

Ketokonazol (Ketoconazole HRA[®])
w leczeniu endogennego zespołu
Cushinga u dorosłych oraz młodzieży
w wieku powyżej 12 lat

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2017

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED].

Zamawiający

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej	9
1.5 Perspektywa	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka	10
1.8 Ustalanie ceny progowej	11
2 Metodyka analizy	12
2.1 Ogólna charakterystyka	12
2.2 Model 1	12
2.2.1 Opis modelu	12
2.2.2 Parametry kliniczne	15
2.3 Model 2	20
2.3.1 Opis modelu	20
2.3.2 Parametry kliniczne	22
2.4 Użyteczności	22
2.5 Struktura zużycia zasobów	23
2.5.1 Schematy leczenia farmakologicznego	23
2.5.2 Procedury dodatkowe: diagnostyka i monitorowanie	25
2.5.3 Zabiegowe leczenie Zespołu Cushinga	32
2.5.4 Powikłania	32
2.6 Koszty leków	32
2.6.1 Ketokonazol	32
2.6.2 Metyrapon	33
2.6.3 Pasyreotyd	33
2.7 Inne koszty	35
2.7.1 Koszty diagnostyki i monitorowania	35
2.7.2 Koszty zabiegowego leczenia Zespołu Cushinga	35
2.7.3 Koszty powikłań	35
2.7.4 Koszty stanów zdrowia	38
2.8 Zestawienie parametrów	39
2.9 Zakres analizy wrażliwości	41

2.9.1	Scenariusz A	41
2.9.2	Scenariusz B	41
2.9.3	Scenariusz C	41
2.9.4	Scenariusz D	42
2.9.5	Scenariusz E	42
2.9.6	Scenariusz E	42
2.9.7	Zestawienie parametrów w analizie wrażliwości	42
2.10	Walidacja modelu	43
3	Wyniki analizy podstawowej	44
3.1	Model 1	44
3.1.1	Wariant z RSS	44
3.1.2	Wariant bez RSS	45
3.2	Model 2	46
3.2.1	Wariant z RSS	46
3.2.2	Wariant bez RSS	48
4	Scenariuszowa analiza wrażliwości	50
4.1	Model 1	50
4.1.1	Scenariusz A	50
4.1.2	Scenariusz B	52
4.1.3	Scenariusz C	54
4.1.4	Scenariusz D	56
4.1.5	Scenariusz E	58
4.1.6	Scenariusz F	60
4.2	Model 2	62
4.2.1	Scenariusz A	62
4.2.2	Scenariusz B	65
4.2.3	Scenariusz C	67
4.2.4	Scenariusz D	69
4.2.5	Scenariusz E	71
4.2.6	Scenariusz F	73
5	Ograniczenia	76
6	Dyskusja	78
7	Wnioski końcowe	79
8	Aneks 1. Współczynniki inflacji	80
9	Aneks 2. Preparaty refundowane w terapii osteoporozy	81
10	Aneks 3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	84
11	Aneks 4. Przegląd wartości użyteczności	89

11.1	Metodyka przeglądu.....	89
11.2	Wyniki przeglądu	91
12	Aneks 5.Omówienie załączonych plików MS Excel	100
12.1	Plik Ketokonazol_Model 1.xlsx	100
12.2	Plik Ketokonazol_Model 2.xlsx	100
	Spis rysunków	102
	Spis tabel.....	103
	Bibliografia.....	107

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
AE	działania niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia / Minister Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PLN	polski złoty
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	zyskane lata życia skorygowane jego jakością (ang. <i>quality-adjusted-life-years-gained</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZC	zespół Cushinga

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia produktu Ketoconazole HRA[®] finansowaniem w ramach listy leków refundowanych, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Metoda

W analizie założono finansowanie preparatu Ketoconazole HRA[®] w nowoutworzonej grupie limitowej, przy cenie zbytu netto równej [REDAKTOWANE] z odpłatnością ryczałtową.

Porównano koszty i konsekwencje leczenia preparatem Ketoconazole HRA[®] oraz terapią wspomagającą, preparatem Metopirone[®] oraz preparatem Signifor[®]. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy problemu decyzyjnego. Porównanie ze wszystkimi komparatorami przeprowadzono w formie analizy koszty-użyteczność, z uwagi na brak możliwości udowodnienia równoważności w zakresie skuteczności klinicznej pomiędzy analizowanymi terapiami.

W ramach analizy wykorzystano udostępnione przez Zamawiającego dwa modele, dotyczące różnych populacji pacjentów. W modelu 1. uwzględniono pacjentów, którzy stosują terapię farmakologiczną przed leczeniem chirurgicznym (lub pacjentów, którzy nie mogą mieć przeprowadzonej operacji). W modelu 2. uwzględniono pacjentów po radioterapii, oczekujących na jej skutki. W obu modelach, w analizie podstawowej przyjęto 3-letni horyzont czasowy analizy. Model 1. uwzględniał następujące elementy przebiegu klinicznego choroby: choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne; choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca oraz choroba niekontrolowana, brak leczenia. Model 2. uwzględniał te same elementy przebiegu choroby, z zastrzeżeniem, że choroba kontrolowana, brak leczenia był stanem remisji. Model spolonizowano w zakresie danych kosztowych oraz zużycia zasobów.

Parametry kliniczne w modelach oszacowano na podstawie danych literaturowych badań włączonych do Analizy klinicznej, oraz innych odnalezionych danych literaturowych (np. przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury w zakresie danych dot. użyteczności stanów zdrowia). Dane dotyczące zużycia zasobów wykorzystano z projektów programów lekowych (dla metyraponu i pasyreotydu) oraz z opracowań naukowych. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie dostępnych danych NFZ oraz danych literaturowych.

Wyniki

W modelu 1., w ramach porównania z terapią wspomagającą z perspektywy NFZ, w przypadku wariantu z uwzględnieniem RSS otrzymano następujące wyniki. W grupie pacjentów stosujących ketokonazol otrzymano średni (całkowity, zdyskontowany) koszt leczenia równy ok. [REDAKTOWANE]. Pacjenci średnio uzyskują 2,888 lat życia (LYG) i 2,050 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W grupie pacjentów objętych opieką wspomagającą średni koszt leczenia wynosi 19,6 tys. PLN. Pacjenci średnio uzyskują 2,883 lat życia (LYG) i 2,026 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla ketokonazolu vs terapia wspomagająca (tj. mierzący koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu przy zastąpieniu terapii wspomagającej ketokonazolem) jest zatem równy [REDAKTOWANE].

W modelu 2., w ramach porównania z terapią wspomagającą z perspektywy NFZ, w przypadku wariantu z uwzględnieniem RSS otrzymano następujące wyniki. W grupie pacjentów stosujących ketokonazol otrzymano średni (całkowity, zdyskontowany) koszt leczenia równy ok. [REDAKTOWANE]. Pacjenci średnio uzyskują 2,890 lat życia (LYG) i 1,014 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W grupie pacjentów objętych opieką wspomagającą średni koszt leczenia wynosi 2,4 tys. PLN. Pacjenci średnio uzyskują 2,882 lat życia (LYG) i 0,970 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla ketokonazolu vs terapia wspomagająca (tj. mierzący koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu przy zastąpieniu terapii wspomagającej ketokonazolem) jest zatem równy [REDAKTOWANE].

W modelu 1., w ramach porównania z metyraponem z perspektywy NFZ, w przypadku wariantu z uwzględnieniem RSS otrzymano następujące wyniki. W grupie pacjentów objętych leczeniem metyraponem średni koszt leczenia wynosi [REDACTED]. Pacjenci średnio uzyskują 2,887 lat życia (LYG) i 2,047 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR) dla ketokonazolu vs metyrapon jest zatem równy [REDACTED].

W modelu 2., w ramach porównania z metyraponem z perspektywy NFZ, w przypadku wariantu z uwzględnieniem RSS otrzymano następujące wyniki. W grupie pacjentów objętych leczeniem metyraponem średni koszt leczenia wynosi [REDACTED]. Pacjenci średnio uzyskują 2,887 lat życia (LYG) i 0,997 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR) dla ketokonazolu vs metyrapon jest zatem równy [REDACTED].

W modelu 1., w ramach porównania z pasyreotydem z perspektywy NFZ, w przypadku wariantu z uwzględnieniem RSS otrzymano następujące wyniki. W grupie pacjentów objętych leczeniem pasyreotydem średni koszt leczenia wynosi [REDACTED]. Pacjenci średnio uzyskują 2,887 lat życia (LYG) i 2,046 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki wskazują na dominację ketokonazolu w porównaniu do pasyreotydu, zatem nie obliczano dokładnego współczynnika ICUR.

W modelu 2., w ramach porównania z pasyreotydem z perspektywy NFZ, w przypadku wariantu z uwzględnieniem RSS otrzymano następujące wyniki. W grupie pacjentów objętych leczeniem pasyreotydem średni koszt leczenia wynosi [REDACTED]. Pacjenci średnio uzyskują 2,887 lat życia (LYG) i 0,997 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki wskazują na dominację ketokonazolu w porównaniu do pasyreotydu, zatem nie obliczano dokładnego współczynnika ICUR.

Analiza wrażliwości wskazała na odporność uzyskanych wyników na następujące założenia: horyzont czasowy analizy, dyskontowanie, przyjęte wartości użyteczności oraz parametry kliniczne.

Podsumowanie

Wyniki analizy wskazują na koszty inkrementalne wyższe od progu opłacalności w przypadku porównania z terapią wspomagającą oraz metyraponem (zarówno w modelu 1, jak i w modelu 2) niezależnie od uwzględnienia RSS lub nie. W porównaniu do terapii pasyreotydem, wyniki wskazują na dominację ketokonazolu, co wynika z wyższej ceny za DDD pasyreotydu.

Niezależnie od wyników analizy objęcie ketokonazolu jest uzasadnione ze względu na obecną sytuację pacjentów z zespołem Cushinga – może zdarzyć się, że żadna terapia w leczeniu zespołu Cushinga nie będzie refundowana w Polsce.

Interpretując wyniki należy również brać pod uwagę dyskusję prowadzoną w Polsce o dostępie do technologii o udowodnionej skuteczności w leczeniu chorób sierocych. Koszt tych technologii jest często wyższy, przez co często wynik ICUR jest powyżej progu opłacalności kosztowej. Leki takie konkurują zatem na tych samych zasadach z lekami stosowanymi przy częstszych schorzeniach, przez co często pacjentowi uniemożliwia się dostęp do jedynej możliwej terapii.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Ketoconazole HRA[®] (ketokonazol) finansowaniem w ramach listy leków refundowanych, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne. W niniejszej analizie uwzględniono możliwość finansowania leku Ketoconazole HRA[®] w leczeniu pacjentów powyżej 12 r.ż. z endogennym zespołem Cushinga (ZC).

Rozważono wprowadzenie finansowania leku Ketoconazole HRA[®] o prezentacji:

- Ketoconazole HRA, 200 mg, 60 tabl.

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów oparto na wnioskach z Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Ketoconazole HRA 2017], w którym za właściwe komparatory uznano leczenie metyraponem (Metopirone[®]), pasyreotydem (Signifor[®]) oraz opiekę wspomagającą. Komparatory te uwzględniono w niniejszej analizie.

Rozważono następującą prezentację metyraponu:

- Metopirone[®] 250 mg, kapsułki miękkie, 50 kaps., EAN 5909991185473,

oraz pasyreotydu:

- Signifor[®] 0,3 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., EAN 5909990958238,
- Signifor[®] 0,6 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., EAN 5909990958276,
- Signifor[®] 0,9 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp., EAN 5909990958337.

1.3 Populacja

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. są to pacjenci powyżej 12 r.ż. z endogennym zespołem Cushinga.

Na podstawie dostępnej literatury [Juszczak 2013, ES 2015] należy założyć, że w rzeczywistej praktyce klinicznej stosowanie ketokonazolu będzie dotyczyło pacjentów z zespołem Cushinga:

- przed zabiegiem operacyjnym,
- u których operacja okazała się nieskuteczna,
- preferujących farmakoterapię,
- z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego oraz
- po radioterapii przysadki, oczekujących na efekt leczenia.

Pacjentów po radioterapii przysadki, oczekujących na efekt leczenia modelowano osobno. Analizę oparto zatem na dwóch modelach, pierwsze cztery podgrupy pacjentów są modelowane w modelu 1, natomiast ostatnia podgrupa – w modelu 2.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących oceniane interwencje, a jedynie badania obserwacyjne. Niemożliwe było przeprowadzenie analizy statystycznej. W analizie niemożliwe było zatem wykazanie równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] i w oparciu o rekomendacje kliniczne oraz wyniki analizy klinicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*).

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta). Przedstawiono również wyniki jedynie z perspektywy pacjenta.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Horyzont czasowy w modelu 1 wynosi 3 lata. Wybrano na tyle długi horyzont aby możliwa była ocena różnic pomiędzy wynikami i kosztami terapii (również długofalowe wyniki). Po 3 latach większość pacjentów w każdym ramieniu terapii znajduje się w stanie „choroba kontrolowana, brak leczenia”, zatem po tym czasie główne czynniki różnicujące mają odzwierciedlenie w wynikach.

W modelu 2 wybrano również 3-letni horyzont czasowy, ponieważ jest to czas, po którym pojawia się efekt radioterapii (górną granicą przedziału czasowego od radioterapii do wystąpienia jej efektu [ES 2015]).

Wpływ długości horyzontu czasowego analizy na wyniki testowano w analizie wrażliwości.

Ponieważ horyzont czasowy jest dłuższy niż rok, w analizie przeprowadzono dyskontowanie kosztów. Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, $T = 0$) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r = 5\%$) przyjęto:

$$PV = c_T \times (1 + r)^{-T} \quad (1)$$

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej wykorzystano 5% stopę dyskontowania dla kosztów ponoszonych w drugim roku analizy ($T = 1$), natomiast koszty ponoszone w ciągu pierwszego roku ($T = 0$) nie były dyskontowane. Ponadto w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości testowano wpływ wartości stopy dyskontowania na wyniki, przyjmując stopę dyskontowania kosztów równą 0% (czyli brak dyskontowania kosztów także z drugiego roku).

Dyskontowanie efektów przeprowadzono analogicznie wg wzoru (1) z wykorzystaniem 3,5% stopy dyskontowania wg Wytycznych AOTMiT 2016 dla efektów uzyskanych w drugim roku analizy ($T = 1$), natomiast efekty ponoszone w ciągu pierwszego roku ($T = 0$) nie były dyskontowane. Ponadto w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości testowano wpływ wartości stopy dyskontowania na wyniki, przyjmując stopę dyskontowania efektów równą 0% (czyli brak dyskontowania kosztów także z drugiego i kolejnych lat analizy).

1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka

W niniejszej analizie założono wnioskowanie o refundację leku Ketoconazole HRA® w ramach kategorii dostępności refundacyjnej „Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę” w nowoutworzonej grupie limitowej, we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Szczegółowe uzasadnienie grupy limitowej i kategorii odpłatności przedstawiono w APD Ketoconazole HRA.2017.

Koszt leku Ketoconazole HRA® przyjęto w oparciu o dane dostarczone przez wnioskodawcę (por. Tab. 1). Ponieważ w przypadku ketokonazolu dobową dawkę dostosowywana jest indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od skuteczności, przyjęto średnią dobową dawkę z odnalezionych badań, ważoną liczbą pacjentów, równą 610 mg (por. 2.5.1).

Tab. 1. Koszty stosowania ketoconazolu (z i bez RSS).

LP	Kategoria	Ketoconazole HRA® (bez RSS)	Ketoconazole HRA® (z RSS)
1	Cena zbytu netto (PLN)		
2	Urzędowa cena zbytu (PLN)		
3	Cena hurtowa brutto (PLN)		
4	Cena detaliczna (PLN)		
5	Wysokość limitu finansowania (PLN)		
6	Odpłatność		
7	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)		
8	Koszt NFZ (PLN)		
9	Liczba DDD w opakowaniu		
10	Koszt DDD z perspektywy NFZ (PLN)		
11	Koszt DDD z perspektywy wspólnej (PLN)		

LP	Kategoria	Ketoconazole HRA® (bez RSS)	Ketoconazole HRA® (z RSS)
----	-----------	--------------------------------	------------------------------

Objaśnienia wyliczeń:

$$[2] = [1] + \text{VAT} (8\% * [1])$$

$$[3] = [2] + \text{marża} (5\% \text{ z } [2])$$

[4] = [3] + marża detaliczna (naliczana od ceny hurtowej leku, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej)

[5] - na podstawie podstawy limitu w grupie

[6] - wg wniosku

$$[7] = [4] - [5] + \text{wysokość ryczałtu}$$

$$[8] = [4] - [7]$$

$$[10] = [8] / [9]$$

$$[11] = [4] / [9]$$

1.8 Ustalanie ceny progowej

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, określonymi w Rozporządzenie MZ 2012, wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu (134 514 PLN/QALY).

Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego i scenariuszy analizy wrażliwości, odrębnie z perspektywy NFZ oraz wspólnej, uwzględniając występowanie lub brak RSS. [REDACTED]

[REDACTED] Wyznaczenie ceny progowej z perspektywy pacjenta nie było możliwe, ponieważ kwota jego dopłaty się nie zmienia (niezależnie od ceny leku, dopłata pacjenta przy finansowaniu ryczałtowym wynosi 3,20 PLN za opakowanie). Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności. Wyznaczając cenę progową, skupiono się na wyznaczeniu punktu odniesienia przy ewentualnych negocjacjach i nie brano pod uwagę możliwej zmiany odpłatności ryczałtowej na 30%, aby nie zaburzać tego punktu odniesienia jednoczesną zmianą sposobu wyliczania wysokości refundacji.

