha),
- żółtaczkę lub inne objawy sugerujące klinicznie istotną dysfunkcję wątroby lub utrzymywanie się zwiększonej aktywności AspAT lub AIAT na poziomie co najmniej 5 x GGN (górną granicę normy) lub wzrost aktywności AIAT lub AspAT przekraczający 3 x GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN,
- pacjenci z niewyrównaną niedoczynnością kory nadnerczy lub tarczycy (nieadekwatne leczenie substytucyjne),
- okres ciąży lub karmienia piersią,
- nadwrażliwość na pasyreotyd lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku,
- brak odpowiedzi na leczenie, w sytuacji, gdy odpowiedź definiujemy 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 programupo co najmniej 6-cio miesięcznym okresie podawania pasyreotydu w najwyższej tolerowanej dawce;
- rezygnacja pacjenta.

### 3.7. Populacja docelowa

Populację docelową dla preparatu Signifor® stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, które zostały przedstawione w poprzednim rozdziale (rozdział 3.6).

#### 3.7.1. Oszacowanie wielkości populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej analizy, dokonano niesystematycznego przeszukania publikacji pod kątem chorobowości i zapadalności na akromegalię. W 5 odnalezionych pracach pochodzących z różnych państw (szczegóły – rozdz. 13.2.1) chorobowość wahała się od 33,7 do 97,0 osób na milion mieszkańców. Aby uwzględnić wszystkie czynniki geograficzno–środowiskowe (jak wynika z opublikowanych badań, na chorobowość ma wpływ np. poziom zanieczyszczenia



powietrza), które miały wpływ na takie różnice zdecydowano, że chorobowość i zapadalność na akromegalię w Polsce będzie odzwierciedlała mediana z przedstawionych danych w tych badaniach równa odpowiednio 63,0 oraz 2,0 przypadków na milion mieszkańców. Przekładając uzyskane wielkości na liczbę osób w Polsce (na podstawie danych demograficznych Głównego Urzędu Statystycznego na dzień 30 czerwca 2016 roku) otrzymano, że liczba chorych na akromegalię w Polsce jest równa 2421 osób, w tym 77 nowo zdiagnozowanych przypadków rocznie. [29] Oszacowania te są zbieżne z danymi NFZ w zakresie liczby pacjentów, u których zrealizowano świadczenia w ramach terapii akromegalii w roku 2015 przedstawionymi w opracowaniu Śliwczyński 2016 [12]. W opracowaniu tym wskazano, że liczebność populacji z akromegalią w Polsce wyniosła w roku 2015 to 2390 osób.

Ze względu na brak danych wskazujących dlaczego i u ilu pacjentów operacja w ramach I linii leczenia nie została przeprowadzona, założono że osoby nie poddane zabiegowi chirurgicznego wycięcia gruczolaka to pacjenci, którzy mieli guza nieoperacyjnego lub posiadali inne przeciwwskazania do wykonania operacji. W celu ustalenia jaka część pacjentów została poddana operacji wycięcia makrogruczolaka bądź mikrogruczolaka, odniesiono się do największych rejestrów chorych z akromegalią — jest to choroba rzadka, dlatego też celem było odszukanie badań opartych na jak największej próbie osób w celu zagwarantowania możliwości uogólniania wyników z próby na całą populację (Aneks 13.2.2). W badaniu Sesmiło 2013 (hiszpański rejestr REA) odsetek osób poddanych operacji zmieniał się istotnie w ciągu analizowanych w nim dekad — przed rokiem 1980 udział ten był znacznie niższy (62,8% osób z akromegalią poddanych operacji w 1980 vs. 87,7%, 88,4%, 81,1% osób z akromegalią z przeprowadzonym chirurgicznym wycięciem gruczolaka w następujących, kolejnych dekadach). Z racji tego, że hiszpański rejestr jest najnowszym spośród wszystkich odnalezionych rejestrów zdecydowano, że odsetek osób z guzem operacyjnym będzie najlepiej przybliżony na podstawie wyników tej właśnie publikacji. Obliczono go za pomocą średniej z odsetków wykonanych operacji z 3 dekad (w tym ostatnia to okres 2000–2009) ważoną liczbą osób z akromegalią w tym czasie, pomijając wspomniany okres <1980 — obliczona wartość wynosi 85,36%. Przekładając otrzymane wartości na populację polską chorych na akromegalię, liczba osób leczona operacyjnie jest równa 2 066, zaś pozostali pacjenci są od razu kandydatami do leczenia farmakologicznego.

Odnalezione badania dotyczące skuteczności leczenia operacyjnego (Aneks 13.2.3) pokazują, że odsetek wyleczeń waha się od 35,0% (Fuss-Chmielowska 2010) do 70,4% (Zieliński 2004). Różnice te można wytłumaczyć faktem, że skuteczność leczenia operacyjnego guzów przysadki wydzielających hormon wzrostu zależy od wielkości, lokalizacji, naciekania sąsiednich struktur, stosowania przedoperacyjnej terapii analogami somatostatyny (rozdział 2.3.1). W przypadku mikrogruczolaków sukces operacyjny uzyskuje się u około 70–90% chorych, w przypadku makrogruczolaków w około 30–50% [5, 30–32]. Lepsze wyniki leczenia operacyjnego uzyskiwane są w ośrodkach, w których wyspecjalizowany neurochirurg przeprowadza co najmniej 50 zabiegów rocznie [5].

Aby uwzględnić czynniki, które wpływają na powodzenie operacji zdecydowano, że spośród wszystkich odnalezionych badań pod kątem skuteczności leczenia chirurgicznego (rozdział 13.2.3), odsetek wyleczeń pooperacyjnych w Polsce będzie najlepiej przybliżać średnia ważoną z wyników badań



opisanych w publikacjach Zieliński 2004 i Fuss-Chmielowska 2014 równą 61% [3, 33] — są to jedyne odnalezione polskie badania obejmujące próbę osób zarówno z makro– jak i mikro– gruczolakiem, w której podgrupa chorych przed zabiegiem operacyjnym stosowała analogi somatostatyny o przedłużonym działaniu. Tym samym uwzględnia ono istotne czynniki wpływające na wyleczenie operacyjne i, co istotne, obejmuje populację polską.

Osoby po niepowodzeniu leczenia operacyjnego oraz chorzy, którzy mają przeciwwskazania do chirurgicznego wycięcia guza przysadki są kierowani na leczenie farmakologiczne. Oszacowanie liczebności pacjentów leczonych farmakologicznie w oparciu o liczbę pacjentów z akromegalią, odsetek odpowiedzi na leczenie operacyjne i odsetek pacjentów, u których nie przeprowadzono operacji prowadzi do wskazania, że terapia lekowa stosowana jest u 1163 osób w Polsce (809 osób, które nie uzyskały remisji po operacji i 355 osób, u których operacja nie została przeprowadzona). W opracowaniu Śliwczyński 2016 wskazuje się natomiast, że leczenie farmakologiczne akromegalii zastosowane zostało u 1514 osób [12].

W analizie zdecydowano się w dalszych krokach obliczeń wykorzystać dane z opracowania Śliwczyński 2016. Z jednej strony zminimalizowane zostało w ten sposób ryzyko błędów oszacowań, bowiem w bezpośrednich oszacowaniach epidemiologicznych każdy krok obliczeń – chorobowość akromegalii, odsetek pacjentów operowanych i odsetek remisji pooperacyjnej charakteryzował się pewnym stopniem niepewności. Z drugiej strony – jest to podejście konserwatywne, bowiem ewentualnie przeszacowując liczebność populacji docelowej przeszacowuje się również wpływ refundacji pasyreotydu na budżet płatnika publicznego.

W opracowaniu Śliwczyński wskazano, że wg danych NFZ liczba pacjentów z akromegalią, u których stosowane były analogi somatostatyny w 2015 roku w Polsce określona została na 1167 osób. W tej grupie znajdują się – poza pacjentami, którzy wymagają przewlekłego zastosowania leków z grupy SSA – również osoby, u których terapia ta została zastosowana okresowo, przed zabiegiem operacyjnym. Ze względu jednak na fakt, że liczba pacjentów, u których zastosowano zarówno leczenie farmakologiczne (dowolnego typu), jak i operację wskazana w omawianym opracowaniu wyniosła jedynie 28 osób, w obliczeniach niniejszej analizy przyjęto konserwatywnie, że wszyscy pacjenci, którzy stosowali lanreotyd lub oktreotyd to osoby z brakiem remisji po operacji lub z przeciwwskazaniami do operacji. Liczebność populacji osób leczonych analogami somatostatyny w roku 2015, tj. 1167 osób przeskalowano dodatkowo z wykorzystaniem prognozowanego wzrostu zużycia SSA uzyskując, że liczebność ocenianej grupy w roku 2018 wyniesie 1541 osób (prognoza w oparciu o dane o zużyciu SSA w jednostkach DDD z serwisu Ikar Pro za okres 07.2012–04.2017, trend liniowy).

Odsetek pacjentów stosujących analogi somatostatyny w najwyższej dawce w rzeczywistej praktyce medycznej w Polsce uzyskano z badania Lanro-Study [13]. W dwuletniej obserwacji pacjentów w tym badaniu, 69 spośród 132 osób (52%) stosowało lanreotyd w najwyższej dawce (tj. dawka 120 mg podawany co 4 tygodnie). Wartość ta przyjęta została za odsetek pacjentów stosujących SSA w najwyższej dawce w obliczeniach analizy. Pomimo tego, że parametr ten określony został wyłącznie w

oparciu o dawkowanie lanreotydu wydaje się, że poprawnie opisuje strukturę zużycia SSA ogółem – w szczególności w retrospektywnej części badania Lanro-Study wskazano, że 14 z 26 pacjentów leczonych oktreotydem (tj. 54%) stosuje ten preparat w wysokich dawkach (co najmniej 30 mg na 4 tygodnie) [14].

Podsumowując powyższe kroki uzyskano, że liczebność populacji pacjentów z akromegalią stosujących SSA w wysokich dawkach to 805 osób (w roku 2018).

Opisane powyżej oszacowania (tj. liczba pacjentów z akromegalią, liczba pacjentów leczonych SSA i liczba pacjentów leczonych SSA w wysokich dawkach) przedstawione zostały ekspertom z dziedziny endokrynologii. Specjaliści zajmujący się leczeniem akromegalii potwierdzili wiarygodność wyników tych obliczeń.

Ostatnim etapem kalkulacji liczebności populacji docelowej dla pasyreotydu jest wyróżnienie w grupie pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach osób, u których preparaty te nie pozwalają na osiągnięcie odpowiedniej kontroli akromegalii. Wskazanie, u jakiego odsetka pacjentów preparaty SSA w wysokich dawkach pozwalają na kontrolę aktywności choroby jest zadaniem utrudnionym. W przeglądzie Coalo 2016 [34] wskazano, że odsetek pacjentów osiągających kontrolę biochemiczną w zakresie zarówno GH jak i IGF-1 wśród pacjentów stosujących SSA w zależności od badania to od 17% do 80% (w zakresie samej kontroli GH jest to 31–86%, samej kontroli IGF: 23–84%). W związku tak istotnymi rozbieżnościami w przeglądzie tym nie podjęto próby uśredniania tych wyników, wskazano jedynie na różne czynniki tej heterogeniczności (różnice w doborze populacji, szczegółowych kryteriach kontroli, różne typy i protokoły badań).

Na niepewność dotyczącą odsetka pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach, którzy dzięki tej terapii uzyskują kontrolę biochemiczną nakłada się ponadto niepewność dotycząca kryteriów kontroli, jakie w rzeczywistej praktyce klinicznej przyjmować będą specjaliści kierujący pacjentów na leczenie w programie. W przeprowadzonych konsultacjach ze specjalistami z dziedziny endokrynologii wskazywano, że w przypadku nieznacznie przekroczonych kryteriów kontroli akromegalii przy dobrym stanie ogólnym pacjenta wdrożenie terapii pasyreotydem nie będzie rozważane. Decyzja o zastosowaniu terapii pasyreotydem wg. specjalistów z zakresu endokrynologii, z którymi przeprowadzane były konsultacje, dotyczyć będzie osób z największą aktywnością choroby.

Pośrednim potwierdzeniem opisanej zależności mogą być wyniki analizy danych z niemieckiego rejestru chorych na akromegalię Schöfl 2015 [35], w której oceniano postępowanie podejmowane u pacjentów z akromegalią, którzy nie uzyskiwali kontroli biochemicznej. W rejestrze tym wyróżniono chorych z niekontrolowaną akromegalią i zwrócono się do ośrodków prowadzących ich terapię o przekazanie szczegółowych informacji o tych pacjentach. U większości pacjentów nieuzyskujących kontroli aktywności choroby istniała możliwość intensyfikacji terapii (np. przez zwiększenie dawki leku) – pomimo to działania takie nie były podejmowane. W przypadku 23,3% pacjentów z niekontrolowaną akromegalią lekarze deklarowali, że większa aktywność choroby wystąpiła u pacjenta przejściowo (a

więc fakt niespełnienia przez pacjenta kryteriów kontroli akromegalii nie był traktowany jako wynik stały i uzasadniający modyfikację leczenia). Inne częste powody nieuzyskania kontroli biochemicznej to niezgoda pacjenta na intensyfikację terapii – 23,3%, niedostateczny compliance – 20,6% i niedawna modyfikacja schematu leczenia – 15,1%. Tylko u 9,6% pacjentów wskazywano, że niedostateczna kontrola aktywności choroby wynika z braku odpowiedzi na stosowaną terapię a u 4,1% pacjentów wskazywano, że brak kontroli jest związany z działaniami niepożądanymi leczenia.