Ceny progowe zostały oszacowane wykorzystując makro „SzukajWyniku”. Aby wyznaczyć cenę, należy zaznaczyć wynik w odpowiednim porównaniu i odpowiedniej perspektywie oraz uruchomić makro. Makro zwraca wynik w arkuszu „Input”, w komórce E8.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

W analizie klinicznej niemożliwe było udowodnienie, że analizowane interwencje są równorzędne w zakresie wyników zdrowotnych. Z tego względu, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, zdecydowano się przeprowadzić analizę kosztów-użyteczności.

Celem przeprowadzonej analizy było oszacowanie inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) z uwzględnieniem wszystkich wyszczególnionych komparatorów.

Wykorzystano dwa modele Markowa dopasowane do systemu szwedzkiego, zaprojektowane dla metyraponu. W modelach zaprojektowano dodatkowo ramię ketokonazolu oraz uwzględniono polskie dane kosztowe i dotyczące zużycia zasobów dostosowując modele do warunków polskich. Dodatkowo zaktualizowano parametry kliniczne wykorzystane w analizie. Dwa modele zaprojektowane zostały, aby rozróżnić dwie podgrupy pacjentów, którzy będą stosować dane interwencje w praktyce klinicznej. W modelu 1 uwzględniono poniższe podgrupy pacjentów:

- pacjentów przed zabiegiem operacyjnym,
- pacjentów po nieskutecznym zabiegu operacyjnym,
- pacjentów preferujących farmakoterapię,
- pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego.

W modelu 2 wyszczególniono populację pacjentów czekających na efekty radioterapii, przyjmujących leczenie farmakologiczne.

Modele zaimplementowano w MS Excel.

W niniejszym raporcie, dla lepszego zrozumienia, osobno opisano oba modele oraz wykorzystane w nich parametry kliniczne. Rozdziały dotyczące zużycia zasobów, kosztów oraz użyteczności przedstawiono łącznie dla obu modeli, ponieważ różnią się tylko nieznacznie.

2.2 Model 1

2.2.1 Opis modelu

Jak opisano powyżej, model 1 został wykorzystany do modelowania pacjentów przed zabiegiem chirurgicznym, po nieudanym zabiegu lub pacjentów, u których przeprowadzenie operacji nie jest możliwe (pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego lub preferujący farmakoterapię). W modelu przyjęto 3-letni horyzont czasowy. Wszyscy pacjenci uwzględnieni w modelu mieli uprzednio hipercholesterolemię.

Skonstruowany model jest kohortowym modelem Markowa, w którym pacjenci mogą przemieszczać się pomiędzy stanami zdrowia, zależnymi od:

- przyjmowania terapii lekami hamującymi syntezę steroidów nadnerczowych;

- poziomu kontrolowania objawów zespołu;
- dodatkowo wyróżniono pacjentów, którzy nie żyją.

W modelu uwzględniono zatem stany zdrowia:

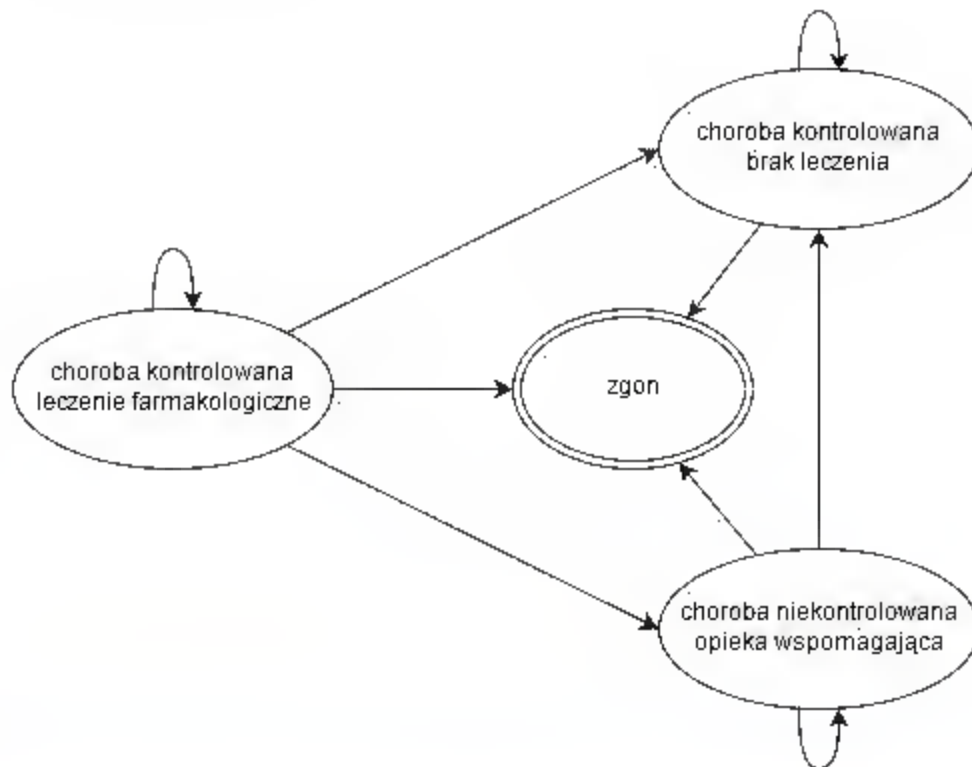
- choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne,
- choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca,
- choroba kontrolowana, brak leczenia,
- zgon.

Uwzględniono cykle trwające 2 miesiące, aby odpowiednio wcześnie wykryć odpowiedź lub jej brak na leczenie poszczególnymi lekami oraz wykryć skutki leczenia (średnia długość stosowania leków to ██████████).

Pacjenci (przed operacją/po nieskutecznej operacji/z preferencjami do leczenia farmakologicznego/z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego) wchodzi do modelu w stanie „choroby kontrolowanej, leczenie farmakologiczne” (w ramieniu terapii wspomagającej – w stanie „choroby niekontrolowanej, opieka wspomagająca”). Ze stanu zdrowia „choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne” pacjenci, u których terapia okazała się nieskuteczna, przechodzą do stanu „choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca”, natomiast pacjenci, u których przeprowadzono operację, do stanu „choroba kontrolowana, brak leczenia”. Pacjenci ze stanu „choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca” mogą przejść do stanu „choroba kontrolowana, brak leczenia”. U wszystkich pacjentów może nastąpić zgon. W każdym stanie zdrowia pacjenci mogą pozostawać dłużej niż jeden cykl.

Poniżej przedstawiono schemat modelu (por. Rys. 1).

Rys. 1. Schemat Modelu 1.



Poniżej przedstawiono opis stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (por. Tab. 2).

Tab. 2. Opis stanów zdrowia uwzględnionych w Modelu 1.

Stan zdrowia	Opis
choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne	Stan zdrowia uwzględniający wszystkich pacjentów wchodzących do modelu w ramionach terapii. Są to pacjenci przed operacją, po nieudanym zabiegu operacyjnym lub pacjenci, u których operacja nie może być zastosowana (pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego lub preferujący farmakoterapię). Są to pacjenci, u których dzięki przyjmowanej terapii wyregulowano poziom kortyzolu oraz wyeliminowano objawy zespołu Cushinga. Pacjenci przyjmują farmakoterapię w celu normalizacji poziomu kortyzolu w przygotowaniu do zabiegu chirurgicznego lub w leczeniu objawowym. Pacjenci pozostają w tym stanie tak długo, jak długo terapia jest skuteczna lub do momentu, w którym przechodzą pierwszą lub kolejną operację.
choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca	Stan zdrowia uwzględniający pacjentów, u których leczenie farmakologiczne było nieskuteczne. W przypadku ramienia opieki wspomagającej, wszyscy pacjenci wchodzą do modelu w tym stanie zdrowia. Pacjenci w tym stanie zdrowia mają nieuregulowany poziom kortyzolu, doświadczają objawów zespołu Cushinga oraz mogą pozostawać jedynie pod opieką wspomagającą. Pacjenci pozostają w tym stanie zdrowia do momentu, w którym przechodzą pierwszą lub kolejną operację.

Stan zdrowia	Opis
choroba kontrolowana, brak leczenia	<p>Stan zdrowia uwzględniający pacjentów, którzy przerywają leczenie farmakologiczne (w przypadku stanu „choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne”) lub nie przerywają leczenia (w przypadku stanu „choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca”) i przechodzą zabieg leczenia choroby Cushinga: adenomektomię przezotokową, radioterapię lub adrenalektomię. Pacjenci trafiają do tego stanu bezpośrednio po przejściu zabiegu. Jest to uproszczony stan zdrowia, w którym zakłada się, że u wszystkich pacjentów operacja powiodła się, że żaden z pacjentów nie potrzebuje powrotu do leczenia farmakologicznego (populacja pacjentów po radioterapii została modelowana osobno w modelu 2) oraz że pacjenci przechodzący zabieg nie doświadczają nawrotu choroby. Jest to stan remisji, w którym pacjenci są wyleczeni, nie doświadczają objawów, poziom kortyzolu jest wyregulowany i nie muszą przyjmować leków. Modelowano uproszczony stan zdrowia, ponieważ założono, że wyniki analizy powinny bezpośrednio wynikać ze skuteczności terapii. Założono, że dalsze postępowanie po zabiegu jest jednakowe, niezależnie od stosowanej wcześniej terapii, zatem możliwe było duże uproszczenie tego stanu.</p> <p>Pacjenci z tego stanu nie mogą się przemieszczać, jest jedynie szansa, że wystąpi wśród nich zgon.</p>

2.2.2 Parametry kliniczne

2.2.2.1 Dane demograficzne

Podstawowe dane demograficzne (wiek, struktura płci) populacji oparto na danych literaturowych. Przyjęto średnią wieku ważoną liczbą pacjentów we włączonych badaniach do AKL Ketoconazole HRA 2017 (o ile dane były dostępne) zaokrągloną do pełnych 40 lat (por. Tab. 3). Odsetki poszczególnych płci szacowano podobnie, przyjęto odsetek 80% (por. Tab. 4). Poniżej zestawiono przyjęte wartości w charakterystyce początkowej pacjentów (por. Tab. 5).

Tab. 3. Oszacowanie średniej wieku pacjentów z Zespołem Cushinga.

Badanie	Liczba pacjentów	Średni wiek (lata)
Boscaro 2009	39	41,5
Boschi 2014	40	50
Castinetti 2008	38	44,8
Castinetti 2014	200	41,9
Colao 2012	162	40
Daniel 2015	195	49,6
ERCUSYN	■	■
Moncet 2007	54	38
Sonino 1991	34	38,5
Valassi 2012	62	41
Średnia ważona liczbą pacjentów		40,8

Tab. 4. Oszacowanie odsetka kobiet z Zespołem Cushinga.

Badanie	Liczba pacjentów	Odsetek kobiet, %
Bóscaro 2009	39	74%
Boschi 2014	33	76%
Castinetti 2008	33	85%
Castinetti 2014	200	78%
Colao 2012	162	78%
Daniel 2015	195	71%
ERCUSYN		
Moncét 2007	54	81%
Sonino 1991	34	82%
Valassi 2012	62	87%
Verhelst 1991	91	71%
Średni ważony odsetek liczbą pacjentów		78%

Tab. 5. Charakterystyka demograficzna populacji uwzględnionej w modelu.

Parametr	Wartość
wiek w momencie włączenia do modelu	40 lat
odsetek kobiet w populacji	80%

2.2.2.2 Parametry przebiegu choroby (niezależne od ramienia terapii)

2.2.2.2.1 Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego (pierwszego lub powtórnego) lub radioterapii

U pacjentów z kontrolowaną hiperkortyzolemią

W modelu pacjenci, u których uzyskano kontrolę kortyzolemii, mogą zakończyć terapię i poddać się pierwszemu lub powtórnemu (bardziej skutecznemu) zabiegowi operacyjnemu, po którym następuje przejście do stanu „choroba kontrolowana, brak leczenia”. Pacjenci, u których farmakoterapia stosowana jest przed zabiegiem chirurgicznym, stosują ją raczej krócej, ok. 2-3 miesiące [ES 2015]. W tym przypadku odsetek pacjentów, którzy są kierowani na zabieg, byłby wyższy w ciągu dwóch pierwszych cykli. Jednak już kolejna podgrupa pacjentów (pacjenci po nieskutecznym zabiegu) będzie przyjmowała terapię dłużej. Rozróżnienie różnych odsetków pacjentów przechodzących do stanu „choroba kontrolowana, brak leczenia” w poszczególnych cyklach było jednak utrudnione. Zdecydowano się na wykorzystanie jednakowego prawdopodobieństwa skierowania na zabieg w cyklu, oszacowanego na podstawie średniej ważonej liczebnością próby dwumiesięcznych odsetków w poszczególnych badaniach włączonych do raportu. Dwumiesięczne prawdopodobieństwa szacowano wg poniższego wzoru:

$$p_u = 1 - (1 - r_t)^{u/t} \quad (2)$$

gdzie: p_u - prawdopodobieństwo dla długości cyklu równej u ; r_t - ryzyko zdarzenia w okresie t ; u i t podane w miesiącach.

Wyznaczono ostatecznie, że w każdym cyklu 23,6% pacjentów jest kierowanych na zabieg (por. Tab. 6).

Tab. 6. Prawdopodobieństwo skierowania na zabieg u pacjentów z kontrolowaną hiperkortyzolemią – model 1.

Badanie	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów, %
Castinetti 2014	200	3,73%
Moncet 2007	54	64,63%
Sonino 1991	34	3,96%
Daniel 2015	195	39,66%
Verhelst 1991	91	15,73%
Średni ważony odsetek liczbą pacjentów		23,58%

U pacjentów z niekontrolowaną hiperkortyzolemią

Pacjenci z niekontrolowaną hiperkortyzolemią również mogą być kierowani na zabieg. W modelu założono, że niezależnie od stanu w modelu oraz ramienia, odsetek pacjentów kierowanych na zabieg jest jednakowy. Prawdopodobieństwo oszacowano jak u pacjentów z kontrolowaną hiperkortyzolemią (por. Tab. 6).

2.2.2.3 Parametry dotyczące interwencji

2.2.2.3.1 Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nieskuteczności terapii lub zdarzeń niepożądanych

Brak skuteczności leczenia w modelu zdefiniowano jako brak normalizacji stężenia wolnego kortyzolu w moczu (UFC, ang. *urinary free cortisol*), czyli brak kontroli choroby. Założono również, że normalizacja kortyzolemii oznacza brak objawów klinicznych [Pivonello 2014]. Częściową poprawą poziomu UFC uzyskana w wyniku przyjmowania farmakoterapii przy utrzymanym poziomie poniżej normy jest w definicji leczeniem nieskutecznym.

Ketokonazol

Aby oszacować odsetek pacjentów, którzy w jednym cyklu (w ciągu dwóch miesięcy) przerywają terapię ketokonazolem z powodu nieskuteczności lub działań niepożądanych, wykorzystano dane z badań włączonych na podstawie przeglądu systematycznego do analizy klinicznej dla ketokonazolu. Na podstawie danych z wszystkich badań, kalkulowano średnią ważoną liczbą pacjentów dwumiesięcznych prawdopodobieństw oszacowanych na podstawie równania (2). Oszacowania zestawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Oszacowanie średniego odsetka pacjentów przerywających terapię ketokonazolem ze względu na nieskuteczność lub na działania niepożądane.

Badanie	Wartość wyjściowa	Liczba pacjentów w badaniu	Prawdopodobieństwo dwumiesięczne
Castinetti 2008	55,3% w ciągu 22,6 miesięcy	33	6,87%

Badanie	Wartość wyjściowa	Liczba pacjentów w badaniu	Prawdopodobieństwo dwumiesięczne
Castinetti 2014	51,2% w ciągu 24,8 miesięcy w populacji pooperacyjnej	160	5,63%
Castinetti 2014	51,3% w ciągu 4,01 miesiąca w populacji przedoperacyjnej	39	30,14%
Soniño 1991	11,8% w ciągu 7,4 miesięcy	34	3,31%
Valassi 2012	47,1% w ciągu 4 miesięcy	17	27,24%
Średni dwumiesięczny odsetek pacjentów przerywających terapię			10,11%

Metyrapon

Aby oszacować odsetek pacjentów, którzy w jednym cyklu (w ciągu dwóch miesięcy) przerywają terapię metyraponem z powodu nieskuteczności lub działań niepożądanych, wykorzystano dane z badań włączonych na podstawie przeglądu systematycznego do analizy klinicznej dla metyraponu (o ile dane dotyczące odsetków pacjentów przerywających leczenie były dostępne). Na podstawie danych z wszystkich badań, kalkulowano średnią ważoną liczbą pacjentów, dwumiesięcznych prawdopodobieństw oszacowanych na podstawie równania (2). Oszacowania zestawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Oszacowanie średniego odsetka pacjentów przerywających terapię metyraponem ze względu na nieskuteczność lub na działania niepożądane.

Badanie	Wartość wyjściowa	Liczba pacjentów w badaniu	Prawdopodobieństwo dwumiesięczne
Daniel 2015	57,0% w ciągu 8 miesięcy	195	19,02%
Valassi 2012	73,9% w ciągu 4 miesięcy	23	48,92%
Średni dwumiesięczny odsetek pacjentów przerywających terapię			22,18%

Pasyreotyd

Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu nieskuteczności lub zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie badania Colao 2012, w którym raportowano liczbę pacjentów, u których uzyskano normalizację kortyzolemii po 12 miesiącach. Przyjęto, że pozostali pacjenci zostaną wycofani z badania ze względu na brak skuteczności (konserwatywnie przyjęto, że żaden z pacjentów nie został wycofany wyłącznie ze względu na działania niepożądane). Miesięczne prawdopodobieństwo wycofania z powodu nieskuteczności oszacowano wg wzoru (2) i przyjęto na poziomie 24,09% (por. Tab. 9).

Tab. 9. Oszacowanie średniego odsetka pacjentów przerywających terapię pasyreotydem ze względu na nieskuteczność lub na działania niepożądane.

Badanie	Wartość wyjściowa	Liczba pacjentów w badaniu	Prawdopodobieństwo dwumiesięczne
Colao 2012	80,9% w ciągu 12 miesięcy	162	24,09%
Średni dwumiesięczny odsetek pacjentów przerywających terapię			24,09%

Terapia wspomagająca

Pacjenci rozpoczynający od terapii wspomagającej wg modelu nie mogą przejść do stanu choroby kontrolowanej przy aktywnej terapii.

2.2.2.4 Prawdopodobieństwo zgonu

Wskaźnik śmiertelności jest wyższy wśród pacjentów z zespołem Cushinga niż w populacji ogólnej [Graversen 2012, Clayton 2011, Ntali 2013].

Wartości dotyczące prawdopodobieństwa zgonu przyjęto za modelem oryginalnym. Do parametryzacji wskaźnika śmiertelności przeprowadzono przegląd systematyczny, w wyniku którego odnaleziono jeden przegląd systematyczny dotyczący prawdopodobieństwa zgonu w zespole Cushinga – Graversen 2012.

W publikacji Graversen 2012 podano standaryzowane według populacji ogólnej wskaźniki śmiertelności (SMR, ang. *standardized mortality ratio*). W publikacji podano wartość dla populacji pacjentów z zespołem Cushinga w stanie początkowej remisji po pierwszej operacji, SMR=1,23 (95% CI=0,51; 2,97), wykorzystaną w stanie „choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne” oraz wartość dla populacji pacjentów z niekontrolowanym zespołem Cushinga po zastosowaniu leczenia w pierwszej linii, SMR=3,73 (95% CI=2,31; 6,01), wykorzystaną w stanie „choroba niekontrolowana, leczenie wspomagające”. Dla stanu „choroba kontrolowana, brak leczenia” wykorzystano wartość dla początkowej remisji po pierwszej operacji (por. Tab. 10).

Wartości SMR następnie mnożono przez wartości specyficzne dla wieku (40 lat) i płci w populacji ogólnej w Polsce pochodzące z tabel trwania życia [GUS 2016]. Uzyskano w ten sposób roczne prawdopodobieństwa zgonu w poszczególnych stanach zdrowia. Wskaźniki śmiertelności w rzeczywistości wzrastają z wiekiem pacjentów. Ponieważ jednak wzrost ten dla przedziału 40-50 lat (czyli najdłuższy możliwy horyzont analizy) jest bardzo niewielki, w analizie podstawowej nie uwzględniono wzrostu śmiertelności.

Tab. 10. Standaryzowane wskaźniki śmiertelności wykorzystane w modelu.

Stan zdrowia	SMR (95% CI)	Źródło danych
choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne	1,23 (0,51 - 2,97)	Graversen 2012
choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca	3,73 (2,31 - 6,01)	Graversen 2012
choroba kontrolowana, brak leczenia	1,23 (0,51 - 2,97)	Graversen 2012

CI – przedział ufności; SMR – standaryzowany wskaźnik śmiertelności.

Na podstawie rocznych prawdopodobieństw zgonu, oszacowano dwumiesięczne prawdopodobieństwa (w 1 cyklu) wg wzoru (2) (por. Tab. 11):

Tab. 11. Dwumiesięczne prawdopodobieństwa zgonu użyte w modelu.

Stan zdrowia	p (95% CI)
choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne	0,0384%

Stan zdrowia	p (95% CI)
choroba niekontrolowana, najlepsza opieka wspomagająca	0,1166%
choroba kontrolowana, brak leczenia	0,0384%

CI – przedział ufności; p – prawdopodobieństwo.

2.3 Model 2

2.3.1 Opis modelu

Jak opisano powyżej, model 2 został wykorzystany do modelowania pacjentów po radioterapii, którzy do uzyskania jej trwałych efektów stosują terapię farmakologiczną w ramach leczenia objawowego. W modelu uwzględniono 3-letni horyzont czasowy. Wszyscy pacjenci uwzględnieni w modelu mieli uprzednio hipercholesterolemię.

Skonstruowany model jest kohortowym modelem Markowa, w którym pacjenci mogą przemieszczać się pomiędzy stanami zdrowia, zależnymi od:

- przyjmowania terapii lekami hamującymi syntezę steroidów nadnerczowych;
- poziomu kontrolowania objawów zespołu;
- dodatkowo wyróżniono pacjentów, którzy nie żyją.

W modelu uwzględniono zatem stany zdrowia:

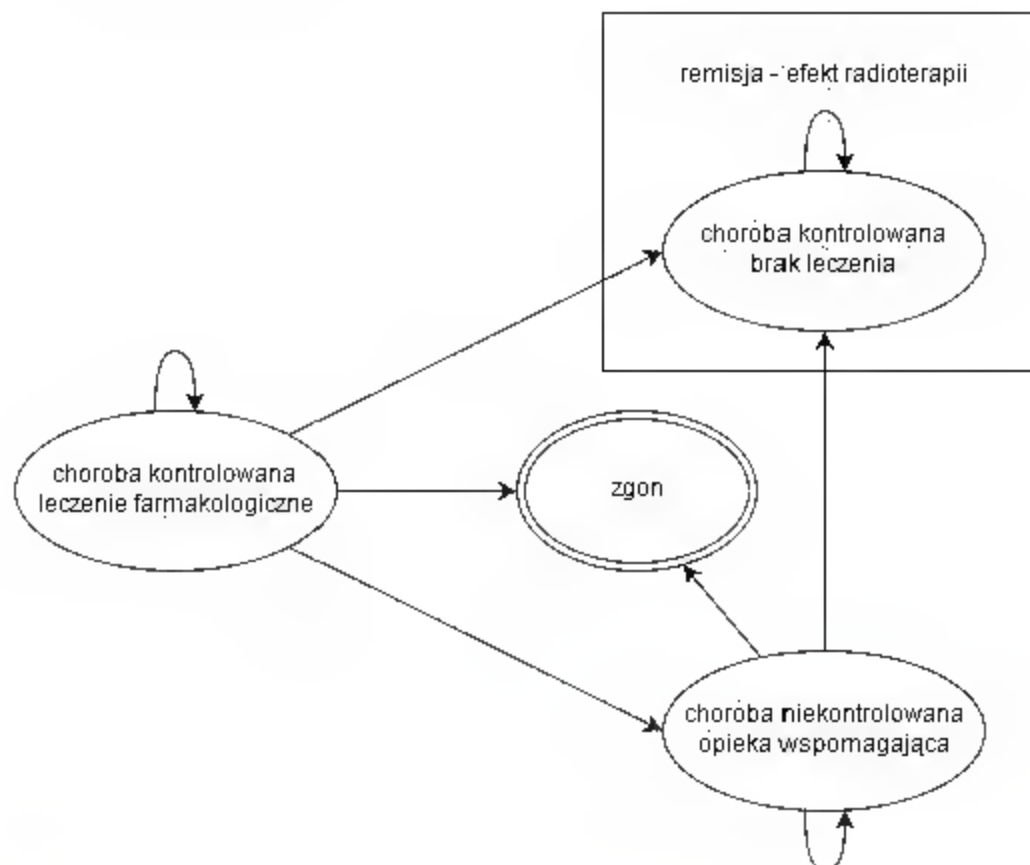
- choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne,
- choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca,
- choroba kontrolowana, brak leczenia – remisja choroby (efekt radioterapii),
- zgon.

Uwzględniono cykle trwające 2 miesiące, aby odpowiednio wcześnie wykryć odpowiedź lub jej brak na leczenie poszczególnymi lekami oraz wykryć skutki leczenia (średnia długość stosowania leków to [REDACTED]).

Pacjenci po radioterapii wchodzą do modelu w stanie „choroby kontrolowanej, leczenie farmakologiczne” (w ramieniu terapii wspomagającej – w stanie „choroby niekontrolowanej, opieka wspomagająca”). Ze stanu zdrowia „choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne” pacjenci, u których terapia okazała się nieskuteczna, przechodzą do stanu „choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca”, natomiast pacjenci, u których przeprowadzono operację, do stanu „choroba kontrolowana, brak leczenia”. Pacjenci ze stanu „choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca” mogą przechodzić do stanu „choroba kontrolowana, brak leczenia”. U pacjentów w stanach „choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne” oraz „choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca” może nastąpić zgon. W każdym stanie zdrowia pacjenci mogą pozostawać dłużej niż jeden cykl. W modelu założono brak kosztów i efektów zdrowotnych dla stanu zdrowia „choroba kontrolowana, brak leczenia”, aby generowana różnica kosztów była jedynie wynikiem leczenia podstawowego, nie skuteczności radioterapii.

Poniżej przedstawiono schemat modelu (por. Rys. 2).

Rys. 2. Schemat Modelu 2.



Poniżej przedstawiono opis stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (por. Tab. 12).

Tab. 12. Opis stanów zdrowia uwzględnionych w Modelu 2.

Stan zdrowia	Opis
choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne	Stan zdrowia uwzględniający wszystkich pacjentów wchodzących do modelu w ramionach terapii. Są to pacjenci, którzy przebyli radioterapię i przyjmują terapię farmakologiczną w celu leczenia objawowego w oczekiwaniu na efekty zabiegu. Są to pacjenci, u których poziom kortyzolu oraz objawy zespołu Cushinga są jeszcze kontrolowane przez leczenie farmakologiczne. U pacjentów w tym stanie leczenie farmakologiczne może okazać się nieskuteczne, lub mogą oni uzyskać remisję w wyniku radioterapii.
choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca	Stan zdrowia uwzględniający pacjentów, u których leczenie farmakologiczne było nieskuteczne. W przypadku ramienia opieki wspomagającej, wszyscy pacjenci wchodzą do modelu w tym stanie. Pacjenci w tym stanie zdrowia mają nieuregulowany poziom kortyzolu, doświadczają objawów zespołu Cushinga oraz mogą pozostawać jedynie pod opieką wspomagającą. Pacjenci mogą wciąż uzyskać remisję spowodowaną radioterapią – wtedy przechodzą do stanu „choroba kontrolowana, brak leczenia”.

Stan zdrowia	Opis
choroba kontrolowana, brak leczenia (remisja – efekt radioterapii)	Stan zdrowia uwzględniający pacjentów, którzy przerywają leczenie farmakologiczne (w przypadku stanu „choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne”) lub nie przerywają leczenia (w przypadku stanu „choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca”) i uzyskują remisję ZC: Jest to stan absorbujący, nie generujący efektów zdrowotnych oraz kosztów, dzięki czemu skuteczność radioterapii nie wpływa na ostateczne wyniki analizy.

2.3.2 Parametry kliniczne

Większość parametrów w modelu 2 pokrywa się z parametrami z modelu 1. Szczegółowo opisano jedynie parametr prawdopodobieństwa remisji, który w modelu 1 nie występuje. W modelu 2 uwzględniono:

- dane demograficzne (opisano w rozdz. 2.2.2.1);
- parametry dotyczące interwencji:
 - prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nieskuteczności terapii lub AE (opisano w rozdz. 2.2.2.3.1);
- prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego (opisano w rozdz. 2.2.2.2.1);
- prawdopodobieństwo zgonu (opisano w rozdz. 2.2.2.4).

Poniżej opisano parametr dotyczący przebiegu choroby (niezależny od ramienia terapii) – prawdopodobieństwa remisji.

2.3.2.1 Prawdopodobieństwo remisji

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji po radioterapii (włączając radiochirurgię z wykorzystaniem noża gamma) uzyskano z danych literaturowych. W publikacji Estrada 1997 opisujące wyniki u pacjentów z chorobą Cushinga, którzy przeszli radioterapię po nieudanej operacji przysadki, 83% pacjentów uzyskało remisję w ciągu 36 miesięcy. Po założeniu, że prawdopodobieństwo w ciągu tych 36 miesięcy jest jednakowe oraz z wykorzystaniem równania (2), oszacowano dwumiesięczne prawdopodobieństwo na 9,38% (por. Tab. 13).

Tab. 13. Prawdopodobieństwo remisji – model 2.

Parametr	Wartość	Źródło
prawdopodobieństwo remisji (dwumiesięczne)	9,38%	Estrada 1997

2.4 Użyteczności

Wybrano pracę Santos 2012 ze względu na możliwość sparametryzowania na jej podstawie wszystkich stanów zdrowia w modelu: choroba kontrolowana, brak leczenia, choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne oraz choroba niekontrolowana. W publikacji raportowano jakość życia wg kwestionariusza CushingQoL dla choroby aktywnej, pacjentów wyleczonych oraz pacjentów wyleczonych wg wskaźników biochemicznych z hiperkortyzolemii po operacji (por. Tab. 14).

Tab. 14. Jakość życia uzyskana w badaniu przypisana do poszczególnych stanów zdrowia w modelu.

Stan zdrowia w modelu	Jakość życia wg kwestionariusza CushingQoL	Opis stanu zdrowia w publikacji
Choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne	46, SD=15	pacjenci wyleczeni
Choroba niekontrolowana	58, SD=20	pacjenci z aktywną chorobą
Choroba kontrolowana, brak leczenia	41, SD=15 54, SD=13 68, SD=17	pacjenci wyleczeni z hiperkortyzolemii po zabiegu operacyjnym, kolejno: od razu po operacji, po 4 miesiącach, po 9 miesiącach

SD – odchylenie standardowe.

Źródło: Santos 2012

Wartości uzyskane w badaniu następnie zmapowano do wartości użyteczności, w tym celu wykorzystano publikację Roset 2013, w której wyznaczono algorytm mapowania wartości CushingQoL na wartości użyteczności, wyznaczonych przy użyciu metody SF-6D. Poniżej zestawiono wartości wykorzystane w modelu (por. Tab. 15)

Tab. 15. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu.

Stan zdrowia	Wartość
Choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne	0,726
Choroba kontrolowana, brak leczenia	0,711
Choroba niekontrolowana, terapia wspomagająca	0,677

2.5 Struktura zużycia zasobów

2.5.1 Schematy leczenia farmakologicznego

Ketokonazol

Ketokonazol wg ChPL Ketoconazole HRA w zespole Cushinga powinien być podawany w dawkowaniu:

- początkowa dawka 400-600 mg na dobę,
- dawka może być szybko zwiększona do 800-1200 mg na dobę.

Ponieważ niemożliwe jest zaprojektowanie sztywnego schematu dawkowania leku (dawkowanie metyraponu jest dostosowywane indywidualnie), średnią dawkę dobową ketokonazolu przyjęto szacując średnią dobowych dawek ketokonazolu podawanych w badaniach włączonych do analizy, ważoną liczebnością prób badanych. W analizach przyjęto średnią dobową dawkę ketokonazolu równą 610,00 mg (por. Tab. 16).

Tab. 16. Szacowanie średniej dobowej dawki ketokonazolu.

Badanie	Liczebność próby	Dawka [mg/dzień]
Bosch 2014	40	720

Badanie	Liczebność próby	Dawka [mg/dzień]
Castinetti 2008	17	529
Castinetti 2009	16	890
Castinetti 2014	100	585
Castinetti 2014	100	755
ERCUSYN	■	■
Moncet 2007	54	600
Soino 1991	34	576
Valassi 2012	17	471
Średnia ważona liczebnością próby		610,00

Metyrapon

Wg ChPL Metopirone dawka początkowa metyraponu w zespole Cushinga waha się między 250 a 1000 mg/dobę, zależnie od nasilenia hiperkortyzolemii i przyczyny ZC. Dawką podtrzymującą waha się zazwyczaj między 500 a 6000 mg/dobę.

Podobnie jak w przypadku ketokonazolu, w analizach wykorzystano średnią dawek dobowych metyraponu we włączonych badaniach do analizy klinicznej, ważoną liczebnością prób badanych. W analizach przyjęto średnią dobową dawkę metyraponu równą 1450,00 mg (por. Tab. 17).

Tab. 17. Szacowanie średniej dobowej dawki metyraponu.