Podsumowując powyższe, tj. rozbieżne dane dotyczące skuteczności SSA i brak możliwości precyzyjnego zdefiniowania kryteriów, przy których lekarze decydować będą o zmianie terapii (z uwzględnieniem oceny stanu ogólnego chorego i zmienności uzyskiwanych przez niego wyników klinicznych w czasie) – trudno jest wskazać w oparciu o opublikowane dane, u jakiego odsetka pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach zasadne będzie wdrożenie terapii pasyreotydem. W związku z powyższym, w odniesieniu do tego parametru zdecydowano się wykorzystać ustalenia uzyskane w trakcie panelu ekspertów. Specjaliści zajmujący się leczeniem pacjentów z akromegalią określili, że u [REDAKT] swoich pacjentów leczonych SSA w wysokich dawkach wdrożyliby leczenie pasyreotydem, gdyby mieli taką możliwość. Parametr ten testowany był w analizie wrażliwości, w której przyjęto, że wartość ta to odpowiednio [REDAKT] (wariant A3) i [REDAKT] (wariant A4), co odpowiada zmianie wartości podstawowej o 40%).

Uwzględniając tę daną w obliczeniach uzyskano, że liczebność populacji docelowej wynosi [REDAKT] osób w roku 2018. Dodatkowo, uwzględniając trend zużycia analogów somatostatyny (analogicznie jak przy przeskalowaniu liczebności populacji z roku 2015 do roku 2018) obliczono, że liczebność populacji wzrośnie w latach 2019–2020 średnio o [REDAKT] osób rocznie.

Szczegółowy informacje na temat odnalezionych badań w drodze obliczania liczebności populacji docelowej zawarto w aneksie (Aneks13.2).

### **3.7.2. Oszacowanie wielkości populacji docelowej na podstawie danych sprzedażowych**

Ze względu na to, że dostępne dane sprzedażowe analogów somatostatyny [10] nie są pogrupowane względem składowych wskazań refundacyjnych (0), a samodzielne rozdzielanie ich jest utrudnione ze względu na brak odpowiednich danych, podjęto próbę oszacowania średniej liczby pacjentów leczonych oktreotydem LAR w dawce  $\geq 30$  mg i lanreotydem w dawce 120 mg w roku przyjmując następujące założenia:

- wszystkie opakowania SSA są używane wśród pacjentów z akromegalią w I linii leczenia (wykluczenie leczenia przedoperacyjnego analogami somatostatyny),
- pacjenci stosujący lanreotyd w dawce 120 mg stosują lek z częstością, przy której średnia dawka lanreotydu jest taka, jak średnia dawka lanreotydu w opracowaniu Śliwczyński 2016, tj. 110,37 mg/4 tygodnie.

- przyjęto, że wśród pacjentów stosujących lanreotyd odsetek osób stosujących lek w najwyższej dawce jest taki, jak w badaniu Lanro-Study, natomiast w odniesieniu do oktreotydu przyjęto, że osoby stosujące najwyższą dawkę to osoby stosujące oktreotyd w dawce 30 mg/4 tygodnie.

Analogicznie, jak w przypadku szacunków wzrostu zużycia SSA w analizie opartej o dane epidemiologiczne, w obliczeniach przyjęto, że zużycie SSA opisywane będzie przez trend liniowy dopasowany do danych sprzedażowych z okresu 07.2012–04.2016.

W obliczeniach uzyskano, że w roku 2018 średnio 542 pacjentów będzie leczonych SSA w wysokich dawkach. W kolejnym kroku w tej grupie wyróżniono pacjentów kwalifikujących się do leczenia pasyreotydem z wykorzystaniem odsetka określonego przez specjalistów z dziedziny endokrynologii, tj. ■■■ (por. rozdz. 3.7.1). Przyjmując, że ■■■ osób leczonych SSA w wysokich dawkach to kandydaci do projektowanego programu lekowego uzyskano, że liczebność populacji docelowej wynosi ■■■ osób.

Liczba nowych przypadków, analogicznie jak w wariancie obliczeń epidemiologicznych określona została przez odwołanie do prognozowanego przyrostu zużycia SSA w latach 2018–2020 i wyniosła ■■■ osób rocznie.

**Tabela 4.**  
**Liczebność populacji docelowej – obliczenia w oparciu o dane sprzedażowe SSA**

Populacja	Liczebność populacji
Pacjenci leczeni SSA w wysokich dawkach (wariant A2)	542
Populacja docelowa (wariant A2)	■■■

Uzyskany wynik jest o 1/3 niższy niż wynik uzyskany w oparciu o analizę danych epidemiologicznych (■■■ osób, por. rozdz. 3.7.1). Rozbieżność ta wynikać może z tego, że w przypadku analizy danych epidemiologicznych punktem odniesienia jest liczba pojedynczych pacjentów (najprawdopodobniej identyfikowanych przez indywidualne numery PESEL) w bazie NFZ, podczas gdy w ocenie danych sprzedażowych rzeczywistą jednostką jest pełny rok terapii. W sytuacji, gdy część pacjentów przyjmuje leki tylko przez część roku (np. w związku z inicjacją leczenia w trakcie roku kalendarzowego, zaprzestaniem terapii po uzyskaniu remisji po radioterapii czy zgonem) liczba pacjentów będzie zawsze większa niż liczba pełnych rocznych terapii. Trudno jednocześnie stwierdzić, czy wskazana zależność w pełni tłumaczy rozbieżności pomiędzy liczebnością populacji raportowaną bezpośrednio w danych NFZ i liczebnością szacowaną w oparciu o dane sprzedażowe. Można z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, że oszacowania sprzedażowe lepiej przybliżają rzeczywiste wydatki płatnika w scenariuszu istniejącym – niezależnie bowiem od liczby pacjentów, którzy stosują preparaty SSA, ich zużycie opisywane jest w wiarygodnych sprawozdaniach miesięcznych. Z drugiej strony – analiza wpływu refundacji nowego leku na wydatki NFZ wymagać może odniesienia do faktycznej liczby osób, które w dowolnym okresie roku leczone są SSA. Wszyscy indywidualni pacjenci, po spełnieniu kryteriów włączenia, mogą być bowiem zakwalifikowani do programu i będzie to się wiązało z kosztem kwalifikacji

do programu i wdrożenia terapii pasyreotydem. Z tego powodu, w analizie zdecydowano się przeprowadzić obliczenia przy założeniu, że liczebność populacji odpowiada wielkościom oszacowanym w oparciu o dane epidemiologiczne (liczba pacjentów leczonych SSA zgodnie z danymi NFZ – unikalne wystąpienia). Obliczenia oparte o analizę danych sprzedażowych stanowią natomiast wariant minimalny analizy.

### **3.7.3. Oszacowanie wielkości populacji w oparciu o dane z innych państw**

Zarówno w obliczeniach epidemiologicznych, jak i w analizie opartej na danych sprzedażowych w ostatnim kroku obliczeń wykorzystywany jest odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia pasyreotydem określony w oparciu o informacje uzyskane od ekspertów z dziedziny endokrynologii. Choć parametr ten ustalony został wspólnie i zgodnie w trakcie panelu specjalistów zajmujących się leczeniem akromegalii w kilku ośrodkach w Polsce, pozostaje on wynikiem subiektywnej oceny i jako taki obarczony jest realną niepewnością.

W celu walidacji uzyskanego wyniku przeprowadzono uzupełniające obliczenia w oparciu o dane o liczbie pacjentów leczonych z wykorzystaniem pasyreotydu w innych państwach. Dane przekazane przez Zamawiającego obejmowały liczbę pacjentów stosujących preparat Signifor® w Austrii, Szwajcarii i Grecji. Dodatkowo dla Szwajcarii i Grecji przekazane zostały informacje o liczbie pacjentów stosujących pegwisomant.

Uproszczone oszacowanie liczebności populacji docelowej w Polsce przeprowadzono przeskalowując liczbę pacjentów stosujących pasyreotyd i pegwisomant w danym państwie przez iloraz liczby osób w wieku co najmniej 20 lat w Polsce i porównywanym państwie [36] (nie odnaleziono spójnego źródła danych w zakresie liczby dorosłych osób we wszystkich uwzględnionych państwach). W obliczeniach zdecydowano się uwzględnić zarówno pacjentów stosujących pasyreotyd jak i pacjentów stosujących pegwisomant ze względu na zbliżone wskazania dla obu tych preparatów (akromegalia niekontrolowana pomimo zastosowania analogów somatostatyny), z tego powodu ograniczono się wyłącznie do analizy danych z państw, dla których znana była liczba pacjentów stosujących oba wskazane preparaty.

Wykorzystane dane i uzyskane wyniki zostały zestawione w tabeli poniżej (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
**Oszacowania populacji docelowej – analiza danych z innych państw**

Kategoria	Polska	Szwajcaria	Grecja	Austria
Pacjenci stosujący pasyreotyd	-	■	■	■
Pacjenci stosujący pegwisomant	-	■	■	■
Razem – leki stosowane po niepowodzeniu SSA	-	■	■	■
Liczebność populacji w wieku > 20 lat (2015)	30 266 450	6 573 914	8 742 454	6 891 386
Współczynnik przeskalowania względem populacji Polski	-	■	■	■
Szacowana liczebność populacji docelowej w Polsce w oparciu o zużycie w danym państwie		■	■	■

a- dotyczy tylko pasyreotydu

Uzyskane wyniki nie są spójne – przypadku, gdy punktem odniesienia byłoby stosowanie pasyreotydu i pegwisomantu w Szwajcarii liczebność populacji docelowej w Polsce mogłaby być oszacowana na ■ osób, podczas gdy w przypadku, gdy punktem odniesienia byłyby dane z Grecji byłoby to ■ osoby (dane z Austrii zostały pominięte w analizie, ponieważ nie uzyskano informacji o liczbie pacjentów stosujących pegwisomant). Zauważyć jednak należy, że liczebność populacji docelowej szacowanej zarówno w oparciu o dane epidemiologiczne (■), jak i o dane sprzedażowe (■) mieści się w zakresie wyznaczonym przez analizę danych z obu analizowanych państw).

Wyniki analizy danych o zastosowaniu terapii u pacjentów z niepowodzeniem terapii SSA w innych państwach zdecydowano się wykorzystać w analizie wrażliwości. Do obliczeń wybrano oszacowanie oparte o dane z Grecji (wariant A2). Uzyskany wynik, tj. liczebność populacji docelowej równa ■ osoby stanowi oszacowanie maksymalne tego parametru. Nie przeprowadzono natomiast obliczeń dla oszacowań opartych o dane ze Szwajcarii, ponieważ liczebność populacji docelowej w takim wariantcie byłaby zbliżona do wyniku obliczeń opartych o dane sprzedażowe (■ vs ■ osób).

### 3.7.4. Podsumowanie

Liczebność populacji określona w poszczególnych wariantach obliczeń zestawiona została w tabeli poniżej.

**Tabela 6.**  
**Liczebność populacji docelowej**

Kategoria	Wariant		
	Dane epidemiologiczne	Dane sprzedażowe	Dane zagraniczne
Liczba osób leczona SSA w wysokich dawkach	805	542	-
Odsetek osób kwalifikujących się do leczenia pasyreotydem	■		-

Kategoria	Wariant		
	Dane epidemiologiczne	Dane sprzedażowe	Dane zagraniczne
Liczba osób kwalifikujących się do leczenia pasyreotydem – populacja docelowa	■	■	■
W tym liczba nowych przypadków	■	■	■
Uwzględnienie w analizie	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny

W analizie założono, że oszacowana liczebność populacji docelowej w pierwszym roku wyniesie tyle ile wyznaczona powyżej i będzie się zwiększać o nowe przypadki osób kwalifikujących się do programu w kolejnych latach – równomiernie co 4 tygodnie, począwszy od drugiego roku horyzontu czasowego.

### 3.8. Populacja ogólna

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Signifor® w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań 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. [1]

Wskazanie z charakterystyki produktu leczniczego jest zbieżne z kryterium włączenia do programu lekowego. Wprawdzie w zapisie programu lekowego „brak odpowiedzi na inne analogi somatostatyny” zdefiniowany jest bardziej szczegółowo, jako brak kontroli biochemicznej przy stosowaniu lanreotydu lub oktreotydu w wysokich dawkach co najmniej przez 6 miesięcy, jednak w praktyce można spodziewać się, że ogólny zapis o braku odpowiedniej kontroli z charakterystyki produktu leczniczego powinien być interpretowany bardzo podobnie do zapisów z programu lekowego (tj. z uwzględnieniem odpowiedniego czasu oczekiwania na uzyskanie odpowiedzi i podjęcia uprzednio prób dostosowania dawki).

Tym samym można przyjąć, że oszacowanie liczebności populacji ogólnej dla preparatu we wniosku jest zbieżne z oszacowaniem wielkości populacji docelowej.

### 3.9. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej

Zgodnie z polskimi wytycznymi, rozważana populacja docelowa osób z akromegalią z niepowodzeniem leczenia po co najmniej 6-miesięcznym okresie stosowania analogów somatostatyny o przedłużonym uwalnianiu w najwyższych dawkach (tj. lanreotydu w dawce 120 mg lub oktreotydu w dawce  $\geq 30$  mg) może stosować pegwisomant, agonistów dopaminy (bromokryptyna lub kabergolina) w kombinacji z analogami somatostatyny o przedłużonym uwalnianiu, kontynuować leczenie analogami somatostatyny o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii bądź zostać skierowana na radioterapię (rozdział 2.3.1).



Terapia pegwisomantem nie jest refundowana ze środków publicznych, wobec tego, takie rozwiązanie terapeutyczne pominięto w analizie, uwzględniając tylko terapie z zastosowaniem analogów somatostatyny o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii bądź w kombinacji z agonistami dopaminy (analiza wrażliwości). Nie uwzględniono ponadto radioterapii, ponieważ jej rola w terapii akromegalii wydaje się zmniejszać i wiąże się ona z poważnym ryzykiem powikłań. Ponadto założono, że pacjenci będą przyjmować wymienione substancje w wysokich dawkach (rozdział 2.3.1).

### Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym (brak refundacji terapii pasyreotydem) założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą stosować monoterapię analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu.

Rozkład populacji na pacjentów stosujących oktreotyd i lanreotyd określono w oparciu o najnowsze dane sprzedażowe (zużycie SSA w jednostkach DDD za okres 05.2016–04.2017 wg. danych NFZ za pośrednictwem serwisu Ikar Pro [10], ostatnie 12 miesięcy dla których dostępne są dane). Struktura zużycia SSA przedstawiona została w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.  
Struktura zużycia SSA

Substancja	Odsetek
Oktreotyd	44,0%
Lanreotyd	56,0%

Struktura rynku SSA w Polsce wydaje się być stabilna w czasie. Uzyskany w oparciu o dane sprzedażowe wynik jest ponadto zbliżony z danymi z opracowania Śliwczyński 2016 (wśród pacjentów stosujących tylko jeden preparat SSA w roku 2015 44,2% osób stosowało oktreotyd, 55,8% - lanreotyd). Tym niemniej, struktura zużycia SSA ogółem nie musi się bezpośrednio przekładać na strukturę zużycia w populacji docelowej. W analizie wrażliwości testowano zatem skrajne warianty, w których wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują oktreotyd (wariant B1) lub lanreotyd (wariant B2).

Oszacowaną liczbę pacjentów na koniec każdego roku horyzontu czasowego stosujących daną substancję przedstawia poniższa tabela (Tabela 8).

Tabela 8.  
Liczba pacjentów na koniec każdego roku horyzontu czasowego— scenariusz istniejący

Substancja	Rok		
	2018	2019	2020
Pasyreotyd	0	0	0
Oktreotyd	■	■	■
Lanreotyd	■	■	■



## Scenariusz nowy

Opierając się na wnioskach analizy klinicznej, pasyreotyd jest terapią cechującą się korzystnym profilem bezpieczeństwa, wykazującą przewagę nad kontynuacją leczenia za pomocą analogów somatostatyny I generacji. Jest on lekiem „nowej szansy”, dlatego też biorąc pod uwagę jego korzyści terapeutyczne, lekarze będą chcieli kierować swoich pacjentów na terapię Signifor® w ramach proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z zapisem programu lekowego dawka początkowa pasyreotydu wynosi 40 mg przy czym po 12 tygodniach, dawka ta w zależności od odpowiedzi pacjenta na preparat może zostać zwiększona do 60 mg. Wykorzystując jednak dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny założono upraszczająco, że Signifor® będzie od początku stosowany zgodnie z rozkładem dawek 40 mg i 60 mg równym odpowiednio 35% i 65%. Pominięcie w analizie stosownego z zapisem programu lekowego 12-tygodniowego leczenia początkowego dawką 40 mg uzasadnia się tym, że okres ten jest krótki w stosunku do możliwie dożywotniego czasu terapii, a brak dostępnych danych o skuteczności leczenia Signifor® po 12-tygodniowej terapii uniemożliwia obliczenie odsetka osób, którym ewentualnie zwiększono dawkę leku. Ze względu na to, że w przypadku uwzględnienia w analizie RSS, maksymalna cena dla świadczeniodawcy za opakowanie pasyreotydu 40 mg oraz 60 mg jest taka sama, takie założenie nie rzutuje na wyniki inkrementalne analizy. Gdy RSS nie jest uwzględniony, limit finansowania za opakowanie PAS 60 jest większy od PAS 40, wobec czego takie założenie jest założeniem konserwatywnym.

Dane dotyczące kontroli biochemicznej i odpowiedzi na leczenie po co najmniej 6-miesięcznym okresie podawania Signifor® zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [15], powołującej się na badanie PAOLA, prezentujące ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pasyreotydu względem placebo w populacji pacjentów z akromegalią, nieskutecznie leczonych SSA po 24 tygodniach (Tabela 9).

**Tabela 9.**

**Odsetki pacjentów uzyskujących kontrolę i odpowiadających na leczenie zgodnie z definicją z projektu programu lekowego po 24 tygodniach stosowania pasyreotydu**

Preparat	Kontrola biochemiczna	Odpowiedź na leczenie zgodnie z definicją z projektu programu lekowego
Signifor® 40	15,38%	■
Signifor® 60	20,00%	■

Założono, że pacjenci, u których Signifor® nie przyniósł oczekiwanych korzyści terapeutycznych, powrócą do terapii analogami somatostatyny o przedłużonym uwalnianiu. W analizie podstawowej przyjęto, że moment przejścia następuje po 24 tygodniach (tj. zgodnie z okresem, dla którego oceniana była odpowiedź w badaniu PAOLA). W rzeczywistości maksymalny czas oczekiwania na efekt w programie lekowym może być dłuższy (12 tygodni stosowania dawki pasyreotydu w dawce 40 mg + 6 miesięcy stosowania pasyreotydu w maksymalnej tolerowanej dawce). W analizie wrażliwości

przeprowadzono uzupełniające obliczenia w których przyjmuje się, że osoby nieodpowiadające na pasyreotyd po 24 tygodniach jeszcze przez 16 tygodni leczone są pasyreotydem w dawce 60mg (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
**Liczba pacjentów na koniec każdego roku horyzontu czasowego analizy — scenariusz nowy**

Substancja	2018	2019	2020
<b>Wariant podstawowy obliczeń</b>			
Pasyreotyd	■	■	■
SSA	■	■	■
<b>Analiza wrażliwości – wariant D1</b>			
Pasyreotyd	■	■	■
SSA	■	■	■

Należy zwrócić uwagę, że choć kryterium odpowiedzi na leczenie warunkuje kontynuację leczenia pasyreotydem pacjentów w przeprowadzonych obliczeniach, to kryterium kontroli akromegalii jest warunkiem uwzględnienia w obliczeniach korzyści ekonomicznych wynikających z redukcji obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (por. rozdz. 3.10.6).

### 3.10. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki,
- kwalifikacja do programu lekowego,
- monitorowanie leczenia,
- podanie leków,
- działania niepożądane,
- choroby współistniejące.

#### 3.10.1. Leki i grupa limitowa

##### 3.10.1.1. Grupa limitowa

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
2. podobnej skuteczności.” [37]

Obecnie PAS nie jest refundowany w żadnym wskazaniu. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do PAS. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do PAS, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Nie spełnione są zatem kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 oraz w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie PAS daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do komparatora, w związku z tym spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej (Tabela 11).

Tabela 11.  
Dane – efektywność PAS i SSA – badanie PAOLA – analiza kliniczna [28]

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%

W analizie podstawowej założono zatem utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej, w której znajdą się trzy opakowania preparatu Signifor®: zawierające odpowiednio 20 mg, 40 mg i 60 mg.

### 3.10.1.2. Koszt 4–tygodniowej terapii lekami

#### **Pasyreotyd**

Zgodnie z art. 14 Ustawy z dnia 12 maja 2011 o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [37] w związku z przeznaczeniem pasyreotydu do stosowania w ramach programu lekowego, dokonano kwalifikacji tego preparatu do odpłatności 0%.

Cenę zbytu netto preparatu Signifor® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5% (Tabela 12).

Tabela 12.  
Koszt preparatu Signifor®

Substancja czynna	Dawka	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
██████████	██████	██████████	██████████	██████████	██████████

Substancja czynna	Dawka	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania

Scenariusz nowy analizy zawiera kalkulacje dotyczące instrumentu podziału ryzyka (RSS) w ramach którego Podmiot Odpowiedzialny zobowiązuje się do dostarczenia świadczeniodawcy produktu Signifor® po cenach hurtowych nie wyższych niż te przedstawione w tabeli poniżej. (Tabela 13)

Tabela 13.  
Koszt preparatu Signifor® — RSS

Substancja czynna	Dawka	Maksymalna cena dla świadczeniodawcy
Pasyreotyd	20 mg	
	40 mg	
	60 mg	

Ponieważ zgodnie z zapisem programu lekowego, pasyreotyd powinien być podawany w iniekcjach domięśniowych co 28 dni, powyższe limity finansowania (brak uwzględnienia RSS — Tabela 12) oraz maksymalne ceny dla świadczeniodawcy (uwzględnienie RSS — Tabela 13) stanowią jednocześnie koszty 4-tygodniowej terapii tymi lekami z perspektywy NFZ — pacjent nie ponosi żadnych wydatków na te leki.

### Pozostałe leki

Ceny aktualnie refundowanych preparatów stosowanych w leczeniu populacji docelowej zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku oraz projektu Obwieszczenia z dnia 18 sierpnia 2017 roku [8, 9].

Tabela 14.  
Koszt preparatów refundowanych (wykaz otwarty) [zł]

Grupa limitowa	Nazwa handlowa	Dawka, opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania
<b>Oktreotyd</b>							
79.1	Sandostatin LAR	10 mg, 1 fiol.	5909990459711	2 160,00	2 268,00	2 324,85	2 305,85
		20 mg, 1 fiol.	5909990459612	4 320,00	4 536,00	4 621,20	4 611,70
		30 mg, 1 fiol.	5909990459513	6 480,00	6 804,00	6 917,55	6 917,55
<b>Lanreotyd</b>							
79.0	Somatuline Autogel	90 mg	5909991094515	4 546,80	4 774,14	4 861,91	4 822,61
		120 mg, 1 amp.-strzyk.	5909991094614	6 021,54	6 322,62	6 430,15	6 430,15

W scenariuszu istniejącym jak i nowym założono, że populacja docelowa będzie przyjmować wysokie dawki SSA, tj.: oktreotyd w dawce 30 mg oraz lanreotyd w dawce 120 mg, podawanymi regularnie co 4 tygodnie.