Badanie	Liczebność próby	Dawka [mg/dzień]
Bosch 2014	22	2 477
Daniel 2015	195	1 040
ERCUSYN	■	■
Verhelst 1991	91	2 250
Średnia ważona liczebnością próby		1 450,00

Pasyreotyd

W modelu uwzględniono, zgodnie z ChPL Signifor, że pasyreotyd jest podawany w dawkach: 0,3 mg, 0,6 mg oraz 0,9 mg dwa razy dziennie. Zgodnie z ChPL Signifor, zalecaną początkową dawką jest 0,6 mg pasyreotydu podawane we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę. Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia leczenia, ocenia się korzyści kliniczne z leczenia i pacjenci stosują Signifor dalej, bądź w zależności od odpowiedzi na leczenie można zwiększyć dawkę do 0,9 mg. W przypadku możliwych działań niepożądanych w każdym momencie leczenia, może wystąpić konieczność czasowego zmniejszenia dawki do 0,3 mg dwa razy na dobę.

W analizie założono zatem, że najwięcej pacjentów przyjmuje prezentację 0,6 mg, ze względu na zapis ChPL Signifor wg którego „Zalecana początkowa dawka wynosi 0,6 mg pasyreotydu podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę”.

W analizach na podstawie ChPL Signifor założono, że pacjenci stosujący różne prezentacje leku, będą przyjmować również inne średnie dawkiienne:

- pacjenci stosujący prezentację Signifor 0,3 mg będą przyjmować dzienną dobową dawkę w wysokości 0,6 mg,
- pacjenci stosujący prezentację Signifor 0,6 mg będą przyjmować dzienną dobową dawkę w wysokości 1,2 mg,
- pacjenci stosujący prezentację Signifor 0,9 mg będą przyjmować dzienną dobową dawkę w wysokości 1,8 mg.

W analizach przyjęto, że 50% pacjentów będzie stosowało prezentację 0,6 mg, natomiast pozostałe prezentacje przejmą udziały po równo – po 25%. Należy jednak zaznaczyć, że struktura udziałów ma jedynie znaczenie w przypadku ustalania podstawy limitu, która jest lekiem o najniższej spośród najwyższych cen hurtowych za DDD, dopełniającym 15% udziałów sprzedaży. W przypadku szacowania średniego kosztu ponoszonego na leczenie pasyreotydem, udziały nie mają znaczenia, ponieważ koszty wszystkich prezentacji wg przyjętego postępowania są jednakowe (por. 2.6.3).

Pasyreotyd może być wstrzykiwany samodzielnie, przyjęto, że nie było dodatkowych wizyt, w celu podania leku.

Terapia wspomagająca

W analizie przyjęto konserwatywnie, że pacjenci otrzymujący najlepszą terapię wspomagającą, nie przyjmują farmakoterapii.

2.5.2 Procedury dodatkowe: diagnostyka i monitorowanie

Pacjenci kierowani do leczenia terapiami objętymi niniejszą analizą, są diagnozowani poprzez wykonanie:

- badań przedmiotowych i podmiotowych,
- badań biochemicznych: głównie glikemia, bilirubina i enzymy wątrobowe,
- badań hormonalnych: przede wszystkim poziom kortyzolu we krwi lub wydalanego z moczem.

Wszystkie powyższe badania są przeprowadzane z wykorzystaniem procedury W12 świadczenia specjalistycznego 2-go typu jeden raz u każdego pacjenta.

Każdego z pacjentów należy dodatkowo monitorować w trakcie leczenia. Na początku częściej – głównie podczas dostosowywania dawki leku. Na początku terapii należy również częściej badać enzymy wątrobowe. Następnie co 1 miesiąc przez 2-6 miesięcy. W analizie przyjęto, że niezależnie od terapii pacjenci przez 1 miesiąc są monitorowani cotygodniowo (wykonywana jest procedura W12), a następnie – w przypadku ketokonazolu i metyraponu co miesiąc przez kolejne 6 miesięcy, w przypadku pasyreotydu przez kolejne 2 miesiące.

Pacjenci leczeni uwzględnionymi terapiami doświadczają działań niepożądanych, lecz większość z nich jest leczona przed odstawieniem terapii. Nie uwzględniono zatem zużycia zasobów dla działań niepożądanych.

Dokładne postępowanie w każdej terapii opisano w tabelach poniżej (por Tab. 18, Tab. 19 i Tab. 20).

Przyjęto, że pacjenci pozostający przy opiece wspomagającej są diagnozowani i monitorowani jednakowo jak pacjenci przyjmujący ketokonazol. Wydaje się, że jest to podejście konserwatywne, ponieważ u osób z aktywną chorobą wizyty monitorujące powinny być nawet częstsze.

Tab. 18. Zużycie zasobów w terapii lekiem Ketoconazole HRA®.

Postępowanie	Opis	Zużycie zasobów – procedury NFZ	Schemat przeprowadzania	Źródło
diagnoza	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Badanie przedmiotowe i podmiotowe: <ul style="list-style-type: none"> o Masa ciała, wzrost, BMI, obwód talii, wskaźnik talia-biodra o skóra: obecność rozstępów, wybroczyn, siniaków o Ciśnienie tętnicze ➔ Badania biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> o Na, K, Ca, P o Glikemia na czczo i w OGTT, HbA1C o Morfologią z rozmazem o Kreatynina, AspAT, AlAT, bilirubina ➔ Badania hormonalne: <ul style="list-style-type: none"> o Kortyzolemia rano i o północy, oraz po hamowaniu 1 mg deksametazonu o Dobiowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem (ew. 17OHCS) c. ACTH rano i o północy o W przypadkach hiperkortyzolemii ACTH-zależnej ACTH i kortyzol w teście z CRF. 	<p>Wizyta diagnostyczna u lekarza endokrynologa będzie rozliczana w ramach świadczenia W12 świadczenia specjalistycznego 2. typu</p>	<p>Procedura W12 w celach diagnostycznych będzie wykonywana raz u pacjenta – w momencie włączenia do analizy.</p>	<p>Postępowanie w momencie diagnozy (schemat) – ChPL Ketoconazole HRA, Projekt programu dla Metyraponu; zużycie zasobów – Zarządzenie 2016_062_DSOZ.</p>
monitorowanie	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Badania przedmiotowe ➔ Badania biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> o Kreatynina; AspAT, AlAT, bilirubina, ➔ Badania hormonalne: <ul style="list-style-type: none"> o kortyzol. 	<p>Wizyta diagnostyczna u lekarza endokrynologa będzie rozliczana w ramach świadczenia W12 świadczenia specjalistycznego 2. typu</p>	<p>Procedura W12 w monitorowaniu pacjenta będzie wykonywana cotygodniowo przez jeden miesiąc po rozpoczęciu leczenia, następnie co miesiąc przez 6 miesięcy. Nie uwzględniono częstszych wizyt monitorujących po zwiększeniu dawki.</p>	<p>Postępowanie w momencie diagnozy (schemat) – ChPL Ketoconazole HRA, Projekt programu dla Metyraponu; zużycie zasobów – Zarządzenie 2016_062_DSOZ.</p>

Postępowanie	Opis	Zużycie zasobów – procedury NFZ	Schemat przeprowadzania	Źródło
działania niepożądane	W przypadku leczenia ketokonazolem głównymi działaniami niepożądanymi są: niedoczynność kory nadnerczy oraz hepatotoksyczność. Zaburzenia leczy się głównie przez odstawienie leku. Nie uwzględniono zatem dodatkowych zasobów zużytych w działaniach niepożądanych.			

Tab. 19. Zużycie zasobów w terapii lekiem Metyrapon®.

Postępowanie	Opis	Zużycie zasobów – procedury NFZ	Schemat przeprowadzania	Źródło
diagnoza	<ul style="list-style-type: none"> → Badanie przedmiotowe i podmiotowe: <ul style="list-style-type: none"> o Masa ciała, wzrost, BMI, obwód talii, wskaźnik talia-biodra o skóra: obecność rozstępów, wybroczyn, siniaków o Ciśnienie tętnicze → Badania biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> o Na, K, Ca, P o Glikemia na czczo i w OGTT, HbA1C o Morfologia z rozmazem o Kreatynina, Aspartat, ALAT, bilirubina → Badania hormonalne: <ul style="list-style-type: none"> o Kortyzolemia rano i o północy, oraz po hamowaniu 1 mg deksametazonu o Dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem (ew. 17OHCS) c. ACTH rano i o północy o W przypadkach hiperkortyzolemii ACTH-zależnej ACTH i kortyzol w teście z CRF. 	Wizyta diagnostyczna u lekarza endokrynologa będzie rozliczana w ramach świadczenia W12 świadczenia specjalistycznego 2. typu	Procedura W12 w celach diagnostycznych będzie wykonywana raz u pacjenta – w momencie włączenia do analizy.	Postępowanie w momencie diagnozy (schemat) – ChPL Metopirone, Projekt programu dla Metyraponu; zużycie zasobów – Zarządzenie 2016_062_DSOZ.

Postępowanie	Opis	Zużycie zasobów procedury NFZ	Schemat przeprowadzania	Źródło
monitorowanie	<p>→ dostosowywanie dawki 1-4 tyg – cotygodniowe monitorowanie stężenia kortyzolu w krwi i (lub) stężenia wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu;</p> <p>→ Badanie przedmiotowe i podmiotowe po 3 dniach, po tygodniu leczenia, następnie co 2 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Masa ciała, wzrost, BMI, obwód talii, wskaźnik talia-biodra o skóra: obecność rozstępów, wybroczyn, siniaków, gojenie się uprzednio obecnych zmian o Ciśnienie tętnicze (możliwość wzrostu RR podczas leczenia) <p>→ Badania biochemiczne po tygodniu leczenia, następnie co 2-4 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Na, K, o Glikemia na czczo i 2 h po śniadaniu o HbA1C (co 3 miesiące) o Morfologią z rozmazem o Kreatynina, AspAT, AlAT, bilirubina <p>→ Badania hormonalne po tygodniu leczenia, następnie co 2-4 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Kortyzolemia rano i o północy o Dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem (ew. 17OHCS) o ACTH rano <p>W przypadku utrzymującego się wyrównania poziomu kortyzolu badania hormonalne raz na miesiąc.</p>	<p>Wizyta diagnostyczna u lekarza endokrynologa będzie rozliczana w ramach świadczenia W12 świadczenia specjalistycznego 2. typu</p>	<p>Procedura W12 w monitorowaniu pacjenta będzie wykonywana cotygodniowo przez jeden miesiąc po rozpoczęciu leczenia, następnie co miesiąc przez 6 miesięcy.</p>	<p>Postępowanie w momencie diagnozy (schemat) – ChPL Ketoconazole HRA, Projekt programu dla Metiraponu; zużycie zasobów – Zarządzenie 2016_062_DSOZ;</p>

Postępowanie	Opis	Zużycie zasobów – procedury NFZ	Schemat przebiegania	Źródło
działania niepożądane	W przypadku leczenia metyraponem występujące działania niepożądane leczy się głównie przez odstawienie leku. Nie uwzględniono zatem dodatkowych zasobów zużytych w działaniach niepożądanych.			

Tab. 20. Zużycie zasobów w terapii lekiem Signifor®.

Postępowanie	Opis	Zużycie zasobów – procedury NFZ	Schemat przebiegania	Źródło
diagnoza	<ul style="list-style-type: none"> → Badanie przedmiotowe i podmiotowe: <ul style="list-style-type: none"> o Masa ciała, wzrost, BMI, obwód talii, wskaźnik talia-biodra o skóra: obecność rozstępów, wybroczyn, siniaków o Ciśnienie tętnicze → Badania biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> o Na, K, Ca, P o Glikemia na czczo i w OGTT, HbA1C o Morfologia z rozmazem o Kreatynina, AspAT, ALAT, bilirubina → Badania hormonalne: <ul style="list-style-type: none"> o Kortyzolemia rano i o północy, oraz po hamowaniu 1 mg deksametazonu o Dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem (ew. 17OHCS) i c. ACTH rano i o północy o W przypadkach hiperkortyzolemii ACTH-zależnej ACTH i kortyzol w teście z CRF. 	Wizyta diagnostyczna u lekarza endokrynologa będzie rozliczana w ramach świadczenia W12. świadczenia specjalistycznego 2. typu	Procedura W12 w celach diagnostycznych będzie wykonywana raz u pacjenta – w momencie włączenia do analizy.	Postępowanie w momencie diagnozy (schemat) – ChPL Signifor, Projekt programu dla Metyraponu; zużycie zasobów – Zarządzenie 2016_062_DS0Z.

Postępowanie	Opis	Zużycie zasobów procedury NFZ	Schemat przeprowadzania	Źródło
monitorowanie	<ul style="list-style-type: none"> → Badania przedmiotowe → Badania biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> o Kreatynina, AspAT; AlAT, bilirubina, → Badania hormonalne: <ul style="list-style-type: none"> o kortyzol. 	Wizyta diagnostyczna u lekarza endokrynologa będzie rozliczana w ramach świadczenia W12 świadczenia specjalistycznego 2. typu	Procedura W12 w monitorowaniu pacjenta będzie wykonywana cotygodniowo przez jeden miesiąc po rozpoczęciu leczenia, następnie jeszcze 2 razy co miesiąc.	Postępowanie w momencie diagnozy (schemat) – ChPL Ketoconazole HRA, Projekt programu dla Metyräponu; zużycie zasobów – Zarządzenie 2016_062_DSOZ.
działania niepożądane	W przypadku leczenia pasywnym występujące działania niepożądane leczy się głównie przez odstawienie leku. Nie uwzględniono zatem dodatkowych zasobów zużytych w działaniach niepożądanych.			

2.5.3 Zabiegowe leczenie Zespołu Cushinga

W modelu 1, pacjenci, aby przejść do stanu „choroba kontrolowana, brak leczenia” muszą przejść zabieg, mający na celu całkowite wyleczenie choroby. Wg opracowania Juszcak 2013 leczeniem pierwszego rzutu (czyli najczęstszym wg modelu) jest leczenie chirurgiczne z dostępu przez zatokę klinową. W leczeniu drugiego rzutu możliwa jest radioterapia oraz obustronna adrenalectomia.

Ponieważ koszt ten nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy (odsetek pacjentów przechodzących operację w każdym ramieniu jest taki sam), w modelu zdecydowano się wykorzystać koszt leczenia chirurgicznego z dostępu przez zatokę klinową.

2.5.4 Powikłania

Zużycie zasobów związane z leczeniem powikłań ZC opisano w rozdz. 2.7.3.

2.6 Koszty leków

W ramach niniejszego raportu komparatorami jest terapia wspomagająca, lub leki, które obecnie nie są jeszcze objęte refundacją. Konieczne było zatem oszacowanie wszystkich cen komparatorów oraz interwencji.

W modelu przyjęto konserwatywnie, że w ramach terapii wspomagającej, pacjenci nie przyjmują leków – w modelu uwzględniono jedynie koszty powikłań i koszty monitorowania.

Uzasadnienie ceny ketokonazolu, grupy limitowej ora kategorii dostępności refundacyjnej opisano w APD Ketoconazole HRA 2017. W przypadku komparatorów, przyjęto na podstawie AWA Signifor 2013, AWA Metopirone 2015, że będą one refundowane w zakresie programów lekowych, a zatem w kategorii dostępności refundacyjnej – bezpłatne. Dla obu substancji utworzone zostaną nowe grupy limitowe, przy czym w przypadku produktu Signifor®, w jednej grupie znajdują się trzy objęte wnioskiem prezentacje. Aby oszacować ceny leków, konieczne było zatem ustalenie, która z prezentacji będzie podstawą limitu. Szczegółowe założenia i oszacowane koszty opisano w rozdz. 2.6.1, 2.6.2 i 2.6.3.

2.6.1 Ketokonazol

Niniejszy wniosek zakłada refundację ketokonazolu w ramach otwartej refundacji aptecznej w nowopowstałej grupie limitowej, przy ryczałtowej kategorii dostępności refundacyjnej. W analizach przyjęto proponowaną cenę zbytu netto w wysokości [REDACTED]. Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla produktu Ketoconazole HRA® opisano w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Ketoconazole HRA 2017].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Liczba DDD w opakowaniu jest ilorazem zawartości opakowania oraz średniej dawki dobowej ketokonazolu. Schemat dawkowania przyjęty do oszacowania dobowych kosztów ponoszonych na leczenie ketokonazolem przedstawiono w rozdz. 2.5.1.

Wszystkie oszacowane koszty przedstawiono w Tab. 1.

2.6.2 Metyrapon

W analizach przyjęto cenę zbytu netto metyraponu na podstawie danych wnioskodawcy w wysokości [REDACTED]. Substancja wg AWA Metopirone 2015 będzie refundowana w ramach programu lekowego.

Liczba DDD w opakowaniu jest ilorazem zawartości opakowania oraz średniej dawki dobowej metyraponu. Schemat dawkowania przyjęty do oszacowania dobowych kosztów ponoszonych na leczenie metyraponem przedstawiono w rozdz. 2.5.1.

Wszystkie oszacowane koszty przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Koszty stosowania metyraponu.