W tabeli poniżej przedstawiono obliczone 4–tygodniowy koszt z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
Średnie 4–tygodniowe koszty w zależności od terapii — perspektywa pacjenta i płatnika publicznego

Terapia	Dawka 4 –tygodniowa	4–tygodniowy koszt	
		Pacjent	NFZ
Pasyreotyd	20 mg	0,00 zł	■
	40 mg	0,00 zł	■
	60 mg	0,00 zł	■
Oktreotyd	30 mg	4,57 zł	6 912,98 zł
Lanreotyd	120 mg	4,27 zł	6 425,88 zł

### 3.10.2. Kwalifikacja do programu lekowego

Jednostkowy koszt kwalifikacji do PL leczenia Signifor® przyjęto na takim samym poziomie jak koszt kwalifikacji do innych programów lekowych, zgodnie z Zarządzeniami 66/2016/DGL oraz 53/2017/DGL prezesa NFZ (Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne). [26, 27]

W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń, która obowiązywać ma od 1 października 2017 roku. Koszt procedury odpowiada 338 punktom rozliczeniowym, co przy wycenie 1 punktu równej 1 zł związane jest z wydatkiem w wysokości 338 zł. [27]

### 3.10.3. Monitorowanie leczenia

#### 3.10.3.1. Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Monitorowanie leczenia pasyreotydem w programie lekowym zgodnie z jego zapisem obejmuje:

- po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (3 dawki pasyreotydu) należy wykonać ocenę stężenia GH i stężenia IGF-1 w surowicy. Oznaczenia GH i IGF-1 należy powtarzać w okresie leczenia pasyreotydem co 3 miesiące,
- po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy wykonać badanie rezonansu magnetycznego układu podwzgórzowo-przysadkowego. Począwszy od drugiego roku leczenia badanie to należy wykonywać co 12 miesięcy lub też niezwłocznie w sytuacji dołączenia się nowych ubytków w polu widzenia;

- oznaczanie stężenia glukozy we krwi i / lub ocena stężenia glukozy w osoczu na czczo – co tydzień przez pierwsze trzy miesiące od podania leku następnie okresowo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a także w ciągu pierwszych 4 tygodni po każdym zwiększeniu dawki. Ponadto należy monitorować wartość stężenia glukozy w osoczu na czczo po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA1c – po 3 tygodniach od zakończenia leczenia;
- ocena odsetka HbA1c po 3 miesiącach od podania leku i następnie co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia oraz nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy począwszy od drugiego roku leczenia pasyreotydem;
- oznaczenie aktywności AspAT i AlAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej po 1 i 2 tygodniach od podania pierwszej dawki leku lub zwiększenia jego dawki, a następnie z częstotnością co 1 miesiąc przez 3 miesiące leczenia. Następne monitorowanie powinno odbyć się w zależności od potrzeb klinicznych;
- badanie EKG z oceną odstępu QT po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki leku, następnie co 1 miesiąc przez 3 miesiące, a potem nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w trakcie trwania leczenia lub częściej, w zależności od wskazań klinicznych;
- USG pęcherzyka i dróg żółciowych nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w okresie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu;
- oznaczenie poziomu magnezu i potasu według wskazań klinicznych;
- ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaków przysadki nie rzadziej niż 1 raz do roku i zawsze w przypadku wystąpienia nowych ubytków w polu widzenia lub subiektywnego pogorszenia pola widzenia;
- ocena wyrównania czynności nadnerczy i tarczycy co 6 miesięcy.

Koszty monitorowania leczenia pasyreotydem będą obliczane na podstawie odpowiedniej procedury dla tego programu lekowego rozliczanej w ramach ryczałtu rocznego. W celu wyznaczenia takiej kwoty posłużono się cennikami NFZ dla procedur, które wchodziły w skład monitorowania leczenia akromegalii w omawianym programie lekowym.

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r [24] oraz Zarządzeniem 62/2017/DSOZ. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [25] określono świadczenia specjalistyczne, w ramach których miałyby zostać przeprowadzane monitorowanie leczenia akromegalii pasyreotydem, tj.:

- W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu,
- W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu,
- W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu.

W obliczeniach zastosowano wycenę, która obowiązywać będzie od października 2017 roku (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
**Wycena świadczeń uwzględnionych w analizie – ambulatoryjna opieka specjalistyczna**

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
<b>Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne</b>				
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,00 zł	33,00 zł
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65	1,00 zł	65,00 zł
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121	1,00 zł	121,00 zł

Założenia dotyczące częstotliwości wykonywania poszczególnych procedur w ramach monitorowania wraz z określonymi ambulatoryjnymi świadczeniami specjalistycznymi, w ramach których będą wykonywane przedstawia poniższa tabela (Tabela 17).

W analizie pominięto koszty monitorowania poziomu glukozy we krwi i/lub osoczu – ze względu na fakt, że przy zadanej częstości badania (nawet co tydzień) prawdopodobnie poziom glukozy mierzony będzie samodzielnie przez pacjenta glukometrem. W przypadku pacjentów z cukrzycą może się to odbywać w ramach standardowego monitorowania terapii, bez dodatkowych kosztów, natomiast w przypadku pacjentów bez cukrzycy – poza refundacją NFZ, a więc poza rozważanymi perspektywami (koszt 50 testów paskowych do pomiaru stężenia glukozy we krwi nie przekracza 40 zł). W analizie podstawowej pominięto ponadto koszty oznaczenia poziomu potasu i magnezu, ponieważ dla badań tych nie określono harmonogramu oznaczeń (badania wykonywane wg wskazań klinicznych). Przy założeniu, że pomiary nie będą wykonywane częściej niż co ok. 2 miesiące, wycena oznaczeń poziomu potasu i magnezu mieści się w wycenie określonej przy pominięciu oznaczeń tych pierwiastków. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że wizyty ambulatoryjne realizowane są wyłącznie w ramach W12 i W13 (z pominięciem najtańszego świadczenia – W11) – w ramach tego wariantu obliczeń oznaczenia potasu i magnezu mogą być przeprowadzane przy okazji każdej wizyty kontrolnej.

**Tabela 17.**  
**Częstotliwość wykonywania świadczeń w ramach monitorowania leczenia akromegalii pasyreotydem**

Badanie	Tydzień												
	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Ocena hormonu wzrostu w OGTT			√			√			√				√
Oznaczenie IGF-1			√			√			√				√
MR						√							√
Ocena odsetka hemoglobiny			√			√			√				√
Aktywność aminotransferazy, stężenie bilirubiny	√	√	√	√									
Ocena czynności nadnerczy i tarczycy						√							√
EKG	√	√	√	√							√		

Badanie	Tydzień													
	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	
USG						√							√	
Ocena pola widzenia						√								
Nazwa świadczenia	W12	W12	W12	W12	-	W13	-	-	W12	W11	-	W12	W12	

Przyjęto, że badanie MR układu podwzgórzowo–przysadkowego jest wykonywane w ramach świadczenia *MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym*. W obliczeniach zastosowano wycenę, która obowiązywać będzie od października 2017 roku (Tabela 16).

Tabela 18.  
Wycena świadczeń uwzględnionych w analizie – badania rezonansu magnetycznego

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.03.00.0000078	MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	605	1,00 zł	605,00 zł

Na podstawie powyższych informacji oszacowano koszt rocznego monitorowania akromegalii (1754,00 zł) oraz koszt 4–tygodniowego monitorowania leczenia akromegalii pasyreotydem w programie lekowym równy 134,92 zł — przyjęto, że będzie on taki sam w każdym roku horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy wrażliwości, w którym przyjmuje się, że wszystkie wizyty kontrolne wyróżnione w schemacie zamieszczonym w tabeli powyżej (Tabela 17) pozwalają na oznaczenie stężenia magnezu i potasu koszt 4-tygodniowego monitorowania wynosi 137,38 zł (wariant C1).

### 3.10.3.2. Monitorowanie leczenia poza programem lekowym

Koszt leczenia poza programem lekowym określono w oparciu o dane z badania Lanro-Study [14]. W tabelach poniżej zestawiono dane dotyczące częstości wykonywania badań obrazowych i laboratoryjnych w populacji 143 osób z akromegalią.

Tabela 19.  
Badanie obrazowe – Lanro-Study [14]

Badanie	Liczba wykonań
Rezonans magnetyczny mózgu	82
Rezonans magnetyczny klatki piersiowej i mięśnia sercowego	1
Badanie rtg kości kończyn i miednicy	2
Badanie rtg kręgosłupa	2
Badanie rtg klatki piersiowej	5



Badanie	Liczba wykonań
Densytometria	1
Diagnostyka ultrasonograficzna szyi	79
Diagnostyka ultrasonograficzna serca	6
Diagnostyka ultrasonograficzna klatki piersiowej	2
Diagnostyka ultrasonograficzna pęcherzyka żółciowego	18
Diagnostyka ultrasonograficzna jamy brzusznej	26
Kolonoskopia	9

Tabela 20.  
Badanie obrazowe – Lanro-Study [14]

Badanie	Liczba wykonań	Badanie	Liczba wykonań
GH	82	Cholesterol całkowity	44
IGF-1	1	Lipoproteiny niskiej gęstości (LDL)	29
Glukoza	2	Lipoproteiny wysokiej gęstości (HDL)	31
Hemoglobina glikowana	2	Lipoproteiny bardzo małej gęstości	16
Morfologia	5	Insulina	8
Aminotransferaza asypaginowa	1	Żelazo	6
Aminotransferaza alainowa	79	Witamina B12	2
Bilirubina	6	Tyreotropina (TSH)	65
Kreatynina	2	Wolna tyroksyna (fT4)	70
Mocznik	18	Wolna trijodotyronina (fT3)	22
Kwas moczowy	26	Przeciwciała przeciwtarczycowe	2
Trójglicerydy	9	-	-

W obliczeniach wykorzystano informacje o najczęściej wykonywanych badaniach obrazowych - rezonans magnetyczny mózgu (82 wykonania) i diagnostyka ultrasonograficzna szyi (79 wykonań). Konserwatywnie pominięto badania obrazowe wykonane u mniejszych grup pacjentów przyjmując, że nie są one standardem postępowania w monitorowaniu akromegalii. W przypadku badań laboratoryjnych przyjęto konserwatywnie, że są one grupowane w możliwie małej liczbie jednorazowych konsultacji specjalistycznych. Opierając się na częstości wykonań poszczególnych testów raportowanej w badaniu Lanro-Study przyjęto, że dla wykonania średniej liczby testów na pacjenta wystarczą 2 świadczenia ambulatoryjne 2-go typu (W12).

**Tabela 21.**  
**Koszty monitorowania – terapia poza programem lekowym**

Świadczenie	Częstość na rok	Przypisane świadczenie	Koszt jednostkowy	Koszt roczny
Badanie MR	0,57	MR: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym (poza badaniem jednego odcinka kręgosłupa lub stawów krzyżowo biodrowych)	605,00 zł	346,92 zł
USG szyi	0,55	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (USG tarczycy i przytarczyc)	65,00 zł	35,91 zł
Wizyta ambulatoryjna	2	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (badania laboratoryjne)	65,00 zł	130,00 zł
<b>Razem</b>	-	-	-	512,83 zł

Należy zwrócić uwagę, że oszacowany koszt monitorowania akromegalii określony został w oparciu o dane ogólnej populacji pacjentów leczonych SSA. W przypadku populacji docelowej, tj. pacjentów, którzy pomimo zastosowania SSA nie uzyskują adekwatnej kontroli akromegalii, koszt ten może być wyższy. Z dużym prawdopodobieństwem pacjenci ci wymagają bowiem częstszych badań kontrolnych niż w szerszej populacji stosującej SSA. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia, w których koszt monitorowania choroby poza programem lekowym jest taki sam, jak u pacjentów leczonych pasyreotydem (wariant C2). Takie rozwiązanie odpowiada założeniu, że zakres badań w programie lekowym odzwierciedla prawdopodobny zakres badań u osób z wysoką aktywnością choroby.

### 3.10.4. Podanie leków

Koszt związany z podaniem pasyreotydu w programie lekowym wyznaczono na podstawie Zarządzeń Nr 66/2016/DSOZ i 66/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (Tabela 22). [26, 27]

Założono, że pasyreotyd będzie wstrzykiwany domięśniowo co 28 dni przez cały okres leczenia tą substancją w trybie ambulatoryjnym w ramach wykonywania programu lekowego. Wycena punktowa jednorazowego podania Signifor® została przedstawiona poniżej (Tabela 22). W obliczeniach przyjęto wycenę, jaka obowiązywać ma od 1.10.2017 roku.

**Tabela 22.**  
**Koszt podania pasyreotydu**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,00 zł	108,16 zł

W przypadku kosztów podania pozostałych preparatów stosowanych podczas terapii SSA przyjęto, że pacjenci samodzielnie wstrzykują sobie lek wykupiony w aptece (z przeszkoleniami przeprowadzonymi wobec instrukcji zawartych w charakterystykach produktów [6, 7]) lub preparaty te podawane im są w ramach świadczeń podstawowej opieki zdrowotnej. W obu tych przypadkach podanie leku nie generuje dodatkowych kosztów z rozważanych perspektyw (świadczenia podstawowej opieki zdrowotnej rozliczane są stawką kapitacyjną).

### 3.10.5. Działania niepożądane

Ze względu na zwiększone ryzyko hiperglikemii i cukrzycy w grupie pacjentów stosujących pasyreotydy, w analizie zdecydowano się na uwzględnienie kosztów związanych z działaniami niepożądanymi, zaczerpniętych z analizy ekonomicznej (Tabela 23) [15].

**Tabela 23.**  
Roczny koszt leczenia działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy

Interwencja	Średni koszt terapii cukrzycy		Odsetek pacjentów z cukrzycą	Średni koszt terapii działań niepożądanych	
	NFZ	NFZ + pacjent		NFZ	NFZ + pacjent
Pasyreotyd 40			20,6%	161,87 zł	161,87 zł
Pasyreotyd 60	784,43 zł	784,43 zł	25,8%	202,43 zł	202,43 zł
SSA			7,6%	59,43 zł	59,43 zł

W analizie wrażliwości nie oceniano wpływu zmienności kosztów zdarzeń niepożądanych terapii akromegalii na rezultaty obliczeń. Parametr ten ma znikomy wpływ na wyniki (kategoria ta odpowiada za <0,2% wydatków w dowolnym scenariuszy i <1% wydatków inkrementalnych).

### 3.10.6. Choroby współistniejące

4-tygodniowy koszt leczenia pacjenta pod kątem występowania chorób współistniejących został zaczerpnięty z analizy ekonomicznej, przy opisanych w niej ograniczeniach wynikających z jednoznacznego określenia odsetków występowania poszczególnych powikłań. [15] W związku z tym, w niniejszej analizie założono konserwatywnie, że koszty leczenia chorób współistniejących będą naliczane wśród wszystkich pacjentów z kontrolowaną i niekontrolowaną akromegalią, tj. odpowiednio leczonych pasyreotydem oraz pozostałymi preparatami przez cały horyzont czasowy (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
**Koszty leczenia chorób współistniejących akromegalii [zł]**

Kategoria	Średni roczny koszt na pacjenta			
	Brak kontroli akromegalii		Kontrola akromegalii	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Choroby współistniejące	2 112,19	2 127,73	13 60,62	1 368,64

W analizie wrażliwości nie oceniano wpływu zmienności kosztów chorób współistniejących akromegalii na rezultaty obliczeń. Parametr ten ma znikomy wpływ na wyniki (kategoria ta odpowiada za <3% wydatków w dowolnym scenariuszy i <1% wydatków inkrementalnych).

### 3.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
  - wariant A: liczebność populacji docelowej,
- rozpowszechnienie terapii:
  - wariant B: rozkład substancji oktreotydu vs. lanreotydu w terapii SSA,
- koszty monitorowania:
  - wariant C: koszty monitorowania w programie lekowym i poza programem lekowym,
- realizacji programu lekowego:
  - wariant D: czas oczekiwania na odpowiedź w programie.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Rozdz. 13.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

W analizie wrażliwości – poza oceną kosztów monitorowania poza programem lekowym – nie oceniano niepewności oszacowań parametrów kosztowych. Ceny jednostkowe leków określone są jednoznacznie w oparciu o dane Podmiotu Odpowiedzialnego w przypadku pasyreotydu lub dane z obwieszczenia Ministra Zdrowia [8, 9] w przypadku SSA. Zapisy projektu programu lekowego pozwalają ponadto

odpowiednio wiarygodnie ocenić koszty świadczeń związanych z jego realizacją (kwalifikacja, podanie leków i monitorowanie). Realna niepewność dotycząca kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych terapii akromegalii lub jej chorób współistniejących ma natomiast marginalne znaczenie dla wyników (wydatki w tych kategoriach nie przekraczają łącznie 3% wydatków w dowolnym ze scenariuszy i 0,5% wydatków inkrementalnych).

## 4. WYNIKI ANALIZY

### 4.1. Scenariusz istniejący

#### 4.1.1. Wydatki płatnika publicznego

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie poniesie kosztów związanych z zastosowaniem preparatu Signifor® w populacji docelowej analizy. Określone w analizie całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia populacji docelowej wg obecnie obowiązujących zasad (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii, leczenia chorób współistniejących, działań niepożądanych) wynoszą [REDACTED]

Tabela 25.  
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący [mln zł]

Kategorie	Podkategorie	2018	2019	2020
Leki	Pasyreotyd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Oktreotyd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Lanreotyd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	Monitorowanie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Kwalifikacja do programu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Działania niepożądane	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Choroby współistniejące	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Podanie leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wydatki całkowite</b>		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.1.2. Wydatki ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów

W scenariuszu istniejącym analizy całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem leczenia populacji docelowej wg obecnie obowiązujących zasad (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii, leczenia chorób współistniejących, działań niepożądanych) wynoszą [REDACTED].



#### 4.2.1.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Signifor® ze środków publicznych, określone w analizie wydatki płatnika publicznego i pacjentów na nowy preparat wynoszą [REDACTED]. Całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii, leczenia chorób współistniejących, działań niepożądanych, kwalifikacji do programu lekowego) wynoszą [REDACTED] (Tabela 28).

Tabela 28.  
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy, RSS [mln zł]

Kategorie	Podkategorie	2018	2019	2020
Leki	Pasyreotyd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Oktreotyd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Lanreotyd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	Monitorowanie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Kwalifikacja do programu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Działania niepożądane	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Choroby współistniejące	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Podanie leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wydatki całkowite</b>		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.2.1. Wydatki przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS)

##### 4.2.1.1. Wydatki płatnika publicznego

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Signifor® ze środków publicznych, określone w analizie wydatki płatnika publicznego na nowy preparat wynoszą [REDACTED]. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii, leczenia chorób współistniejących, działań niepożądanych, kwalifikacji do programu lekowego) wynoszą [REDACTED] (Tabela 29).



**Tabela 29.**  
**Wydatki płatnika publicznego –scenariusz nowy, bez RSS [mln zł]**

Kategorie	Podkategorie	2018	2019	2020
Leki	<b>Pasyreotyd</b>	■	■	■
	Oktreotyd	■	■	■
	Lanreotyd	■	■	■
Pozostałe koszty	Monitorowanie leczenia	■	■	■
	Kwalifikacja do programu	■	■	■
	Działania niepożądane	■	■	■
	Choroby współistniejące	■	■	■
	Podanie leku	■	■	■
<b>Wydatki całkowite</b>		■	■	■

#### 4.2.1.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Signifor® ze środków publicznych, określone w analizie wydatki płatnika publicznego i pacjentów na nowy preparat wynoszą ■. Całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii, leczenia chorób współistniejących, działań niepożądanych, kwalifikacji do programu lekowego) wynoszą ■ (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
**Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy, bez RSS [mln zł]**

Kategorie	Podkategorie	2018	2019	2020
Leki	<b>Pasyreotyd</b>	■	■	■
	Oktreotyd	■	■	■
	Lanreotyd	■	■	■
Pozostałe koszty	Monitorowanie leczenia	■	■	■
	Kwalifikacja do programu	■	■	■
	Działania niepożądane	■	■	■
	Choroby współistniejące	■	■	■
	Podanie leku	■	■	■
<b>Wydatki całkowite</b>		■	■	■

## 4.3. Wydatki inkrementalne

### 4.3.1. Wydatki przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS)

#### 4.3.1.1. Wydatki płatnika publicznego

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej wyznaczone w analizie wynoszą ██████████

Tabela 31.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, RSS [mln zł]

Kategorie	Podkategorie	2018	2019	2020
Leki	Pasyreotyd	████	████	████
	Oktreotyd	████	████	████
	Lanreotyd	████	████	████
Pozostałe koszty	Monitorowanie leczenia	████	████	████
	Kwalifikacja do programu	████	████	████
	Działania niepożądane	████	████	████
	Choroby współistniejące	████	████	████
	Podanie leku	████	████	████
Wydatki całkowite		████	████	████

#### 4.3.1.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów na leczenie w populacji docelowej wyznaczone w analizie wynoszą ██████████  
██████(Tabela 32)

Tabela 32.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów [mln zł]

Kategorie	Podkategorie	2018	2019	2020
Leki	Pasyreotyd	████	████	████
	Oktreotyd	████	████	████
	Lanreotyd	████	████	████
Pozostałe koszty	Monitorowanie leczenia	████	████	████
	Kwalifikacja do programu	████	████	████
	Działania niepożądane	████	████	████
	Choroby współistniejące	████	████	████
	Podanie leku	████	████	████
Wydatki całkowite		████	████	████

## 4.3.2. Wydatki przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS)

### 4.3.2.1. Wydatki płatnika publicznego

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego na leczenie populacji w docelowej wyznaczone w analizie wynoszą [REDACTED] (Tabela 33).

Tabela 33.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, bez RSS [mln zł]

Kategorie	Podkategorie	2018	2019	2020
Leki	Pasyreotyd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Oktreotyd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Lanreotyd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	Monitorowanie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Kwalifikacja do programu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Działania niepożądane	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Choroby współistniejące	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Podanie leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki całkowite		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 4.3.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów na leczenie w populacji docelowej wyznaczone w analizie wynoszą [REDACTED] (Tabela 34).

Tabela 34.  
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS

Kategorie	Podkategorie	2018	2019	2020
Leki	Pasyreotyd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Oktreotyd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Lanreotyd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	Monitorowanie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Kwalifikacja do programu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Działania niepożądane	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Choroby współistniejące	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Podanie leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki całkowite		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pasyreotyd będzie wstrzykiwany domięśniowo co 28 dni przez cały okres leczenia tą substancją w trybie ambulatoryjnym w ramach wykonywania programu lekowego.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania pasyreotydu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię leczenia akromegalii. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie tej choroby będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Signifor®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu Signifor® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

### 5.2. Aspekty etyczne i społeczne

W tabeli poniżej przedstawiona została ocena poszczególnych aspektów z zakresu etycznych i społecznych konsekwencji finansowania pasyreotydu w analizowanym wskazaniu.

**Tabela 35.**  
**Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu pasyreotydu ze środków publicznych**

Aspekt	Ocena
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności</b>	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zidentyfikowano.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Objęcie refundacją pasyreotydu w ramach programu lekowego zwiększy dostęp pacjentów do skuteczniejszego leczenia. Pacjenci z populacji docelowej analizy, obecnie dalej kontynuują leczenie metodami, które do tej pory nie przyniosły im zadawalających korzyści terapeutycznych.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Refundacja pasyreotydu będzie stanowić krok w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów, dla których możliwości kontroli przy zastosowaniu aktualnie dostępnych interwencji zostały wyczerpane.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymagać będzie jednak zdefiniowania i zatwierdzenia określonego programu lekowego.

Aspekt	Ocena
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do innych technologii stosowanych w leczeniu chorób endokrynologicznych.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Zbliżone od obecnie stosowanych metod terapii
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych.	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie pasyreotydu	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu pasyreotydu	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.

## 6. PODSUMOWANIE

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy.

**Tabela 36.**  
Podsumowanie wyników analizy – liczba pacjentów leczonych na koniec danego roku

Kategoria	2018	2019	2020
<b>Scenariusz istniejący</b>			
PAS	0	0	0
SSA	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>			
PAS	■	■	■
SSA	■	■	■

**Tabela 37.**  
Podsumowanie wyników analizy – wydatki z uwzględnieniem RSS [mln zł]

Kategoria	2018	2019	2020
<b>Wydatki płatnika publicznego</b>			
<b>Scenariusz istniejący</b>	■	■	■
Leki	■	■	■
Pozostałe kategorie kosztowe*	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>	■	■	■
Leki	■	■	■
Pozostałe kategorie kosztowe*	■	■	■
<b>Wydatki inkrementalne</b>	■	■	■
Leki	■	■	■
Pozostałe kategorie kosztowe*	■	■	■
<b>Wydatki łączne płatnika publicznego i pacjentów</b>			
<b>Scenariusz istniejący</b>	■	■	■
Leki	■	■	■
Pozostałe kategorie kosztowe*	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>	■	■	■
Leki	■	■	■
Pozostałe kategorie kosztowe*	■	■	■
<b>Wydatki inkrementalne</b>	■	■	■
Leki	■	■	■
Pozostałe kategorie kosztowe*	■	■	■

\*Na pozostałe kategorie kosztowe składają się wydatki poniesione na: monitorowanie leczenia, podanie leków, leczenie działań niepożądanych i chorób współ istniejących; w przypadku scenariusza nowego także koszt kwalifikacji do nowego programu lekowego

**Tabela 38.**  
**Podsumowanie wyników analizy – wydatki z perspektywy płatnika oraz łączne z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów bez uwzględnienia RSS**

Kategoria	2018	2019	2020
<b>Wydatki płatnika publicznego</b>			
<b>Scenariusz istniejący</b>	■	■	■
Leki	■	■	■
Pozostałe kategorie kosztowe*	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>	■	■	■
Leki	■	■	■
Pozostałe kategorie kosztowe*	■	■	■
<b>Wydatki inkrementalne</b>	■	■	■
Leki	■	■	■
Pozostałe kategorie kosztowe*	■	■	■
<b>Wydatki łączne płatnika publicznego i pacjentów</b>			
<b>Scenariusz istniejący</b>	■	■	■
Leki	■	■	■
Pozostałe kategorie kosztowe*	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>	■	■	■
Leki	■	■	■
Pozostałe kategorie kosztowe*	■	■	■
<b>Wydatki inkrementalne</b>	■	■	■
Leki	■	■	■
Pozostałe kategorie kosztowe*	■	■	■

\*Na pozostałe kategorie kosztowe składają się wydatki poniesione na: monitorowanie leczenia, podanie leków, leczenie działań niepożądanych i chorób współistniejących; w przypadku scenariusza nowego także koszt kwalifikacji do nowego programu lekowego

## 7. WNIOSKI

Preparat Signifor® jest opcją terapeutyczną wykazującą korzystny profil bezpieczeństwa z istotnie lepszymi efektami klinicznymi nad kontynuacją leczenia populacji docelowej analogami somatostatyny I generacji w najwyższych dawkach tj. lanreotydem w dawce 120 mg lub oktreotydem w dawce co najmniej 30 mg. Dodatkowo, kontrola biochemiczna choroby uzyskana za pomocą ocenianej terapii przyczyni się do zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań akromegalii, prowadząc do wydłużenia przeżycia chorych oraz poprawy ich jakości życia wynikającej z przewlekłego charakteru choroby, występowania chorób współistniejących, jak również z ciężaru samej terapii.