LP	Kategoria	Metyrapon
1	Cena zbytu netto (PLN)	[REDACTED]
2	Urzędowa cena zbytu (PLN)	[REDACTED]
3	Cena hurtowa brutto (PLN)	[REDACTED]
4	Cena detaliczna (PLN)	[REDACTED]
5	Wysokość limitu finansowania (PLN)	[REDACTED]
6	Odpłatność	[REDACTED]
7	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	[REDACTED]
8	Koszt NFZ (PLN)	[REDACTED]
9	Liczba DDD w opakowaniu	[REDACTED]
10	Koszt DDD z perspektywy NFZ (PLN)	[REDACTED]
11	Koszt DDD z perspektywy wspólnej (PLN)	[REDACTED]

Objaśnienia wyliczeń:

$$[2] = [1] + \text{VAT } (8\% * [1])$$

$$[3] = [2] + \text{marża } (5\% \text{ z } [2])$$

$$[4] = [3] + \text{marża detaliczna (naliczana od ceny hurtowej leku, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej)}$$

[5] - na podstawie podstawy limitu w grupie

[6] - wg wniosku

$$[7] = [4] - [5] + [4] * (1 - [6])$$

$$[8] = [4] - [7]$$

$$[10] = [8] / [9]$$

$$[11] = [4] / [9]$$

2.6.3 Pasyreotyd

Wnioskowane jest objęcie refundacją trzech prezentacji produktu Signifor® [AWA Signifor 2013]:

- Signifor 0,3 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp. EAN 5909990958238,
- Signifor 0,6 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp. EAN 5909990958276,
- Signifor 0,9 mg, roztwór do wstrzykiwań, 30 amp. EAN 5909990958337.

W analizach przyjęto ceny zbytu netto pasyreotydu na podstawie danych wnioskodawcy w wysokości odpowiednio: [redacted]; [redacted] za prezentacje Signifor 0,3 mg, Signifor 0,6 mg i Signifor 0,9 mg. Przyjęto, że podstawą limitu w grupie będzie prezentacja Signifor 0,9 mg (w analizie przyjęto, że Signifor 0,9 mg ma ok. 25% obrotu ilościowego, a zatem jego cena hurtowa za DDD jest najwyższą spośród najniższych cen hurtowych za DDD, dopełniających 15% obrotu ilościowego).

Liczba DDD w opakowaniu jest ilorazem zawartości opakowania oraz średniej dawki dobowej pasyreotydu. Schemat dawkowania przyjęty do oszacowania dobowych kosztów ponoszonych na leczenie ketokonazolem przedstawiono w rozdz. 2.5.1.

Wszystkie oszacowane koszty przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Koszty stosowania pasyreotydem.

LP	Kategoria	Pasyreotyd® 0,3 mg	Pasyreotyd® 0,6 mg	Pasyreotyd® 0,9 mg
1	Cena zbytu netto (PLN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	Urzędowa cena zbytu (PLN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	Cena hurtową brutto (PLN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	Cena detaliczna (PLN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	Wysokość limitu finansowania (PLN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	Odpłatność	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	Koszt NFZ (PLN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	Liczba DDD w opakowaniu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	Koszt DDD z perspektywy NFZ (PLN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	Koszt DDD z perspektywy wspólnej (PLN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na szaro zaznaczono podstawę limitu.

Objaśnienia wyliczeń:

$$[2] = [1] + \text{VAT} (8\% * [1])$$

$$[3] = [2] + \text{marża} (5\% \text{ z } [2])$$

$$[4] = [3] + \text{marża detaliczna (naliczana od ceny hurtowej leku, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej)}$$

$$[5] - \text{na podstawie podstawy limitu w grupie}$$

$$[6] - \text{wg wniosku}$$

$$[7] = [4] - [5] + [4] * (1 - [6])$$

$$[8] = [4] - [7]$$

$$[10] = [8] / [9]$$

$$[11] = [4] / [9]$$

Jednakowy koszt za DDD wszystkich preparatów pasyreotydu powoduje, że nie ma znaczenia udział w rynku poszczególnych prezentacji. W analizach przyjęto zatem koszt stosowania pasyreotydu równy 676,57 PLN za DDD z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej.

2.7 Inne koszty

2.7.1 Koszty diagnostyki i monitorowania

Koszty diagnostyki i monitorowania w Chorobie Cushinga są ponoszone w ramach procedury W12, kod produktu 5.30.00.0000011, której koszt wg Zarządzenia nr 62/2017/DSOZ wynosi 33 PLN.

2.7.2 Koszty zabiegowego leczenia Zespołu Cushinga

Koszt zabiegu chirurgicznego przez zatokę klinową przyjęto na podstawie średniego kosztu hospitalizacji w grupie JGP „A11 – Kompleksowe zabiegi wewnątrzczaszkowe” w wysokości 18 650 PLN.

2.7.3 Koszty powikłań

W modelu uwzględniono koszty najważniejszych: najcięższych i najczęściej występujących powikłań zespołu Cushinga. Większość powikłań rozwija się w wyniku bezpośredniego lub pośredniego wpływu kortyzolu wydzielanego w nadmiernych ilościach. Powikłania będą się zatem rozwijały jedynie u pacjentów z chorobą aktywną tj. w stanie „choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca”. Poniżej opisano najważniejsze spośród powikłań występujących u pacjentów z ZC [Płaczkiewicz-Jankowska 2005]:

- nadciśnienie tętnicze – dotyka 70-80% dorosłych i 50% dzieci z ZC;
- upośledzona tolerancja glukozy i cukrzyca – cukrzyca dotyka 20-50% dorosłych z ZC; w kalkulacji kosztów powikłań nie uwzględniono upośledzonej tolerancji glukozy, ponieważ jest ona leczona przez kontrolę glikemii oraz redukcję czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [Sharma 2009];
- osteoporoza, występująca u ok 50% chorych z ZC wraz ze złamaniami patologicznym;
- otyłość, hiperlipidemia, koagulopatia, zespół metaboliczny czy zaburzenia psychiczne – w większości przypadków leczone zmianą stylu życia lub eliminowaniem przyczyn – hiperkortyzolemii, co generuje stosunkowo niskie koszty (kosztów powikłania nie uwzględniono w raporcie) [Respondek 2011, ESC/EAS 2016].

2.7.3.1 Koszty nadciśnienia tętniczego

W leczeniu nadciśnienia tętniczego stosuje się zarówno farmakoterapię, jak i postępowanie nefarmakologiczne. Podstawowymi lekami wykorzystywanymi w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego są diuretyki, beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonisty receptora AT₁, angiotensyny oraz antagonisty wapnia. W niniejszej analizie przyjęto koszty oszacowane w opracowaniu Wessel 2010. W badaniu oceniano koszty bezpośrednie ponoszone w okresie roku, uwzględniając koszty pacjenta oraz koszty NFZ. Uwzględniono koszty farmakoterapii, koszty zakupu aparatu do pomiaru ciśnienia w warunkach domowych, koszty wizyt lekarskich i obsługi personelu medycznego oraz koszty badań lekarskich. W publikacji oszacowano, że koszt NFZ ponoszony na leczenie jednego pacjenta w roku to 623,28 PLN, natomiast koszt ponoszony przez pacjenta to 1705,12 PLN. Na podstawie publikacji Płaczkiewicz-Jankowska 2005 przyjęto 70% odsetek pacjentów doświadczających tego

powikłania w Zespole Cushinga. Przyjęto, że koszty te będą rozdzielone po równo w całym roku. Oszacowano zatem, że koszty ponoszone w ciągu jednego cyklu (dwumiesięczne) wynoszą 72,72 PLN z perspektywy NFZ i 198,93 PLN z perspektywy pacjenta. Na powyższe koszty nałożono dodatkowo roczne współczynniki inflacji od 2010 r. (por. Aneks 1) na podstawie danych GUS [Roczne wskaźniki cen towarów i usług] i oszacowano koszty, które powinny być ponoszone w 2016 r. (por. Tab. 23).

Tab. 23. Koszty ponoszone na leczenie nadciśnienia tętniczego w cyklu w 2016 r.

Koszt	perspektywa NFZ [PLN]	perspektywa pacjenta [PLN]
Koszt leczenia NT w cyklu	84,45	231,02

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NT – nadciśnienie tętnicze; PLN – polski złoty.

2.7.3.2 Koszty cukrzycy

Koszty leczenia cukrzycy w Polsce szacowano w badaniu CODIP [Kinalska 2004]. W badaniu analizowano koszty ambulatoryjne, koszty hospitalizacji oraz koszty leków ponoszone na leczenie cukrzycy typu 2. W badaniu oszacowano, że średni roczny koszt bezpośredni leczenia pacjenta z cukrzycą wynosił 2429,95 PLN w 2002 roku. Nie wyróżniono kosztów ponoszonych przez NFZ i pacjenta, lecz ponieważ zdecydowana większość tych kosztów będzie pokrywana przez NFZ (koszty ambulatoryjne, koszty hospitalizacji i częściowo koszty leków), założono, że cała kwota dotyczy perspektywy NFZ. Na podstawie publikacji Płaczekwicz-Jankowska 2005 przyjęto 20% odsetek pacjentów doświadczających tego powikłania w Zespole Cushinga. Przyjęto, że koszty te będą rozdzielone po równo w całym roku. Oszacowano zatem, że koszty ponoszone w ciągu jednego cyklu (dwumiesięczne) wynoszą 81,00 PLN z perspektywy NFZ. Na powyższe koszty nałożono dodatkowo roczne współczynniki inflacji od 2002 r. (por. Aneks 1) na podstawie danych GUS [Roczne wskaźniki cen towarów i usług] i oszacowano koszty, które powinny być ponoszone w 2016 r. (por. Tab. 24). Konserwatywnie założono, że pacjent nie będzie ponosił kosztów leczenia cukrzycy.

Tab. 24. Koszty ponoszone na leczenie cukrzycy w cyklu w 2016 r.

Koszt	perspektywa NFZ [PLN]	perspektywa pacjenta [PLN]
Koszt leczenia cukrzycy w cyklu	114,78	0,00

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty.

2.7.3.3 Koszty osteoporozy

Wśród kosztów ponoszonych na leczenie osteoporozy uwzględniono najważniejsze koszty – koszty leków oraz koszty hospitalizacji związanych ze złamaniem patologicznym. Na podstawie danych dotyczących preparatów refundowanych w osteoporozie, ich cen, prezentacji oraz sprzedaży oszacowano średni koszt dzienny terapii osteoporozy. Do oszacowania wykorzystano kwoty dopłat pacjenta na podstawie Obwieszczenia MZ oraz kwoty dopłat NFZ, oszacowane na podstawie danych DGL sty-lip 2017 r., a więc: rzeczywiste ponoszone koszty z uwzględnieniem aktywnych mechanizmów dzielenia ryzyka. Koszty poszczególnych preparatów ważono ich udziałem w rynku, aby otrzymać średni koszt dzienny terapii osteoporozy (por. Aneks 2), który wyniósł 0,25 PLN z perspektywy NFZ i 0,17 PLN z perspektywy pacjenta.

Dodatkowo, aby oszacować dwumiesięczny koszt terapii (w jednym cyklu), uwzględniono odsetek pacjentów z osteoporozą wśród pacjentów z ZC – 50% wg publikacji Płaczkiewicz-Jankowska 2005.

W kosztach ponoszonych na leczenie osteoporozы uwzględniono również koszty leczenia złamań patologicznych. Przyjęto, że złamania te są leczone w ramach hospitalizacji, których koszty szacowano na podstawie statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) publikowanych na stronach NFZ [Statystyki JGP]. Do oszacowań wykorzystano hospitalizacje z powodu następujących zdarzeń (wg ICD-10):

- M80.8 Inna osteoporoza ze złamaniem patologicznym,
- M80.9 Nieokreślona osteoporoza ze złamaniem patologicznym,
- M80.5 Osteoporoza idiopatyczna ze złamaniem patologicznym,
- M81.9 Nieokreślona osteoporoza,
- M81.8 Inna osteoporoza.

Leczenie osteoporozы realizowane jest w ramach procedur opisanych w Tab. 25. Koszt hospitalizacji przyjęto jako średnią ważoną udziałem hospitalizacji z powodu osteoporozы w poszczególnych procedurach we wszystkich hospitalizacjach z powodu osteoporozы. Oszacowany średni koszt hospitalizacji z powodu złamań patologicznych w osteoporozie wyniósł 2571,28 PLN. Dodatkowo, aby oszacować dwumiesięczny koszt hospitalizacji (w jednym cyklu), uwzględniono odsetek pacjentów z osteoporozą wśród pacjentów z ZC – 30% (dolna granica przedziału) wg publikacji Płaczkiewicz-Jankowska 2005.

Tab. 25. Hospitalizacja z powodu osteoporozы.

JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji [PLN]
H53 - Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów.	222,00	9 547,52
H89C - Choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni	696,00	643,58
H89D - Choroby niezapalne kości i stawów > 3 dni	597,00	2 224,46
Średni ważony koszt hospitalizacji		2 571,28

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; PLN – polski złoty.

Przyjęto, że koszty hospitalizacji są rozłożone równo w całym horyzoncie badania (por. Tab. 26).

Tab. 26. Średni koszt leczenia osteoporozы w cyklu (dwumiesięczny).

koszt	perspektywa NFZ [PLN]	perspektywa pacjenta [PLN]
średni koszt leczenia osteoporozы w cyklu (dwumiesięczny)	50,31	5,28

2.7.3.4 Całkowite koszty leczenia powikłań

Na podstawie powyższych rozdziałów oszacowano całkowite koszty leczenia powikłań Zespołu Cushinga poprzez zsumowanie poszczególnych kosztów ponoszonych w jednym cyklu (por. Tab. 27).

Tab. 27. Średni całkowity koszt leczenia powikłań Zespołu Cushinga.

	perspektywa NFZ [PLN]	perspektywa pacjenta [PLN]
średni koszt leczenia powikłań ZC w cyklu	623,60	1 639,47

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; ZC – Zespół Cushinga.

2.7.4 Koszty stanów zdrowia

W modelu oprócz kosztów leków uwzględniono koszt przebywania w danym stanie zdrowia. Oszacowano zatem osobno koszt dla choroby kontrolowanej przy leczeniu farmakologicznym, choroby kontrolowanej bez leczenia i choroby niekontrolowanej. W modelu założono, że w całkowite koszty ponoszone w stanie choroby niekontrolowanej będą wchodziły koszty diagnostyki i monitorowania oraz koszty leczenia powikłań. W całkowite koszty stanu choroby kontrolowanej (leczenie farmakologiczne) oprócz kosztów leków, będą wchodziły koszty diagnostyki i monitorowania. W całkowite koszty stanu choroby kontrolowanej (brak leczenia) będą wchodziły jedynie koszty przejścia do tego stanu zdrowia – koszty zabiegowego leczenia Zespołu Cushinga. Przyjęto, że w przypadku ostatniego stanu zdrowia pacjenci nie przyjmują leczenia, nie są zatem monitorowani oraz że w chorobie kontrolowanej nie występują powikłania ZC. Poniżej łącznie zestawiono koszty poszczególnych stanów zdrowia (nieuwzględniające kosztów leków) (por. Tab. 28).

Tab. 28. Koszty poszczególnych stanów zdrowia (ponoszone w jednym cyklu).

Ramię/Model	Cykl	Perspektywa		
		NFZ [PLN]	pacjenta [PLN]	wspólna [PLN]
CHOROBA KONTROLOWANA, LECZENIE FARMAKOLOGICZNE				
ketokonazol	1.	198,00	0,00	198,00
	2.	66,00	0,00	66,00
	3.	66,00	0,00	66,00
	4.	66,00	0,00	66,00
	5.	33,00	0,00	33,00
	kolejne	0,00	0,00	0,00
metyrapon	1.	198,00	0,00	198,00
	2.	66,00	0,00	66,00
	3.	66,00	0,00	66,00
	4.	66,00	0,00	66,00
	5.	33,00	0,00	33,00
	kolejne	0,00	0,00	0,00

Ramie/Mo del	Cykl	Perspektywa		
		NFZ [PLN]	pacjenta [PLN]	wspolna [PLN]
pasyreotydy	1.	198,00	0,00	198,00
	2.	33,00	0,00	33,00
	kolejne	0,00	0,00	0,00
terapia wspomagajaca	1.	n.d.	n.d.	n.d.
	kolejne	n.d.	n.d.	n.d.
CHOROBA NIEKONTROLOWANA, TERAPIA WSPOMAGAJACA				
wszystkie ramiona	1.	447,53	236,30	666,68
	kolejne	249,53	236,30	468,68
CHOROBA KONTROLOWANA, BRAK TERAPII				
wszystkie ramiona/ model 1	1.	18 649,62	0,00	18 649,62
	kolejne	0,00	0,00	0,00
wszystkie ramiona/ model 2	1.	0,00	0,00	0,00
	kolejne	0,00	0,00	0,00

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia (płatnik publiczny); n.d. – nie dotyczy.

2.8 Zestawienie parametrów

Poniżej zestawiono wartości parametrów wykorzystywanych w analizie w wariantach podstawowym (por. Tab. 29).

Tab. 29. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych	
horyzont czasowy [lata]	3	założenie	
stopa dyskontowa kosztów	5,0%	Wytyczne AOTMiT 2016	
stopa dyskontowa efektów	3,5%	Wytyczne AOTMiT 2016	
wiek w momencie włączenia do modelu [lata]	40	oszacowanie na podstawie przeglądu literatury	
odsetek kobiet w populacji	80%	oszacowanie na podstawie przeglądu literatury	
prawdopodobieństwo skierowania na zabieg u pacjentów z kontrolowaną chorobą (w cyklu)	23,6%	oszacowanie na podstawie przeglądu literatury	
prawdopodobieństwo skierowania na zabieg u pacjentów z niekontrolowaną chorobą (w cyklu)	23,6%	oszacowanie na podstawie przeglądu literatury	
prawdopodobieństwo przerwania terapii (w cyklu)	ketokonazol	10,11%	oszacowanie na podstawie przeglądu literatury
	metyrapon	22,18%	oszacowanie na podstawie przeglądu literatury
	pasyreotydy	24,09%	Colao 2012, oszacowanie

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
prawdopodobieństwo zgonu	choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne	0,0384%	Graversen 2012, oszacowanie
	choroba niekontrolowana, terapia wspomagająca	0,1166%	Graversen 2012, oszacowanie
	choroba kontrolowana, brak leczenia	0,0384%	Graversen 2012, oszacowanie
prawdopodobieństwo remisji (dwumiesięczne)		9,38%	Estrada 1997
użyteczności	choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne	0,726	Santos 2012, oszacowanie
	choroba niekontrolowana, terapia wspomagająca	0,711	Santos 2012, oszacowanie
	choroba kontrolowana, brak leczenia	0,677	Santos 2012, oszacowanie
średnia dawka dobową leku [mg]	ketokonazol	610	oszacowanie na podstawie przeglądu literatury
	metyrapon	1450	oszacowanie na podstawie przeglądu literatury
koszt za DDD (perspektywa NFZ) [PLN]	ketokonazol	██████████	informacje wnioskodawcy
	metyrapon	██████████	informacje wnioskodawcy
	pasyreotyd	██████████	informacje wnioskodawcy
	BSC	0,00	założenie
koszt za DDD (perspektywa pacjenta) [PLN]	ketokonazol	██████████	informacje wnioskodawcy
	metyrapon	██████████	informacje wnioskodawcy
	pasyreotyd	██████████	informacje wnioskodawcy
	BSC	0,00	założenie
koszt za DDD (perspektywa wspólna) [PLN]	ketokonazol	██████████	informacje wnioskodawcy
	metyrapon	██████████	informacje wnioskodawcy
	pasyreotyd	██████████	informacje wnioskodawcy
	BSC	0,00	założenie

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych	
koszt stanu „choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne” (występuje tylko perspektywa NFZ) [PLN]	ketokonazol	1. cykl = 198,00 2.-4. cykl = 66,00 5. cykl = 33,00 kolejne cykle = 0,00	oszacowanie
	metryrapon	1. cykl = 198,00 2.-4. cykl = 66,00 5. cykl = 33,00 kolejne cykle = 0,00	oszacowanie
	pasyreotyd	1. cykl = 198,00 2. cykl = 33,00 kolejne cykle = 0,00	oszacowanie
	BSC	nie dotyczy	założenie
koszt stanu „choroba niekontrolowana, terapia wspomagająca” [PLN]	perspektywa pacjenta	1. cykl = 236,30 kolejne cykle = 236,30	oszacowanie
	perspektywa NFZ	1. cykl = 447,53 kolejne cykle = 249,53	oszacowanie
	perspektywa wspólna	1. cykl = 683,83 kolejne cykle = 485,83	oszacowanie
koszt stanu „choroba kontrolowana, brak leczenia” (występuje tylko perspektywa NFZ) [PLN]	model 1	1. cykl = 18 649,62 kolejne = 0,00	grupy JGP
	model 2	0,00	założenie

2.9 Zakres analizy wrażliwości

Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ parametrów obarczonych największą niepewnością na wyniki analizy. Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości. Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia oraz wartości parametrów.

2.9.1 Scenariusz A

W Scenariuszu A analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany stóp dyskontowania dla kosztów i efektów ponoszonych w kolejnych latach analizy na jej wyniki. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto 0% stopę dyskontowania, zarówno dla kosztów, jak i efektów.

2.9.2 Scenariusz B

W Scenariuszu B analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany horyzontu czasowego na wyniki: zamiast trzyletniego czasu trwania leczenia przyjęto roczny.

2.9.3 Scenariusz C

W Scenariuszu C analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany zestawu użyteczności. Wykorzystano wartości dla choroby kontrolowanej, niekontrolowanej oraz częściowo kontrolowa-

nej z publikacji Webb 2014. Jakość życia raportowaną w badaniu w skali CushingQoL mapowano na wartości użyteczności wg publikacji Roset 2013. Poniżej zestawiono wykorzystane wartości użyteczności

Stan zdrowia	Wartość źródłowa	Użyteczność po zmapowaniu
choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne	wartość CushingQoL dla choroby kontrolowanej: 58,3	0,73
choroba niekontrolowana, terapia wspomagająca	wartość CushingQoL dla choroby niekontrolowanej: 46,3	0,68
choroba kontrolowana, brak leczenia*	wartość CushingQoL dla choroby częściowo kontrolowanej: 54,5	0,71

* Wartość uwzględniono w modelu 1, w modelu 2 wciąż przyjęto wartość 0.

2.9.4 Scenariusz D

W Scenariuszu D analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany horyzontu czasowego na wyniki: zamiast trzyletniego czasu trwania leczenia przyjęto pięcioletni.

2.9.5 Scenariusz E

W Scenariuszu E testowano minimalne wartości dotyczące odsetka pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu nieskuteczności lub działań niepożądanych. W ramieniu ketokonazolu przyjęto wartość 3,31% z badania Sonino 1991 (por. Tab. 7), w ramieniu metyraponu – wartość 19,02% z badania Daniel 2015 (por. Tab. 8), natomiast w ramieniu pasyreotydu wartość 20,63% – najniższą oszacowaną wartość z badania Coleo 2012.

2.9.6 Scenariusz E

W Scenariuszu E testowano maksymalne wartości dotyczące odsetka pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu nieskuteczności lub działań niepożądanych. W ramieniu ketokonazolu przyjęto wartość 30,14% z badania Castinetti 2014 (por. Tab. 7), w ramieniu metyraponu – wartość 48,92% z badania Valassi 2012 (por. Tab. 8), natomiast w ramieniu pasyreotydu wartość 70,53% – najwyższą oszacowaną wartość z badania Coleo 2012.

2.9.7 Zestawienie parametrów w analizie wrażliwości

W Tab. 30 zestawiono parametry ulegające zmianie w scenariuszowej analizie wrażliwości względem analizy podstawowej.

Tab. 30. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych; uzasadnienie zakresu
Scenariusz A		
stopa dyskontowania kosztów, %	0%	wytyczne AOTMiT
stopa dyskontowania efektów, %	0%	wytyczne AOTMiT
Scenariusz B		
horyzont czasowy, lata	1 rok	arbitralnie

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych uzasadnienie zakresu
Scenariusz C		
użyteczność dla stanu „choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne”	0,73	przegląd użyteczności (por. 11.2)
użyteczność dla stanu „choroba niekontrolowana, terapia wspomagająca”	0,68	przegląd użyteczności (por. 11.2)
użyteczność dla stanu „choroba kontrolowana, brak leczenia”	0,71/0,00 (w modelu 2)	przegląd użyteczności (por. 11.2)
Scenariusz D		
horyzont czasowy, lata	10 lat	arbitralnie
Scenariusz E		
odsetek pacjentów przerywających terapię ketokonazolem ze względu na nieskuteczność lub na działania niepożądane	3,31%	Sonino 1991
odsetek pacjentów przerywających terapię metyraponem ze względu na nieskuteczność lub na działania niepożądane	19,02%	Daniel 2015
odsetek pacjentów przerywających terapię pasyreotydem ze względu na nieskuteczność lub na działania niepożądane	20,63%	Coleo 2012
Scenariusz F		
odsetek pacjentów przerywających terapię ketokonazolem ze względu na nieskuteczność lub na działania niepożądane	30,14%	Castinetti 2015
odsetek pacjentów przerywających terapię metyraponem ze względu na nieskuteczność lub na działania niepożądane	48,92%	Valassi 2012
odsetek pacjentów przerywających terapię pasyreotydem ze względu na nieskuteczność lub na działania niepożądane	70,53%	Coleo 2012

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

2.10 Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych,

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

Z uwagi na specyfikę podejścia analitycznego (analiza minimalizacji kosztów, a nie analiza kosztów-użyteczności) uznano, że walidacja konwergencji oraz walidacja zewnętrznej nie są wymagane i ich nie przeprowadzono.

3 Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności przeprowadzonej w dwóch modelach: modelu 1 (por. 3.1) i modelu 2 (por. 3.2).

3.1 Model 1

3.1.1 Wariant z RSS

Na podstawie przeprowadzonej analizy (model 1) można stwierdzić, że stosowanie ketokonazolu (przy uwzględnieniu RSS) we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,023 w porównaniu z terapią wspomagającą, o 0,003, w porównaniu z terapią pasyreotydem oraz o 0,002 w porównaniu z terapią metyraponem. Koszt inkrementalny z perspektywy NFZ stosowania ketokonazolu jest wyższy o [REDACTED] od kosztu terapii wspomagającej, o [REDACTED] od terapii metyraponem oraz niższy o [REDACTED] od kosztu terapii pasyreotydem. Z perspektywy wspólnej są to różnice odpowiednio [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED].

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w porównaniu do terapii wspomagającej wynosi ok. [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej. W przypadku porównania z terapią metyraponem, współczynnik ten wyniósł ok. [REDACTED] z perspektywy NFZ i ok. [REDACTED] z perspektywy wspólnej. Porównanie z terapią pasyreotydem wskazuje dominację terapii ketokonazolem.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla analizowanych perspektyw (por. Tab. 31 i Tab. 32).

Tab. 31. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – analiza podstawowa (wariant z RSS, model 1).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,888	2,887	2,887	2,883
QALY	2,050	2,047	2,046	2,026
KOSZTY				
perspektywa NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
perspektywa pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
perspektywę wspólną	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 32. Wyniki inkrementalne – analiza podstawowa (wariant z RSS, model 1).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,000	0,001	0,005

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
QALY	0,003	0,003	0,023
KOSZTY			
perspektywa NFZ	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta	████████	████████	████████
perspektywa wspólna	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta	████████	████████	████████
perspektywa wspólna	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta	████████	████████	████████
perspektywa wspólna	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

3.1.2 Wariant bez RSS

W modelu 1, w przypadku nieuwzględnienia RSS, koszt inkrementalny z perspektywy NFZ stosowania ketokonazolu jest wyższy o ██████████ od kosztu terapii wspomagającej, o ██████████ od terapii metyraponem oraz niższy ██████████ od kosztu terapii pasyreotydem. Z perspektywy wspólnej są to różnice odpowiednio ██████████, ██████████ i ██████████.

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w porównaniu do terapii wspomagającej wynosi ok. ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej. W przypadku porównania z terapią metyraponem, współczynnik ten wyniósł ok. ██████████ z perspektywy NFZ i ok. ██████████ z perspektywy wspólnej. Porównanie z terapią pasyreotydem wskazuje dominację terapii ketokonazolem.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowały ICUR oraz ceny progowe, dla analizowanych perspektyw (por. Tab. 33 i Tab. 34).

Tab. 33. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – analiza podstawowa (wariant bez RSS, model 1).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,888	2,887	2,887	2,883
QALY	2,050	2,047	2,046	2,026
KOSZTY				
perspektywa NFZ	████████	████████	████████	19 613,82

	ketokonazol	metryapon	pasyreotyd	BSC
perspektywa pacjenta	██████	██████	██████	979,05
perspektywa wspólna	██████	██████	██████	20 603,29

Tab. 34. Wyniki inkrementalne – analiza podstawowa (wariant bez RSS, model 1).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,000	0,001	0,005
QALY	0,002	0,003	0,023
KOSZTY			
perspektywa NFZ	██████	██████	██████
perspektywa pacjenta	██████	██████	██████
perspektywa wspólna	██████	██████	██████
ICUR			
perspektywa NFZ	██████	██████	██████
perspektywa pacjenta	██████	██████	██████
perspektywa wspólna	██████	██████	██████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ	██████	██████	██████
perspektywa pacjenta	██████	██████	██████
perspektywa wspólna	██████	██████	██████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

3.2 Model 2

3.2.1 Wariant z RSS

Na podstawie przeprowadzonej analizy (model 2) można stwierdzić, że stosowanie ketokonazolu (przy uwzględnieniu RSS) we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,044 w porównaniu z terapią wspomagającą, o 0,018, w porównaniu z terapią pasyreotydem oraz o 0,016 w porównaniu z terapią metyraponem. Koszt inkrementalny z perspektywy NFZ stosowania ketokonazolu jest wyższy o ██████ od kosztu terapii wspomagającej, o ██████ od terapii metyraponem oraz niższy o ██████ od kosztu terapii pasyreotydem. Z perspektywy wspólnej są to różnice odpowiednio ██████, ██████ i ██████.

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w porównaniu do terapii wspomagającej wynosi ok. ██████ z perspektywy NFZ i ██████ z per-

spektywy wspólnej. W przypadku porównania z terapią metyraponem, współczynnik ten wyniósł ok. [redacted] z perspektywy NFZ i ok. [redacted] z perspektywy wspólnej. Porównanie z terapią pasyreotydem wskazuje dominację terapii ketokonazolem.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla analizowanych perspektyw (por. Tab. 35 i Tab. 36).

Tab. 35. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – analiza podstawowa (wariant z RSS, model 2).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,890	2,887	2,887	2,882
QALY	1,014	0,997	0,997	0,970
KOSZTY				
perspektywa NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
perspektywa pacjenta	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
perspektywa wspólna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 36. Wyniki inkrementalne – analiza podstawowa (wariant z RSS, model 2).

	ketokoazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokoazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,002	0,003	0,008
QALY	0,016	0,018	0,044
KOSZTY			
perspektywa NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
perspektywa pacjenta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
perspektywa wspólna	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR			
perspektywa NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
perspektywa pacjenta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
perspektywa wspólna	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
perspektywa pacjenta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
perspektywa wspólna	[redacted]	[redacted]	[redacted]

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności; LYG – zyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

3.2.2 Wariant bez RSS

W modelu 2, w przypadku nieuwzględnienia RSS, koszt inkrementalny z perspektywy NFZ stosowania ketokonazolu jest wyższy o [REDACTED] od kosztu terapii wspomagającej, o [REDACTED] od terapii metyraponem oraz niższy o [REDACTED] od kosztu terapii pasyreotydem. Z perspektywy wspólnej są to różnice odpowiednio: [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED].

Tym samym oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w porównaniu do terapii wspomagającej wynosi ok. [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej. W przypadku porównania z terapią metyraponem, współczynnik ten wyniósł ok. [REDACTED] z perspektywy NFZ i ok. [REDACTED] z perspektywy wspólnej. Porównanie z terapią pasyreotydem wskazuje dominację terapii ketokonazolem.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla analizowanych perspektyw (por. Tab. 37 i Tab. 38).

Tab. 37. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – analiza podstawowa (wariant bez RSS, model 2).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,890	2,888	2,887	1,565
QALY	1,014	0,998	0,997	0,970
KOSZTY				
perspektywa NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2 390,23
perspektywa pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2 015,13
perspektywa wspólna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	4 466,19

Tab. 38. Wyniki inkrementalne – analiza podstawowa (wariant bez RSS, model 2).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,002	0,003	0,008
QALY	0,016	0,018	0,044
KOSZTY			
perspektywa NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
perspektywa pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
perspektywa wspólna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR			
perspektywa NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
perspektywa pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
perspektywa wspólna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreoty	ketokonazol vs. BSC
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ	■	■	■
perspektywa pacjenta	■	■	■
perspektywa wspólna	■	■	■

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – zyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości wykazano, że, niezależnie od przyjętych założeń dotyczących wartości stopy dyskontowania, horyzontu czasowego, przyjętych wartości użyteczności, czy parametrów klinicznych, końcowe wnioski z analizy pozostają niezmienione.