Ze względu na to, że Signifor® jest lekiem „nowej szansy”, lekarze chętnie przepiszą go swoim pacjentom w momencie, gdy ten zostanie objęty refundacją w przedmiotowym wskazaniu, co potwierdzają opinie zebrane w środowisku ekspertów. Po półtorarocznym okresie wdrażania nowej terapii wydatki inkrementalne poniesione na leczenie populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego powinny się ustabilizować.

Korzyści, jakie niesie za sobą finansowanie nowego preparatu, są znaczące, a nowy lek daje lekarzom i pacjentom możliwość dodatkowej opcji leczenia.



## 8. OGRANICZENIA

- Oszacowania liczebności populacji docelowej są utrudnione. Dane NFZ o liczbie pacjentów stosujących SSA i szacunki opartymi o dane NFZ opisujące sprzedaż SSA prowadzą do rozbieżnych oszacowań populacji leczonej z wykorzystaniem preparatów z tej grupy. Ze względu na zindywidualizowane podejście do pacjenta, jakiego wymaga postępowanie terapeutyczne w akromegalii oraz rozbieżne dane o efektywności SSA trudno jest wskazać ponadto, jaka część populacji leczonej SSA w wysokich dawkach to kandydaci do programu lekowego. W ocenie liczebności populacji docelowej starano się opierać na konserwatywnych założeniach, uzyskane wyniki poddane zostały ponadto dyskusji w trakcie panelu z ekspertami zajmującymi się leczeniem akromegalii. Ostatecznie, odsetek pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach, którzy w przypadku finansowania pasyreotydu ze środków publicznych włączyli się do programu lekowego ustalono na poziomie, który wskazali eksperci zajmujący się leczeniem akromegalii. Wpływ niepewności tego parametru testowany był w analizie wrażliwości.
- Brak dostatecznych danych nie pozwala uwzględnić wszystkich kryteriów wykluczenia pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego. W analizie przyjęto upraszczająco, że jedynym kryterium wyłączenia będzie brak odpowiedzi na leczenie. Założenie to prowadzi do ewentualnego przeszacowania zużycia pasyreotydu i w konsekwencji – przeszacowania wydatków inkrementalnych.
- Ograniczenia, które pojawiły się w analizie ekonomicznej w związku z szacowaniem kosztów działań niepożądanych i chorób współistniejących są również ograniczeniami tej analizy.

## 9. DYSKUSJA

Akromegalia jest chorobą przewlekłą związaną z nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu, charakteryzującą się postępującą stopniowo zmianą wyglądu zewnętrznego oraz wieloma powikłaniami narządowymi. Oszacowanie liczby osób z taką przypadłością w Polsce okazuje się być kłopotliwe — odnalezione zagraniczne publikacje wskazują na stosunkowo duże różnice pomiędzy takimi wielkościami (chorobowość waha się od 34,6 do 92,9 osób na milion mieszkańców). W analizie zdecydowano się oprzeć obliczenia na danych z opracowania Śliwczyński 2016 [12], w którym przedstawione zostały podstawowe dane o pacjentach z akromegalią w Polsce uzyskane z baz NFZ. Zdecydowano się na wykorzystanie informacji z tego opracowania zamiast przeprowadzania obliczeń opartych o współczynniki epidemiologiczne chorobowości uzupełniane w dalszej kolejności analizą przebiegu leczenia akromegalii (odsetka pacjentów kierowanych na operację i odsetka osób uzyskujących pooperacyjną remisję akromegalii). Wydaje się, że odwołanie do liczby pacjentów faktycznie leczonych w ramach publicznego systemu ochrony zdrowia jest rozwiązaniem pozwalającym uzyskać najbardziej wiarygodne wyniki. Wyznaczona w analizie liczebność populacji pacjentów z akromegalią leczonych SSA i wyróżnionej w niej podgrupy pacjentów leczonych SSA w wysokich dawkach oceniona została ponadto pozytywnie w trakcie konsultacji ze specjalistami z dziedziny endokrynologii.

Kluczowym parametrem oceny liczebności populacji docelowej jest określenie odsetka pacjentów, którzy nie uzyskują adekwatnej kontroli akromegalii pomimo zastosowania wysokich dawek SSA. W ocenie tego czynnika w pierwszej kolejności przeanalizowano opublikowane dane o efektywności SSA. W odnalezionym przeglądzie systematycznym Colao 2016 [34] zestawione zostały dane z badań oceniających efektywność oktreotydu i lanreotydu opublikowanych w okresie 1990–2015. Zakres odsetków pacjentów uzyskujących kontrolę biochemiczną w badaniach włączonych do tego przeglądu to 17–80%. Bardzo szeroki zakres parametrów odpowiedzi na terapię SSA tłumaczony jest heterogenicznością badań, w przeglądzie nie podjęto próby określenia średnich parametrów efektywności SSA. W związku z powyższym, trudno jest ocenić jednoznacznie efektywność SSA w tym – efektywność SSA w wysokich dawkach.

Kolejnym elementem wprowadzającym niepewność do oszacowań populacji docelowej jest kwestia definicji adekwatnej kontroli przy zastosowaniu SSA. Pomimo, że kryteria włączenia do programu są jasno zdefiniowane (pacjenci, u których leczenie operacyjne nie doprowadziło do normalizacji stężenia GH oraz stężenia IGF-1 prawidłowego dla płci i wieku i którzy nie osiągnęli biochemicznej kontroli akromegalii po przynajmniej 6-cio miesięcznym okresie leczenia uzupełnianego analogami somatostatynowymi o przedłużonym działaniu tj. oktreotydem w dawce  $\geq 30$  mg lub lanreotydem w dawce 120 mg, podawanymi co 28 dni), to kwestia włączenia pacjenta do programu lekowego pozostaje zawsze decyzją lekarza i pacjenta. W ramach przeprowadzonych konsultacji specjaliści zajmujący się leczeniem akromegalii wskazywali, że w przypadku osób, u których brak kontroli akromegalii ogranicza się do umiarkowanych nieprawidłowości w badaniach biochemicznych przy dobrym stanie ogólnym

pacjenta, decyzja o włączaniu do programu nie będzie podejmowana. Fakt, że brak kontroli akromegalii nie implikuje automatycznie modyfikacji terapii potwierdzają analiza danych z niemieckiego rejestru chorych na akromegalię przedstawiona w opracowaniu Schöfl 2015 [35]. U większości pacjentów, których wyniki wskazywały na brak kontroli aktywności choroby nie podejmowano możliwych działań intensyfikujących terapię (w tym podania większej dawki leku). Tylko u niewielkiej części pacjentów (<15%) za brak kontroli akromegalii odpowiadała wg ich lekarzy prowadzących trwała oporność na leczenie lub ograniczenia możliwości dostosowania terapii związane ze zdarzeniami niepożądanymi. U większości chorych brak kontroli traktowany był jako przejściowy etap leczenia, niewymagający zmiany schematu leczenia.

Podsumowując powyższe, z jednej strony trudno jest wskazać, u jakiego odsetka pacjentów wysokie dawki SSA pozwalają uzyskać kontrolę biochemiczną choroby, z drugiej – szereg wątpliwości dotyczy samego kryterium kontroli biochemicznej, jakie w realnej praktyce stosowane będzie przez lekarzy w odniesieniu do poszczególnych pacjentów (z uwzględnieniem choćby zmian stężeń GH i IGF-1 w czasie oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta). Mając na uwadze brak możliwości wiarygodnego określenia ocenianych czynników w oparciu o opublikowane dane, w analizie zdecydowano się wykorzystać oszacowanie ekspertów z dziedziny endokrynologii. W trakcie konsultacji panelowych specjaliści zajmujący się leczeniem akromegalii zgodnie stwierdzili, że w przypadku wdrożenia programu lekowego w proponowanym kształcie, do leczenia pasyreotydem zakwalifikowaliby ■■■ swoich pacjentów leczonych SSA w wysokich dawkach.

W celu walidacji obliczeń wielkości populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych, podjęto próbę oszacowania średniej liczby rocznych terapii z zastosowaniem oktreotydu w dawce  $\geq 30$  mg lub lanreotydu w dawce 120 mg na podstawie danych sprzedażowych. Analogi somatostatyny refundowane są przez płatnika publicznego nie tylko w akromegalii — dostępne ilościowe dane dotyczące nabywania opakowań analogów somatostatyny nie są pogrupowane względem składowych wskazań refundacyjnych, a samodzielne obliczenie udziału akromegalii w tych wskazaniach jest utrudnione ze względu na brak wystarczających danych. Przy założeniu, że wszystkie opakowania SSA są nabywane wśród pacjentów z akromegalią w I linii leczenia (wykluczenie leczenia przedoperacyjnego analogami somatostatyny) oszacowanie średniej liczby rocznych terapii ( $\approx$ pacjentów) powinno być zawyżone. Pomimo to, w tym wariantcie obliczeń liczebność populacji stosującej SSA w wysokich dawkach jest o 1/3 niższa niż w analizie opartej o dane epidemiologiczne i dane NFZ opisane w opracowaniu Śliwczyński 2016 [12].

Zwraca uwagę fakt, że w obu wariantach obliczeń podstawowym źródłem danych są informacje NFZ – w przypadku analizy epidemiologicznej – o liczbie pacjentów korzystających ze świadczeń, w przypadku analizy opartej o dane sprzedażowe – o liczbie opakowań SSA objętych refundacją. W rzeczywistości liczba pacjentów (np. identyfikowanych przez indywidualne numery PESEL) powinna być większa niż liczba pełnych rocznych terapii, ponieważ nie wszyscy pacjenci stosują lek przez cały rok kalendarzowy. Wydaje się jednak, że w przypadku choroby przewlekłej, jaką jest akromegalia, ta podstawowa zależność nie wyjaśnia w pełni rozbieżności oszacowań liczebności pacjentów stosujących SSA. W

związku z brakiem możliwości zweryfikowania szczegółowych danych NFZ, w analizie zdecydowano się oprzeć na danych o pacjentach (za opracowaniem Śliwczyński 2016), co jest rozwiązaniem konserwatywnym. Obliczenia oparte o analizę danych sprzedażowych przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Walidację przeprowadzonych oszacowań przeprowadzono ponadto przez odniesienie do danych o stosowaniu pasyreotydu w innych państwach przekazanych przez Zamawiającego. W tej uproszczonej analizie za punkt odniesienia przyjęto liczbę pacjentów stosujących refundowaną terapię pasyreotydem lub pegwisomantem, który również stosowany jest po niepowodzeniu SSA. Liczbę pacjentów stosujących którykolwiek z leków przeskalowano następnie proporcjonalnie do liczby osób w wieku co najmniej 20 lat w Polsce i państwach referencyjnych. Uzyskane wyniki przekładają się na oszacowanie liczebności populacji docelowej dla pasyreotydu w Polsce w zakresie [REDAKTOWANO] osób. Oszacowanie populacji do leczenia pasyreotydem na poziomie [REDAKTOWANO] osób uwzględniono w obliczeniach w analizie wrażliwości.

Zgodnie z zapisem programu lekowego dawka początkowa pasyreotydu wynosi 40 mg. Wykorzystując dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny dotyczące rozkładu opakowań Signifor® w terapii PAS względem dozy 40 mg i 60 mg założono, że będzie on odpowiednio równy 65% i 35%. W analizie pominięto stosowny z zapisem programu lekowego ów 12–tygodniowy okres leczenia dawką pośrednią — jest to odcinek czasu stosunkowo krótki do możliwie dożywotnego czasu terapii, a brak dostępnych danych o skuteczności leczenia Signifor® po 12–tygodniowej terapii uniemożliwia obliczenie odsetka osób, którym ewentualnie zwiększono dawkę leku. Przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka w analizie, takie założenie nie rzutuje na wyniki inkrementalne analizy (koszt 4–tygodniowej terapii PAS w dawce 20 mg, 40 mg oraz 60 mg z perspektywy płatnika publicznego jest taki sam), w przypadku braku RSS, jest ono rozwiązaniem konserwatywnym — wysokość limitu finansowania opakowania PAS 60 jest większa od PAS 40 zatem wydatki związane ze stosowaniem Signifor® są zawyżone. W analizie nie uwzględniono możliwości zmniejszenia dawkowania pasyreotydu do 20 mg, co w wariacie z RSS nie ma wpływu na wyniki, w wariacie pomijającym RSS stanowi natomiast rozwiązanie konserwatywne.