4.1 Model 1

4.1.1 Scenariusz A

4.1.1.1 Wariant z RSS

Scenariusz A analizy wrażliwości zakłada przyjęcie innego horyzontu czasowego (1 rok). Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji z RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 39) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 40). Wykazano, że niezależnie od dyskontowania, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 39. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz A (wariant z RSS, model 1).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,988	2,987	2,987	2,983
QALY	2,120	2,118	2,117	2,097
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	19 613,82
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████	989,47
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	20 603,29

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – zyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 40. Wyniki inkrementalne – Scenariusz A (wariant z RSS, model 1).

	ketokonazol vs: metyrapon	ketokonazol vs: pasyreotyd	ketokonazol vs: BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,001	0,001	0,005
QALY	0,003	0,003	0,024
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████	████	████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – zyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.1.1.2 Wariant bez RSS

Scenariusz A analizy wrażliwości zakłada przyjęcie innego horyzontu czasowego (1 rok). Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji bez RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 41) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 42). Wykazano, że niezależnie od dyskontowania, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 41. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz A (wariant bez RSS, model 1).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,988	2,987	2,987	2,983
QALY	2,120	2,118	2,117	2,097
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	19 613,82
perspektywa pacjenta [PLN]	████	████	████	989,47
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	20 603,29

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – zyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 42. Wyniki inkrementalne – Scenariusz A (wariant bez RSS, model 1).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,001	0,001	0,005
QALY	0,003	0,003	0,024
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████	████	████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – zyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.1.2 Scenariusz B

4.1.2.1 Wariant z RSS

Scenariusz B analizy wrażliwości zakłada przyjęcie innego zestawu stóp dyskontowania (0% zarówno dla kosztów, jak i efektów). Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji z RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 43) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 44). Wykazano, że niezależnie od dyskontowania, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 43. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz B (wariant z RSS, model 1).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	0,999	0,999	0,999	0,998
QALY	0,710	0,708	0,708	0,690
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	15 091,55
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████	800,35
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	15 891,90

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – zyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 44. Wyniki inkrementalne – Scenariusz B (wariant z RSS, model 1).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,000	0,000	0,001
QALY	0,002	0,003	0,020

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■
perspektywa wspólna [PLN]	■	■	■
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■
perspektywa wspólna [PLN]	■	■	■
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■
perspektywa wspólna [PLN]	■	■	■

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta; ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.1.2.2 Wariant bez RSS

Scenariusz B analizy wrażliwości zakłada przyjęcie innego zestawu stóp dyskontowania (0% zarówno dla kosztów, jak i efektów). Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji bez RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 45) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 46). Wykazano, że niezależnie od dyskontowania, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 45. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz B (wariant bez RSS, model 1).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	0,999	0,999	0,999	0,998
QALY	0,710	0,708	0,708	0,690
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■	15 091,55
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■	800,35
perspektywa wspólna [PLN]	■	■	■	15 891,90

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – uzyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 46. Wyniki inkrementalne – Scenariusz B (wariant bez RSS, model 1).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,000	0,000	0,001
QALY	0,002	0,003	0,020
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	██████	██████	██████
perspektywa pacjenta [PLN]	██████	██████	██████
perspektywa wspólna [PLN]	██████	██████	██████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	██████	██████	██████
perspektywa pacjenta [PLN]	██████	██████	██████
perspektywa wspólna [PLN]	██████	██████	██████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	██████	██████	██████
perspektywa pacjenta [PLN]	██████	██████	██████
perspektywa wspólna [PLN]	██████	██████	██████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności; LYG – zyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.1.3 Scenariusz C

4.1.3.1 Wariant z RSS

Scenariusz C analizy wrażliwości zakłada przyjęcie alternatywnego zestawu użyteczności. Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji z RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 47) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 48). Wykazano, że niezależnie od zestawu użyteczności, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 47. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz C (wariant z RSS, model 1).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,888	2,887	2,887	2,883
QALY	2,053	2,050	2,049	2,030
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	██████	██████	██████	19 613,82
perspektywa pacjenta [PLN]	██████	██████	██████	979,05
perspektywa wspólna [PLN]	██████	██████	██████	20 603,29

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – zyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 48. Wyniki inkrementalne – Scenariusz C (wariant z RSS, model 1).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,000	0,001	0,005
QALY	0,002	0,003	0,023
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.1.3.2 Wariant bez RSS

Scenariusz C analizy wrażliwości zakłada przyjęcie alternatywnego zestawu użyteczności. Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji bez RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 49) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 50). Wykazano, że niezależnie od zestawu użyteczności, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 49. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz C (wariant bez RSS, model 1).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,888	2,887	2,887	2,883
QALY	2,053	2,050	2,049	2,030
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	19 613,82
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████	979,05
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	20 603,29

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – uzyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 50. Wyniki inkrementalne – Scenariusz C (wariant bez RSS, model 1).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	2,887	0,001	0,005
QALY	2,050	0,003	0,023
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta	████████	████████	████████
perspektywa wspólna	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.1.4 Scenariusz D

4.1.4.1 Wariant z RSS

Scenariusz D analizy wrażliwości zakłada przyjęcie innego horyzontu czasowego modelu (10 lat). Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji z RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 51) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 52). Wykazano, że niezależnie od horyzontu czasowego, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 51. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz D (wariant z RSS, model 1).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	4,643	4,642	4,642	4,635
QALY	3,297	3,294	3,294	3,271
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	19 728,93
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████	985,36
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	20 725,77

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – uzyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 52. Wyniki inkrementalne – Scenariusz D (wariant z RSS, model 1).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,001	0,001	0,008
QALY	0,003	0,004	0,026
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.1.4.2 Wariant bez RSS

Scenariusz D analizy wrażliwości zakłada przyjęcie innego horyzontu czasowego modelu (10 lat). Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji bez RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 53) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 54). Wykazano, że niezależnie od horyzontu czasowego, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 53. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz D (wariant bez RSS, model 1).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	4,643	4,642	4,642	4,635
QALY	3,297	3,294	3,294	3,271
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	19 728,93
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████	985,36
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	20 725,77

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – uzyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 54. Wyniki inkrementalne – Scenariusz D (wariant bez RSS, model 1).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,001	0,001	0,008
QALY	0,003	0,004	0,026
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.1.5 Scenariusz E

4.1.5.1 Wariant z RSS

Scenariusz E analizy wrażliwości zakłada przyjęcie alternatywnego zestawu prawdopodobieństw nieskuteczności terapii. Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji z RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 55) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 56). Wykazano, że niezależnie od przyjętych parametrów klinicznych, wnioski z analizy są jednakoowe.

Tab. 55. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz E (wariant z RSS, model 1).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,888	2,888	2,888	2,883
QALY	2,052	2,049	2,048	2,026
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	19 613,82
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████	979,05
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	20 603,29

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
--	-------------	-----------	------------	-----

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – zyskanie lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 56. Wyniki inkrementalne – Scenariusz E (wariant z RSS, model 1).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,001	0,001	0,005
QALY	0,003	0,004	0,026
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – zyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.1.5.2 Wariant bez RSS

Scenariusz E analizy wrażliwości zakłada przyjęcie alternatywnego zestawu prawdopodobieństw nieskuteczności terapii. Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji bez RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 57) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 58). Wykazano, że niezależnie od przyjętych parametrów klinicznych, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 57. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz E (wariant bez RSS, model 1).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,888	2,888	2,888	2,883
QALY	2,052	2,049	2,048	2,026
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	19 613,82

	ketoko nazol	metryrapon	pasyreotyd	BSC
perspektywa pacjenta [PLN]				979,05
perspektywa wspólna [PLN]				20 603,29

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – zyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 58. Wyniki inkrementalne – Scenariusz E (wariant bez RSS, model 1).

	ketoko nazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketoko nazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,001	0,001	0,005
QALY	0,003	0,004	0,026
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]			
perspektywa pacjenta [PLN]			
perspektywa wspólna [PLN]			
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]			
perspektywa pacjenta [PLN]			
perspektywa wspólna [PLN]			
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]			
perspektywa pacjenta [PLN]			
perspektywa wspólna [PLN]			

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności; LYG – zyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.1.6 Scenariusz F

4.1.6.1 Wariant z RSS

Scenariusz F analizy wrażliwości zakłada przyjęcie alternatywnego zestawu prawdopodobieństw nieskuteczności terapii. Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji z RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 59) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 60). Wykazano, że niezależnie od przyjętych parametrów klinicznych, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 59. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz F (wariant z RSS, model 1).

	ketoko nazol	metryrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,887	2,886	2,885	2,885

	ketoko nazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
QALY	2,042	2,039	2,036	2,036
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■	19 613,82
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■	979,05
perspektywa wspólna [PLN]	■	■	■	20 603,29

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – uzyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 60. Wyniki inkrementalne – Scenariusz F (wariant z RSS, model 1).

	ketoko nazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketoko nazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,001	0,001	0,003
QALY	0,002	0,006	0,016
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■
perspektywa wspólna [PLN]	■	■	■
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■
perspektywa wspólna [PLN]	■	■	■
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■
perspektywa wspólna [PLN]	■	■	■

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta; ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.1.6.2 Wariant bez RSS

Scenariusz F analizy wrażliwości zakłada przyjęcie alternatywnego zestawu prawdopodobieństw nieskuteczności terapii. Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji bez RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 61) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 62). Wykazano, że niezależnie od przyjętych parametrów klinicznych, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 61. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz F (wariant bez RSS, model 1).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,887	2,886	2,885	2,883
QALY	2,042	2,039	2,036	2,026
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	19 613,82
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████	979,05
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	20 603,29

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – zyskanie lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 62. Wyniki inkrementalne – Scenariusz F (wariant bez RSS; model 1).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,001	0,001	0,003
QALY	0,002	0,006	0,016
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – zyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.2 Model 2

4.2.1 Scenariusz A

4.2.1.1 Wariant z RSS

Scenariusz A analizy wrażliwości zakłada przyjęcie innego horyzontu czasowego (1 rok). Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji z RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty

(por. Tab. 63) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 64). Wykazano, że niezależnie od dyskontowania, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 63. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz A (wariant z RSS, model 2).

	ketokonazol	metryrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,990	2,987	2,987	2,981
QALY	1,035	1,019	1,018	0,991
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	2 390,23
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████	2 075,96
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	4 466,19

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – zyskanie lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowaną o jego jakość;

Tab. 64. Wyniki inkrementalne – Scenariusz A (wariant z RSS, model 2).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,003	0,003	0,009
QALY	0,016	0,018	0,045
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – zyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.2.1.2 Wariant bez RSS

Scenariusz A analizy wrażliwości zakłada przyjęcie innego horyzontu czasowego (1 rok). Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji bez RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty

(por. Tab. 65) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 66). Wykazano, że niezależnie od dyskontowania, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 65. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz A (wariant bez RSS, model 2).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,990	2,987	2,987	2,981
QALY	1,035	1,019	1,018	0,991
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	2 390,23
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████	2 075,96
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	4 466,19

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – zyskanie lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 66. Wyniki inkrementalne – Scenariusz A (wariant bez RSS, model 2).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,003	0,003	0,009
QALY	0,016	0,018	0,045
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – zyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.2.2 Scenariusz B

4.2.2.1 Wariant z RSS

Scenariusz B analizy wrażliwości zakłada przyjęcie innego zestawu stóp dyskontowania (0% zarówno dla kosztów, jak i efektów). Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji z RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 67) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 68). Wykazano, że niezależnie od dyskontowania, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 67. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz B (wariant z RSS, model 2).

	ketoko nazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	0,999	0,999	0,999	0,855
QALY	0,567	0,559	0,558	0,535
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	1 788,40
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████	1 121,01
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	2 909,40

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – uzyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 68. Wyniki inkrementalne – Scenariusz B (wariant z RSS, model 2).

	ketoko nazol vs. metyrapon	ketoko nazol vs. pasyreotyd	ketoko nazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,000	0,000	0,002
QALY	0,007	0,008	0,032
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
--	---------------------------	----------------------------	---------------------

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.2.2.2 Wariant bez RSS

Scenariusz B analizy wrażliwości zakłada przyjęcie innego zestawu stóp dyskontowania (0% zarówno dla kosztów, jak i efektów). Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji bez RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 69) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 70). Wykazano, że niezależnie od dyskontowania, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 69. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz B (wariant bez RSS, model 2).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	0,999	0,999	0,999	0,855
QALY	0,567	0,559	0,558	0,535
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■	1 788,40
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■	1 121,01
perspektywa wspólna [PLN]	■	■	■	2 909,40

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – uzyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 70. Wyniki inkrementalne – Scenariusz B (wariant bez RSS, model 2).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,000	0,000	0,002
QALY	0,007	0,008	0,032
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■
perspektywa wspólna [PLN]	■	■	■
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■
perspektywa wspólna [PLN]	■	■	■
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■
perspektywa wspólna [PLN]	■	■	■

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.2.3 Scenariusz C

4.2.3.1 Wariant z RSS

Scenariusz C analizy wrażliwości zakłada przyjęcie alternatywnego zestawu użyteczności. Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji z RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 71) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 72). Wykazano, że niezależnie od zestawu użyteczności, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 71. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz C (wariant z RSS, model 2).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,890	2,888	2,887	2,882
QALY	1,017	1,002	1,000	0,975
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■	2 390,23
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■	2 015,13
perspektywa wspólna [PLN]	■	■	■	4 466,19

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – uzyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 72. Wyniki inkrementalne – Scenariusz C (wariant z RSS; model 2).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,002	0,003	0,008
QALY	0,015	0,017	0,042
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■
perspektywa wspólna [PLN]	■	■	■
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	■	■	■
perspektywa pacjenta [PLN]	■	■	■

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████	████	████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.2.3.2 Wariant bez RSS

Scenariusz C analizy wrażliwości zakłada przyjęcie alternatywnego zestawu użyteczności. Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji bez RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 73) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 74). Wykazano, że niezależnie od zestawu użyteczności, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 73. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz C (wariant bez RSS, model 2).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,890	2,888	2,887	2,882
QALY	1,017	1,002	1,000	0,975
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	2 390,23
perspektywa pacjenta [PLN]	████	████	████	2 015,13
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	4 466,19

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – uzyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 74. Wyniki inkrementalne – Scenariusz C (wariant bez RSS, model 2).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,002	0,003	0,008
QALY	0,015	0,017	0,042
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████	████	████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.2.4 Scenariusz D

4.2.4.1 Wariant z RSS

Scenariusz D analizy wrażliwości zakłada przyjęcie innego horyzontu czasowego modelu (10 lat). Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji z RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 75) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 76). Wykazano, że niezależnie od horyzontu czasowego, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 75. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz D (wariant z RSS, model 2).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	4,651	4,646	4,645	4,636
QALY	1,139	1,121	1,120	1,093
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	2 523,42
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████	2 260,19
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	4 887,95

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – uzyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 76. Wyniki inkrementalne – Scenariusz D (wariant z RSS, model 2).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,005	0,006	0,015
QALY	0,017	0,019	0,046

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.2.4.2 Wariant bez RSS

Scenariusz D analizy wrażliwości zakłada przyjęcie innego horyzontu czasowego modelu (10 lat). Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji bez RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 77) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 78). Wykazano, że niezależnie od horyzontu czasowego, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 77. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz D (wariant bez RSS, model 2).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	4,651	4,646	4,645	4,636
QALY	1,139	1,121	1,120	1,093
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	2 523,42
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████	2 260,19
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	4 887,95

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – uzyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 78. Wyniki inkrementalne – Scenariusz D (wariant bez RSS, model 2).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,005	0,006	0,015
QALY	0,017	0,019	0,046
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.2.5 Scenariusz E

4.2.5.1 Wariant z RSS

Scenariusz E analizy wrażliwości zakłada przyjęcie alternatywnego zestawu prawdopodobieństw nieskuteczności terapii. Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji z RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 79) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 80). Wykazano, że niezależnie od przyjętych parametrów klinicznych, wnioski z analizy są jednakoowe.

Tab. 79. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz E (wariant z RSS, model 2).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,891	2,888	2,888	2,882
QALY	1,025	1,001	1,000	0,970
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	2 390,23
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████	2 015,13
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	4 466,19

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
--	-------------	-----------	------------	-----

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – zyskanie lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 80. Wyniki inkrementalne – Scenariusz E (wariant z RSS, model 2).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,003	0,004	0,010
QALY	0,024	0,025	0,055
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – zyskane lata życia; LYG – zyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.2.5.2 Wariant bez RSS

Scenariusz E analizy wrażliwości zakłada przyjęcie alternatywnego zestawu prawdopodobieństw nieskuteczności terapii. Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji bez RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 81) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 82). Wykazano, że niezależnie od przyjętych parametrów klinicznych, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 81. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz E (wariant bez RSS, model 2).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,891	2,888	2,888	0,010
QALY	1,025	1,001	1,000	0,055
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	2 390,23

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
perspektywa pacjenta [PLN]	██████	██████	██████	2 015,13
perspektywa wspólna [PLN]	██████	██████	██████	4 466,19

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – zyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 82. Wyniki inkrementalne – Scenariusz E (wariant bez RSS, model 2).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,003	0,004	0,010
QALY	0,024	0,025	0,055
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	██████	██████	██████
perspektywa pacjenta [PLN]	██████	██████	██████
perspektywa wspólna [PLN]	██████	██████	██████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	██████	██████	██████
perspektywa pacjenta [PLN]	██████	██████	██████
perspektywa wspólna [PLN]	██████	██████	██████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	██████	██████	██████
perspektywa pacjenta [PLN]	██████	██████	██████
perspektywa wspólna [PLN]	██████	██████	██████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności; LYG – zyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.2.6 Scenariusz F

4.2.6.1 Wariant z RSS

Scenariusz F analizy wrażliwości zakłada przyjęcie alternatywnego zestawu prawdopodobieństw nieskuteczności terapii. Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji z RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 83) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 84). Wykazano, że niezależnie od przyjętych parametrów klinicznych, wnioski z analizy są jednokowe.

Tab. 83. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz F (wariant z RSS, model 2).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,887	2,885	2,884	2,882

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
QALY	0,993	0,986	0,981	0,970
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]				2 390,23
perspektywa pacjenta [PLN]				2 015,13
perspektywa wspólna [PLN]				4 466,19

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – uzyskane lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 84. Wyniki inkrementalne – Scenariusz F (wariant z RSS, model 2).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,001	0,002	0,005
QALY	0,007	0,011	0,023
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]			
perspektywa pacjenta [PLN]			
perspektywa wspólna [PLN]			
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]			
perspektywa pacjenta [PLN]			
perspektywa wspólna [PLN]			
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]			
perspektywa pacjenta [PLN]			
perspektywa wspólna [PLN]			

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta; ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności; LYG – uzyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

4.2.6.2 Wariant bez RSS

Scenariusz F analizy wrażliwości zakłada przyjęcie alternatywnego zestawu prawdopodobieństw nieskuteczności terapii. Poniżej zestawiono wyniki tego scenariusza (w wersji bez RSS) – efekty zdrowotne oraz koszty (por. Tab. 85) oraz wyniki inkrementalne (por. Tab. 86). Wykazano, że niezależnie od przyjętych parametrów klinicznych, wnioski z analizy są jednakowe.