Preparat Signifor® jest opcją terapeutyczną wykazującą korzystny profil bezpieczeństwa z istotnie lepszymi efektami klinicznymi nad kontynuacją leczenia populacji docelowej analogami somatostatyn I generacji w najwyższych dawkach tj. lanreotyd 120 mg oraz oktreotyd  $\geq$  30 mg. Dodatkowo, kontrola biochemiczna choroby uzyskana za pomocą ocenianej terapii przyczynia się do zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań akromegalii, prowadząc do wydłużenia przeżycia chorych oraz poprawy ich jakości życia. Pomimo dodatnich wyników inkrementalnych analizy (także z uwzględnieniem RSS), korzyści jakie niesie za sobą refundacja nowego preparatu i wymienione na początku tego akapitu, są znaczące, a nowy lek daje lekarzom i pacjentom możliwość dodatkowego wyboru leczenia.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████, i in. 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.
2. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2014b.
3. Zieliński G. Skuteczność leczenia gruczolaków przysadki mózgowej przebiegających z objawami akromegalii. *Endokrynologia Polska*. 2004;c; 55(1):4–11.
4. Zgliczyński W. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu akromegalii. *Postępy Nauk Medycznych*. 2008;d; (2):64–68.
5. Bolanowski M, Ruchała M, Zgliczyński W. *Acromegaly - a novel view of the patient. Polish proposals for diagnostic and therapeutic procedures in the light of recent reports*. 2014e.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR. [https://www.novartis.pl/products/SandostatinLAR/2014\\_08\\_SandostatinLAR\\_ChPL.pdf](https://www.novartis.pl/products/SandostatinLAR/2014_08_SandostatinLAR_ChPL.pdf).
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Somatuline Autogel. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Somatuline\\_Autogel.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Somatuline_Autogel.pdf).
8. 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/>.
9. 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/>.
10. IKARpro. [www.ikarpro.pl](http://www.ikarpro.pl).
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Signifor. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161118136298/anx\\_136298\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161118136298/anx_136298_pl.pdf).
12. Sliwczynski A, Brzozowska M, Labenda A, i in. Real-World Comorbidities, Treatment Pattern and Cost of Patients with Acromegaly in Poland Based on Retrospective Analysis Of Administrative Claims Data. *Value in Health*. 2016;k; 19(7):A682–A683.
13. Orlewska E, Kos-Kudła B, Sowiński J, i in. Dosage and costs of lanreotide Autogel 120 mg administered as part of routine acromegaly care in Poland - two years of data from Lanro-Study. *Endokrynologia Polska*. 2015;l; 66(2):142–148.
14. 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;m;.
15. ██████████. 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 podczas leczenia innym analogiem somatostatyny. Analiza ekonomiczna.
16. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Polyzos SA, i in. Acromegaly: presentation, morbidity and treatment outcomes at a single centre. *International Journal of Clinical Practice*. 2011;o; 65(8):896–902.
17. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, i in. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the «real-life» outcome in 418 acromegalic subjects. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2007;p; 157(4):399–409.
18. Cannavò S, Ferraù F, Ragonese M, i in. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010;q; 163(4):509–513.
19. Sesmilo G, Gaztambide S, Venegas E, i in. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary*. 2013;r; 16(1):115–121.
20. Mestron A, Webb SM, Astorga R, i in. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2004;s; 151(4):439–446.
21. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical Endocrinology*. 2010;t; 72(3):377–382.
22. Krzentowska-Korek A, Gołkowski F, Bałdys-Waligórska A, i in. Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2011;u; 14(2):157–162.

23. Zarządzenie nr 85/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-852015dgl,6434.html>.
24. 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://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-622016dsoz,6502.html> (3.3.2017)x).
25. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-622017dsoz,6604.html> (8.8.2017)y).
26. 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 programu zdrowotne (lekowe).
27. Zarządzenie nr 53/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-532017dgl,6591.html>.
28. ██████████ i in. 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.
29. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-xii-2014-r-,6,17.html> (5.5.2015)ac).
30. Minniti G, Jaffrain-Rea M-L, Esposito V, i in. Evolving criteria for post-operative biochemical remission of acromegaly: can we achieve a definitive cure? An audit of surgical results on a large series and a review of the literature. *Endocrine-Related Cancer*. 2003;ad; 10(4):611–619.
31. De P, Rees DA, Davies N, i in. Transsphenoidal surgery for acromegaly in wales: results based on stringent criteria of remission. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;ae; 88(8):3567–3572.
32. Trepp R, Stettler C, Zwahlen M, i in. Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. *Acta Neurochirurgica*. 2005;af; 147(3):243–251; discussion 250–251.
33. Fuss-Chmielewska J, Rosiak A, Pisarek H, i in. Biochemiczna ocena skuteczności leczenia pacjentów z akromegalią. *Folia Medica Lodziensia*. 2014;ag; 41(2):181–194.
34. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, i in. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary*. 2016;ah; 19(3):235–247.
35. Schöfl C, Grussendorf M, Honegger J, i in. Failure to achieve disease control in acromegaly: cause analysis by a registry-based survey. *European Journal of Endocrinology*. 2015;ai; 172(4):351–356.
36. United Nations Statistics Division - Demographic and Social Statistics. <https://unstats.un.org/unsd/demographic/products/dyb/dyb2.htm> (3.3.2017)aj).
37. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>.
38. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, i in. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clinical Endocrinology*. 2008;al; 69(3):432–435.
39. Evran M, Sert M, Tetiker T. Clinical experiences and success rates of acromegaly treatment: the single center results of 62 patients. *BMC endocrine disorders*. 2014;am; 14:97.
40. 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;an; 15(4):539–551.
41. Reincke M, Petersenn S, Buchfelder M, i in. The German Acromegaly Registry: description of the database and initial results. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2006;ao; 114(9):498–505.
42. Roset M, Merino-Montero S, Luque-Ramírez M, i in. Cost of clinical management of acromegaly in Spain. *Clinical Drug Investigation*. 2012;ap; 32(4):235–245.
43. Trainer PJ. ACROSTUDY: the first 5 years. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2009;aq; 161 Suppl 1:S19–24.
44. Beauregard C, Truong U, Hardy J, i in. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clinical Endocrinology*. 2003;ar; 58(1):86–91.
45. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical «cure». *European Journal of Endocrinology*. 2005;as; 152(3):379–387.



## 11. SPIS ELEMENTÓW

### 11.1. Spis tabel

Tabela 1	Status refundacyjny produktów leczniczych finansowanych ze środków publicznych w leczeniu akromegalii w Polsce .....	14
Tabela 2.	Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego poniesione na leczenie populacji docelowej .....	15
Tabela 3.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie .....	19
Tabela 4.	Liczebność populacji docelowej – obliczenia w oparciu o dane sprzedażowe SSA .....	28
Tabela 5.	Oszacowania populacji docelowej – analiza danych z innych państw.....	30
Tabela 6.	Liczebność populacji docelowej .....	30
Tabela 7.	Struktura zużycia SSA.....	32
Tabela 8.	Liczba pacjentów na koniec każdego roku horyzontu czasowego— scenariusz istniejący .....	32
Tabela 9.	Odsetki pacjentów uzyskujących kontrolę i odpowiadających na leczenie zgodnie z definicją z projektu programu lekowego po 24 tygodniach stosowania pasyreotydu.....	33
Tabela 10.	Liczba pacjentów na koniec każdego roku horyzontu czasowego analizy — scenariusz nowy.....	34
Tabela 11.	Dane – efektywność PAS i SSA – badanie PAOLA – analiza kliniczna [28] .....	35
Tabela 12.	Koszt preparatu Signifor® .....	35
Tabela 13.	Koszt preparatu Signifor® — RSS .....	36
Tabela 14.	Koszt preparatów refundowanych (wykaz otwarty) [zł] .....	36
Tabela 15.	Średnie 4–tygodniowe koszty w zależności od terapii — perspektywa pacjenta i płatnika publicznego .....	37
Tabela 16.	Wycena świadczeń uwzględnionych w analizie – ambulatoryjna opieka specjalistyczna..	39
Tabela 17.	Częstotliwość wykonywania świadczeń w ramach monitorowania leczenia akromegalii pasyreotydem.....	39
Tabela 18.	Wycena świadczeń uwzględnionych w analizie – badania rezonansu magnetycznego ....	40
Tabela 19.	Badanie obrazowe – Lanro-Study [14] .....	40
Tabela 20.	Badanie obrazowe – Lanro-Study [14] .....	41
Tabela 21.	Koszty monitorowania – terapia poza programem lekowym.....	42
Tabela 22.	Koszt podania pasyreotydu .....	42
Tabela 23.	Roczny koszt leczenia działań niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy .....	43
Tabela 24.	Koszty leczenia chorób współistniejących akromegalii [zł] .....	44
Tabela 25.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący [mln zł] .....	46
Tabela 26.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz istniejący [mln zł] .....	47
Tabela 27.	Wydatki płatnika publicznego –scenariusz nowy, RSS [mln zł] .....	47
Tabela 28.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy, RSS [mln zł] .....	48
Tabela 29.	Wydatki płatnika publicznego –scenariusz nowy, bez RSS [mln zł] .....	49
Tabela 30.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy, bez RSS [mln zł].....	49
Tabela 31.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, RSS [mln zł] .....	50
Tabela 32.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów [mln zł].....	50
Tabela 33.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, bez RSS [mln zł] .....	51
Tabela 34.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS.....	51
Tabela 35.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu pasyreotydu ze środków publicznych .....	52
Tabela 36.	Podsumowanie wyników analizy – liczba pacjentów leczonych na koniec danego roku ...	54
Tabela 37.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki z uwzględnieniem RSS [mln zł] .....	54
Tabela 38.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki z perspektywy płatnika oraz łączne z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów bez uwzględnienia RSS .....	55

Tabela 39. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	65
Tabela 40. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości .....	67
Tabela 41. Wydatki w scenariuszu nowym z RSS – analiza wrażliwości [mln zł].....	68
Tabela 42. Wydatki inkrementalne z RSS – analiza wrażliwości [mln zł] .....	68
Tabela 43. Wydatki w scenariuszu nowym bez RSS – analiza wrażliwości [mln zł].....	69
Tabela 44. Wydatki inkrementalne bez RSS – analiza wrażliwości [mln zł] .....	70
Tabela 45. Rozpowszechnienie i zapadalność na akromegalię — odnalezione badania.....	72
Tabela 46. Odsetek pacjentów poddawanych operacji chirurgicznej .....	72
Tabela 47. Odsetek osób wyleczonych operacyjnie.....	74



## 12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 39.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>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.</i>	Rozdz.0	str.12
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz.3.8	str.31
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz.3.7	str.23
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz.3.5	str.22
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.0	str.31
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz.2.3.3	str.15
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz.4.1	str. 46
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.4.2	str. 47
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz.4.3	str.50
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz.13.1	str.67
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz.2.5	Tabela 3

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz.2.5	str.17
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz.3.2	str.21
<b>§ 6.2</b>		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz.3.4	str.21
<b>§ 6.3</b>		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz.3.11	str.44
<b>§ 6.4</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 4.2.1, 4.3.1 str. 47, 50
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 4.2.14.3.2, 4.3.2 str. 48, 51
<b>§ 6.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz.3.10.1.1	str.34
<b>§ 6.6</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz.10	str.61
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz.10	str.61

## 13. ANEKS

### 13.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 40.  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

	Parametr	Wariant	Wartość	Uzasadnienie
Populacyjny	Wielkość populacji docelowej oszacowanej na podstawie danych populacyjnych	Wariant A0	■	-
	Wielkość populacji docelowej oszacowanej na podstawie danych sprzedażowych	Wariant A1	■	3.7.2
	Populacja – dane zagraniczne	Wariant A2	■	3.7.3
	Odsetek pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach kwalifikujących się do programu lekowego	Wariant A3	■	3.7.1
		Wariant A4	■	
Rozpowszechnienie terapii	% stosowania oktreotydu w terapii SSA	Wariant B0	44,03%	3.9
		Wariant B1	100%	
		Wariant B2	0%	
Koszty monitorowania	Koszty monitorowania na 4 tygodnie	Wariant C0	PAS: 135,62 zł SSA: 39,45 zł	3.10.3
		Wariant C1	PAS: 142,38 zł SSA: 39,45 zł	
		Wariant C2	PAS: 135,62 zł SSA: 135,62 zł	
Realizacja programu lekowego	Czas oczekiwania na odpowiedź w programie lekowym	Wariant D0	24 tygodnie	3.9
		Wariant D1	40 tygodni	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

### 13.1.1. Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu RSS

Tabela 41.  
Wydatki w scenariuszu nowym z RSS – analiza wrażliwości [mln zł]

Wariant	Kategoria	NFZ			NFZ + pacjenci		
		2018	2019	2020	2018	2019	2020
Analiza podstawowa	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A2	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A3	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A4	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
B1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
B2	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
C1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
C2	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
D1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■

Tabela 42.  
Wydatki inkrementalne z RSS – analiza wrażliwości [mln zł]

Wariant	Kategoria	NFZ			NFZ + pacjenci		
		2018	2019	2020	2018	2019	2020
Analiza podstawowa	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A2	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A3	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■

Wariant	Kategoria	NFZ			NFZ + pacjenci		
		2018	2019	2020	2018	2019	2020
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A4	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
B1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
B2	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
C1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
C2	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
D1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■

### 13.1.2. Wyniki analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia RSS

Tabela 43.  
Wydatki w scenariuszu nowym bez RSS – analiza wrażliwości [mln zł]

Wariant	Kategoria	NFZ			NFZ + pacjenci		
		2018	2019	2020	2018	2019	2020
Analiza podstawowa	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A2	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A3	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A4	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
B1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
B2	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
C1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■

Wariant	Kategoria	NFZ			NFZ + pacjenci		
		2018	2019	2020	2018	2019	2020
C2	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
D1	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■

Tabela 44.  
Wydatki inkrementalne bez RSS – analiza wrażliwości [mln zł]

Wariant	Kategoria	NFZ			NFZ + pacjenci		
		2018	2019	2020	2018	2019	2020
Analiza podstawowa	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A2	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A3	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
A4	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
B1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
B2	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
C1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
C2	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■
D1	Pasyreotyd	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■

### 13.1.3. Podsumowanie

W przypadku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, najmniejszy wpływ na wydatki płatnika publicznego jest wynikiem obliczeń dla wariantu B1, w którym wszyscy pacjenci stosują w scenariuszu

istniejącym oktreotyd (wydatki inkrementalne to [REDACTED] mln zł rocznie w okresie 2018–2020), największe wydatki inkrementalne charakteryzują natomiast wariant w którym w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci leczeni są lanreotydem ([REDACTED]). Warianty te mają jednak charakter wyłącznie techniczny, a skrajne założenia testowane w nich testowane są wysoce nieprawdopodobne. Za wariant minimalny analizy uznać można natomiast wariant w którym przyjmuje się, że odsetek pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach, którzy włączeni będą do programu lekowego jest o [REDACTED] niższy niż w analizie podstawowej. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego w tym przypadku to 0,33 mln zł w 2018 roku, 0,44 mln zł w 2019 roku i 0,45 mln zł w 2020 roku. Analogicznie – wariant maksymalny to rezultat założenia, że odsetek pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach, który objęty zostanie leczeniem programie lekowym jest o [REDACTED] wyższy niż w analizie podstawowej. W tym przypadku wydatki inkrementalne płatnika to odpowiednio [REDACTED].

Również w przypadku braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka za wariant minimalny analizy uznać można wariant w którym przyjmuje się, że odsetek pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach, którzy włączeni będą do programu lekowego jest o [REDACTED] niższy niż w analizie podstawowej. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego w tym przypadku to 7 [REDACTED]. Analogicznie – wariant maksymalny to rezultat założenia, że odsetek pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach, który objęty zostanie leczeniem programie lekowym jest o [REDACTED] niż w analizie podstawowej. W tym przypadku wydatki inkrementalne płatnika to odpowiednio [REDACTED].

## 13.2. Populacja docelowa

### 13.2.1. Rozpowszechnienie akromegalii

W wyniku niesystematycznego przeszukiwania Internetu odnaleziono 5 badań, w których raportowano dane na temat rozpowszechnienia i zapadalności na akromegalię: Mestron 2004, Fernandez 2009, Bex 2007, Cannavo 2010 i Schneider 2008 [17, 18, 20, 21, 38] — nie odnaleziono polskich publikacji dotyczących epidemiologii akromegalii (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
**Rozpowszechnienie i zapadalność na akromegalię — odnalezione badania**

Autor badania	Tytuł publikacji	Populacja badania	Liczba osób badanych	Rozp- /mln osób	Zapadal. /mln osób	Czy wykorzystano w analizie
<b>Mestron 2004 [20]</b>	Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA)	Rejestr pacjentów chorych na akromegalię w Hiszpanii od 1997 roku	1 196	33,70	2,10	Tak
<b>Fernandez 2009 [21]</b>	Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK)	Mieszkańcy Banbury zarejestrowani do lekarza pierwszego kontaktu w 2006 roku	81 149	86,00	-	Tak
<b>Bex 2007 [17]</b>	AcroBel – the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects	Rejestr pacjentów z akromegalią z 37 szpitali w Belgii i Luxemburgu w latach 2000-2004	418	40,00	1,9	Tak
<b>Cannavo 2010 [18]</b>	Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area	Mieszkańcy Mesyny, podzieleni na 4 obszary ze względu na stopień ekspozycji na toksyny	654 601	97,00	-	Tak
<b>Schneider 2008 [38]</b>	High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels.	Pacjenci podstawowej opieki zdrowotnej w Niemczech	6 773	1 034,00	-	Nie <sup>a</sup>

a)wyznaczony współczynnik chorobowości nie dotyczy populacji ogólnej

W odnalezionych publikacjach raportowana chorobowość w populacji ogólnej waha się od 34,6 do 92,9 osób na milion mieszkańców. Aby uwzględnić wszystkie czynniki geograficzno–środowiskowe (np. poziom zanieczyszczenia powietrza), które miały wpływ na takie dyferencje zdecydowano, że chorobowość i zapadalność na akromegalię w Polsce będzie odzwierciedlać mediana z przedstawionych danych w tych badaniach równa odpowiednio 63,0 oraz 2,0 przypadków na milion mieszkańców.

### 13.2.2. Odsetek pacjentów poddawanych operacji chirurgicznej

W wyniku niesystematycznego przeszukiwania publikacji pod kątem udziału osób z guzem somatotropowym przysadki poddawanych leczeniu operacyjnemu, odnaleziono 9 badań (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
**Odsetek pacjentów poddawanych operacji chirurgicznej**

Autor badania	Populacja badania	Liczba osób badanych	Wartość	Czy wykorzystano w analizie
<b>Anagnostis 2011 [16]</b>	Baza pacjentów Szpitala Hipokrates w Salonikach w Grecji, Zakład Endokrynologii w latach 1987-2009	115	78,49%	Nie



Autor badania	Populacja badania	Liczba osób badanych	Wartość	Czy wykorzystano w analizie
<b>Bex 2007 [17]</b>	Rejestr pacjentów z akromegalią z 37 szpitali w Belgii i Luxemburgu w latach 2000-2004	418	70,62%	Nie
<b>Evrans 2014 [39]</b>	Pacjenci z akromegalią Szpitala Uniwersyteckiego Cukurova w Turcji w latach 1984-2013	62	66,23%	Nie
<b>Giordano 2011 [40]</b>	Pacjenci z akromegalią z Jednostki Endokrynologii i Neurochirurgii Uniwersytetu w Nepalu i Jednostki Endokrynologii Uniwersytetu w Palermo w latach 2000-2009	231	34,63%	Nie
<b>Reincke 2006 [41]</b>	Rejestr pacjentów z akromegalią w Niemczech od 2002 roku	1 543	83,80%	Nie
<b>Roset 2012 [42]</b>	Pacjenci z akromegalią i m kro- lub makrogruczolakami przysadki z Hiszpanii	74	75,68%	Nie
<b>Sesmiło 2013 [19]</b>	Rejestr pacjentów z akromegalią (REA) w Hiszpanii	1 658	85,36%	Tak
<b>Trainer 2009 [43]</b>	Rejestr pacjentów ACROSTUDY	792	79,29%	Nie
<b>Trepp 2005 [32]</b>	Pacjenci chorzy na akromegalię ze Szpitala Uniwersyteckiego w Bernie (Zakład Endokrynologii i Cukrzycy) w latach 1971-2003	94	92,94%	Nie

Odsetek osób poddawanych terapii chirurgicznej waha się od 34,63% do 92,94%. Ze względu na brak danych dlaczego i u ilu pacjentów operacja w ramach I linii leczenia nie została przeprowadzona założono, że osoby nie poddane zabiegowi chirurgicznego wycięcia gruczolaka to pacjenci, którzy mieli guza nieoperacyjnego lub posiadali inne przeciwwskazania do wykonania operacji. W celu ustalenia jaka część pacjentów została poddana operacji wycięcia makrogruczolaka bądź mikrogruczolaka, odniesiono się do największych rejestrów chorych z akromegalią — jest to choroba rzadka, dlatego też celem było odzyskanie badań opartych na jak największej próbie osób w celu zagwarantowania możliwości uogólniania wyników z próby na całą populację. Spośród odnalezionych publikacji takie kryterium ilościowe próby spełniały rejestry z różnych państw: Bex 2007, niemiecki rejestr Reincke 2006, hiszpański rejestr Sesmiło 2013 (REA). Z racji tego, że ten ostatni stanowi najnowszą bazę danych z wszystkich odnalezionych rejestrów zdecydowano, że odsetek osób z guzem operacyjnym będzie najlepiej przybliżony na podstawie wyników z tej właśnie publikacji.

### 13.2.3. Odsetek osób z remisją po operacji

Wyniki niesystematycznego przeszukiwania Internetu pod kątem informacji dotyczących skuteczności operacyjnego usunięcia gruczolaka przysadki z zachowaniem czynności hormonalnej pozostałej części przysadki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 47).

**Tabela 47.**  
**Odsetek osób wyleczonych operacyjnie**

Autor badania	Populacja badania	Okres w którym wykonano operacje	Kryterium kontroli	Liczba włączonych osób	Wartość
<b>Beauregard 2003 [44]</b>	Pacjenci z prowincji Quebec w Kanadzie	1970-1999		103	56,57%
<b>De 2003 [31]</b>	Pacjenci z Uniwersyteckiego Szpitala w Walii	1980-2001	Normalizacja IGF-1, GH w OGGT <1µg/L, GH <2,5 µg/L	90	63,33%
<b>Krzentowska-Korek 2010 [22]</b>	Pacjenci ze Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie	1986-2009	Normalizacja IGF-1, GH w OGGT <1µg/L, GH <2,5 µg/L	85	37,65%
<b>Minniti 2003 [30]</b>	Pacjenci ze Szpitala Uniwersyteckiego w Rzymie	1990-1997	Normalizacja IGF-1, GH w OGGT <1µg/L, GH <2,5 µg/L	92	55,43%
<b>Nomikos 2005 [45]</b>	Pacjenci ze Szpitala Uniwersyteckiego w Erlang - Nürnberg	1982-2001	Normalizacja IGF-1, GH w OGGT <1µg/L, GH <2,5 µg/L	506	57,31%
<b>Trepp 2005 [32]</b>	Pacjenci ze Szpitala Uniwersyteckiego w Bernie	1997-2001	Normalizacja IGF-1, GH w OGGT <1µg/L, GH <2,5 µg/L	69	54,84%
<b>Zieliński 2004 [3]</b>	Pacjenci z Kliniki Neurochirurgii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie	2001-2003	Normalizacja IGF-1, GH w OGGT <1µg/L, GH <2,5 µg/L	98	70,41%
<b>Fuss-Chmielewska 2014 [33]</b>	Pacjenci z Kliniki Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	2003-2010	Normalizacja IGF-1, GH w OGGT <1µg/L	40	35,00%

Skrajne odsetki osób wyleczonych operacyjnie znacznie różnią pomiędzy sobą — w publikacji Fuss-Chmielewska 2014 wielkość ta jest równa 35,0% natomiast w innej pracy, również polskiej (Zieliński 2004): 70,4%.

Skuteczność operacji zależy od wielkości guza przysadki wydzielającego GH, lokalizacji, naciekania sąsiednich struktur, stosowania przedoperacyjnej terapii analogami somatostatyny. W obu wskazanych polskich opracowaniach, w których raportowano skrajne wyniki remisji choroby po operacji próba pacjentów obejmowała zarówno osoby z makro- jak i mikro- gruczolakiem, w obu ponadto stosowano przedoperacyjnie analogi somatostatyny (u części pacjentów). Trudno w takiej sytuacji wskazać jaki realnie jest odsetek remisji po operacji akromegalii. W analizie problemu decyzyjnego wskazano, że sukces operacyjny osiąga się w 70–90% przypadków, a w przypadku makrogruczolaków w 30–50%. Średnia ważona wyników uzyskiwanych w ośrodkach w Polsce na podstawie 3 odnalezionych opracowań to 51% remisji, w przypadku uwzględnienia tylko badań, w których stosowano terapię SSA przed zabiegiem odsetek ten wynosi 60% i jest bliski średniej wartości w badaniach zagranicznych tj. 57%. W uzupełniających obliczeniach przyjęto że odsetek remisji pooperacyjnej u pacjentów z akromegalią w Polsce to 61% (średnia wyników badań Fuss-Chmielewska 2014 i Zieliński 2004).