Tab. 85. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz F (wariant bez RSS, model 2).

	ketokonazol	metyrapon	pasyreotyd	BSC
EFEKTY ZDROWOTNE				
LYG	2,887	2,885	2,884	2,882
QALY	0,993	0,986	0,981	0,970
KOSZTY				
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████	2 390,23
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████	2 015,13
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████	4 466,19

BSC – najlepsza terapia wspomagająca; LYG – zyskanie lata życia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość;

Tab. 86. Wyniki inkrementalne – Scenariusz F (wariant bez RSS; model 2).

	ketokonazol vs. metyrapon	ketokonazol vs. pasyreotyd	ketokonazol vs. BSC
EFEKTY ZDROWOTNE			
LYG	0,001	0,002	0,005
QALY	0,007	0,011	0,023
KOSZTY			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
ICUR			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████
CENY PROGOWE			
perspektywa NFZ [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa pacjenta [PLN]	████████	████████	████████
perspektywa wspólna [PLN]	████████	████████	████████

n.d. – niemożliwe było ustalenie ceny progowej z perspektywy pacjenta, ponieważ niezależnie od ceny dopłata pacjenta jest stała.

BSC – terapia wspomagająca; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG – zyskane lata życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

5 Ograniczenia

W niniejszej analizie zaprojektowano dwa modele, obejmujące pięć dość różnych podgrup pacjentów ze wskazaniem określonym wnioskiem. Jedna subpopulacja – pacjentów czekających na efekty radioterapii została wyróżniona i przeprowadzono dla niej osobne modelowanie. Populacja ta, w odróżnieniu od innych nie przechodzi operacji, aby uzyskać stan „choroby kontrolowanej, brak leczenia”. W podstawowym zaś modelu uwzględniono pozostałe podgrupy pacjentów: pacjentów przed zabiegiem w celu całkowitego wyleczenia ZC (pacjenci po wcześniejszym nieudanym zabiegu lub pacjenci przed pierwszym zabiegiem) oraz pacjentów, u których operacja nie może zostać zastosowana (niekwalifikujących się do zabiegu lub preferujących leczenie farmakologiczne). Wydaje się zatem, że dwie podgrupy, które modelowano łącznie (w modelu 1) różnią się dość znacząco. W rzeczywistości, część z całej objętej modelem 1 populacji, nie będzie w ogóle przechodziła zabiegu – w modelu nie uwzględniono tego faktu. Należy jednak zaznaczyć, że jest to podejście konserwatywne, przynajmniej w porównaniu z terapią wspomagającą oraz metyraponem – ketokonazol jest droższym lekiem, zatem dłuższe jego stosowanie będzie skutkowało zwiększoną różnicą kosztów na niekorzyść ketokonazolu. W przypadku z kolei porównania z pasyreotydem, wydaje się, że koszty ponoszone na leczenie w tej linii, są na tyle wysokie, że nieuwzględnienie tego faktu, nie powinno wpłynąć na ostateczne wnioski analizy.

Kolejnym ograniczeniem jest uwzględnienie średniego odsetka pacjentów kierowanych do zabiegu w całym horyzoncie analizy. W przypadku tej grupy, część pacjentów w rzeczywistości będzie przyjmowała terapię farmakologiczną jedynie przez 2-3 miesiące przed zabiegiem (pacjenci, u których leczenie farmakologiczne jest stosowane w celu normalizacji poziomu kortyzolu przed operacją), u części pacjentów będzie to okres dłuższy, jednak również raczej nie osiąga 3 lat (horyzont analizy). W analizie starano się uwzględnić odsetek pacjentów, którzy są kierowani do zabiegu, oceniany w całkowitej populacji określonej wskazaniem, aby otrzymać uśrednione prawdopodobieństwo skierowania na operację w całej populacji objętej modelowaniem. W ten sposób został również uwzględniony fakt, że niektórzy pacjenci są leczeni dożywotnio (w ogóle nie przechodzą operacji).

Dodatkowo, w modelu 1, stan zdrowia „choroba kontrolowana, brak leczenia” jest bliski stanu absorbującego, ponieważ pacjenci, przechodzący do tego stanu pozostają w nim do zgonu. W rzeczywistości u chorych, u których przeprowadzono zabieg w celu leczenia ZC, może nastąpić remisja lub nawrót choroby. Należy jednak zaznaczyć, że parametryzacja tego stanu zdrowia nie ma bezpośredniego wpływu na wyniki – w każdym ramieniu modelu jednakowy odsetek przechodzi do tego stanu zdrowia.

W modelu 1 nie uwzględniono również faktu, że pacjenci po obustronnej adrenalectomii doświadczają negatywnych skutków zabiegu, co wpływać może zarówno na koszty jak i wyniki zdrowotne. W modelu 1 pacjenci kierowani na zabieg w obu stanach „choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne” oraz „choroba niekontrolowana, opieka wspomagająca” mają jednakowe prawdopodobieństwo zabiegu, co oznacza, że przyjęcie uśrednionego, uproszczonego stanu zdrowia „choroba kontrolowana, brak leczenia” nie wpływa bezpośrednio na wyniki. Ostateczne wyniki są wypadową różnic w skuteczności poszczególnych terapii

oraz w kosztach ich stosowania – okoliczności te łączą się z przechodzeniem pomiędzy stanami „choroba kontrolowana, leczenie farmakologiczne” oraz „choroba niekontrolowana, terapia wspomagająca” oraz z kosztami tych stanów zdrowia.

Ograniczeniem, dotyczącym obu modeli oraz wszystkich uwzględnionych w nich stanów zdrowia jest brak randomizowanych badań kontrolowanych dla ocenianych terapii w ZC, przez co konieczne było wykorzystanie wyników z przeprowadzonych badań obserwacyjnych, co wiąże się z dość dużą niepewnością. Należy jednak zaznaczyć, że wszędzie, gdzie było to uzasadnione i możliwe korzystano z uśrednionych danych pochodzących z wszystkich odnalezionych dowodów naukowych. Modele uproszczono jak najbardziej, aby uniknąć mnożenia niepewności poprzez stosowanie kolejnych parametrów obarczonych ryzykiem błędu. Dodatkowo, przyjęte założenia dotyczące parametryzacji modeli testowano w analizie wrażliwości.

Kolejnym ograniczeniem dotyczącym obu modeli jest fakt, że określenie „choroba kontrolowana” odnosi się do pacjentów, u których uzyskano normalizację stężenia kortyzolu. Pacjenci, u których nastąpiła jedynie częściowa kontrola (obniżenie stężenia kortyzolu, ale nie jego normalizacja), przechodzili do stanu „choroba niekontrolowana”. Jest to ograniczenie dotyczące obu modeli. Wynika z faktu, że pewne objawy zespołu Cushinga mogą być kontrolowane, lub nawet ustępują, jeśli stężenie wolnego kortyzolu w moczu jest wciąż podwyższone [Estrada 1997].

W modelu 2 koszty i efekty zdrowotne były oceniane do czasu przejścia do stanu remisji, będącej skutkiem radioterapii, którą zastosowano u wszystkich pacjentów przed wejściem do modelu. Pacjenci, którzy przeszli do stanu „choroba kontrolowana, brak leczenia” nie podlegają dalszemu modelowaniu. Takie podejście wybrano, aby wyniki były rezultatem założeń dotyczących terapii farmakologicznej/opieki wspomagającej, nie skuteczności radioterapii.

Z powodu braku danych o użyteczności dla polskich pacjentów, w modelu zdecydowano się wykorzystać jedyne publikowane wyniki badania, które obejmowało wszystkie stany zdrowia zdefiniowane w modelach. Dodatkowo, konieczne było mapowanie wyników jakości życia ocenionej w badaniu na wartości użyteczności SF-3D. Wydaje się jednak, że wybrano badanie jak najbardziej dopasowane do ocenianych stanów zdrowia, natomiast badań oceniających użyteczność nie odnaleziono, dlatego wydaje się, że możliwie jak najlepiej dokonano parametryzacji użyteczności w modelach. Dodatkowo wartości użyteczności testowano w analizie wrażliwości.

6 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Ketoconazole HRA® (ketokonazol) finansowaniem w ramach refundacji aptecznej w leczeniu pacjentów powyżej 12 r.ż. z endogennym zespołem Cushinga.

Ponieważ wnioski o refundację metyraponu i pasyreotydu są w toku, wydaje się, że w momencie objęcia ketokonazolu refundacją, dostępne mogą być już powyższe terapie w leczeniu zespołu Cushinga (choroby Cushinga w przypadku pasyreotydu). Na obecną jednak chwilę w ramach leczenia zespołu Cushinga stosowany jest preparat Ketoconazole Hasco® w ramach refundacji leczenia we wskazaniach pozarejestacyjnych (Ketoconazole Hasco® zarejestrowany jest w terapii przeciwgrzybiczej). Lek ten, pismem EMA z 2013 [EMA 2013] powinien zostać wycofany ze stosowania, ze względu na niekorzystny stosunek efektów zdrowotnych do działań niepożądanych w stosowaniu w leczeniu przeciwgrzybiczym. W analizach przyjęto, że wycofanie nastąpi najpóźniej w momencie objęcia refundacją kolejnego leku w leczeniu choroby Cushinga. Obecnie brak jest innych refundowanych terapii w leczeniu wskazania objętego wnioskiem. Alternatywą jest jedynie stosowanie terapii wspomagającej.

Wydaje się zatem, że najwłaściwszym komparatorem dla preparatu Ketoconazole HRA® jest najlepsza opieka wspomagająca, gdyż obecnie substancje: pasyreotydy oraz metyrapon nie są refundowane, natomiast preparat Ketoconazole Hasco® nie powinien być stosowany.

Ze względu na wyniki analizy klinicznej które nie wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (niemożliwe było przeprowadzenie analizy statystycznej) oraz w zgodzie z wytycznymi AOTMiT, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W analizie uwzględniono efekty zdrowotne poszczególnych ramion oraz stanów zdrowia, ich koszty oraz wartości użyteczności.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta – należy jednak zaznaczyć, że koszty ponoszone przez pacjenta są głównie kosztami ponoszonymi na leczenie powikłań. Koszty związane z zakupem leków prawie nie występują (założono, że ketokonazol jest finansowany w ramach odpłatności ryczałtowej, zatem pacjent dopłaca jedynie 3,20 PLN do każdego opakowania).

W analizie kosztów-użyteczności, w modelu 1, ICUR z perspektywy NFZ oszacowano na ok. ██████████ w porównaniu do terapii wspomagającej oraz na ok. ██████████ w porównaniu do terapii metyraponem (w wariancie z RSS). W przypadku porównania z pasyreotydem wyniki wskazują, że ketokonazol jest terapią dominującą. W modelu 2, ICUR z perspektywy NFZ oszacowano na ok. ██████████ w porównaniu do terapii wspomagającej oraz na ok. ██████████ w porównaniu do terapii metyraponem. W przypadku porównania z pasyreotydem również wyniki modelu 2 wskazują na dominację ketokonazolu.

7 Wnioski końcowe

Wyniki analizy wskazują na koszty inkrementalne wyższe od progu opłacalności w przypadku porównania z terapią wspomagającą oraz metyraponem (zarówno w modelu 1, jak i w modelu 2) niezależnie od uwzględnienia RSS lub nie. W porównaniu do terapii pasyreotydem, wyniki wskazują na dominację ketokonazolu, co wynika z wyższej ceny za DDD pasyreotydu. Wnioski z analizy zostały dodatkowo potwierdzone w analizie wrażliwości.

Interpretując wyniki należy również brać pod uwagę dyskusję prowadzoną w Polsce o ostępie do technologii o udowodnionej skuteczności w leczeniu chorób sierocych. Koszt tych technologii jest często wyższy, przez co często wynik ICUR jest powyżej progu opłacalności kosztowej. Leki takie konkurują zatem na tych samych zasadach z lekami stosowanymi przy częstszych schorzeniach, przez co często pacjentowi uniemożliwia się dostęp do jedynej możliwej terapii.

Niezależnie od wyników analizy objęcie ketokonazolu jest uzasadnione ze względu na obecną sytuację pacjentów z zespołem Cushinga – może zdarzyć się, że żadna terapia w leczeniu ZC nie będzie refundowana w Polsce. Ponieważ ZC jest chorobą rzadką, to ze względów społecznych uzasadnione jest zaakceptowanie wyższych wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności.

8 Aneks 1. Współczynniki inflacji

Poniżej zestawiono współczynniki inflacji od 2001 r. na podstawie danych GUS [Roczne wskaźniki cen towarów i usług] (por. Tab. 87).

Tab. 87. Współczynniki inflacji w kolejnych latach od 2001 r. na podstawie danych GUS.

rok	wskaźnik cen przy podstawie rok poprzedni = 100%
2001	100,0%
2002	101,9%
2003	100,8%
2004	103,5%
2005	102,1%
2006	101,0%
2007	102,5%
2008	104,2%
2009	103,5%
2010	102,6%
2011	104,3%
2012	103,7%
2013	109,0%
2014	100,0%
2015	99,1%
2016	99,4%

9 Aneks 2. Preparaty refundowane w terapii osteoporozy

Tab. 88. Preparaty refundowane w terapii osteoporozy, na podstawie Obwieszczenia MZ.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	DDD [mg/j.m.]	DDD w opak.	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Dopłata NFZ [PLN]	Dopłata pacjenta [PLN]
Acidum alendronicum	Alendran 70, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909990072156	10	28	8,64	9,07	12,21	11,94	8,36	3,85
Acidum alendronicum	Alendrogen, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909990623112	10	28	6,63	6,96	10,10	10,10	7,07	3,03
Acidum alendronicum	Alendronat Bluefish, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909990737673	10	28	5,51	5,79	8,93	8,93	6,25	2,68
Acidum alendronicum	Alendronate Arrow, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909990693726	10	28	7,56	7,94	11,08	11,08	7,76	3,32
Acidum alendronicum	Alendronic Acid Gen-optim, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909990675302	10	28	6,59	6,92	10,06	10,06	7,04	3,02
Acidum alendronicum	Ostemax 70 comfort, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909991081713	10	28	8,47	8,89	12,03	11,94	8,36	3,67
Acidum alendronicum	Ostenil 70, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909991087418	10	28	8,64	9,07	12,21	11,94	8,36	3,85

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	DDD [mg/j.m.]	DDD w opak.	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Dopłata NFZ [PLN]	Dopłata pacjenta [PLN]
Acidum alendronicum	Ostenil 70, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909991087425	10	42	12,96	13,61	17,75	17,75	12,42	5,33
Acidum alendronicum	Ostolek, tabl. powl.; 70 mg, kod EAN: 5909991032517	10	28	8,38	8,80	11,94	11,94	8,36	3,58
Calcitoninum	Calcitonin 100 Jelfa, płyn do wstrzykiwań, 100 j.m./ml, kod EAN: 5909990808410	100	5	29,16	30,62	37,71	37,71	26,4	11,31
Risedronatum natrium	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, kod EAN: 5909990082629	5	84	43,20	45,36	51,82	35,82	25,07	26,75
Risedronatum natrium	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, kod EAN: 5909990082599	5	28	14,68	15,41	18,55	11,94	8,36	10,19

Tab. 89. Szacowanie średniego kosztu dziennego terapii osteoporozy.

Nazwa, postać, dawka	koszt NFZ za DDD [PLN] wg DGL	koszt pacjenta za DDD [PLN] wg Obwieszczenia	udziały w całkowitej sprzedaży DDD
Alendran 70, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909990072156	0,240	0,138	1,51%
Alendrogen, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909990623112	0,239	0,108	9,21%
Alendronat Bluefish, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909990737673	0,210	0,096	0,33%
Alendronate Arrow, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909990693726	0,240	0,119	4,18%
Alendronic Acid Genoptim, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909990675302	0,239	0,108	0,83%
Ostemax 70 comfort, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909991081713	0,243	0,131	13,23%
Ostenil 70, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909991087418	0,241	0,138	22,78%
Ostenil 70, tabl., 70 mg, kod EAN: 5909991087425	0,240	0,127	12,52%
Ostolek, tabl. powl., 70 mg, kod EAN: 5909991032517	0,241	0,128	14,82%
Calcitonin 100 Jelfa, płyn do wstrzykiwań, 100 j.m./ml, kod EAN: 5909990808410	3,961	2,262	0,14%
Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, kod EAN: 5909990082629	0,241	0,318	10,95%
Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, kod EAN: 5909990082599	0,242	0,364	9,49%
Średni koszt DDD terapii ważony odsetkiem poszczególnych terapii w rynku [PLN]	0,256	0,174	

10 Aneks 3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących ketokonazolu w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Przeglądem objęto bazy PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library. Strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz przedstawiono odpowiednio w Tab. 91, Tab. 92 i Tab. 93.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna, tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICUR lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii,
- dostępna w postaci pełnego tekstu lub abstraktu konferencyjnego,
- dotycząca ketokonazolu,
- u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat z endogennym zespołem Cushinga,
- publikacja w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwóch badaczy (E.R., I.L.). W toku przeszukiwania baz danych oceniono wstępnie 28 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po poddaniu abstraktów szczegółowej analizie, zakwalifikowano jeden artykuł do analizy w oparciu o pełny tekst. Odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny, który scharakteryzowano poniżej. Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 1. Wykaz prac włączonych do niniejszego przeglądu analiz ekonomicznych przedstawiono w Tab. 90.

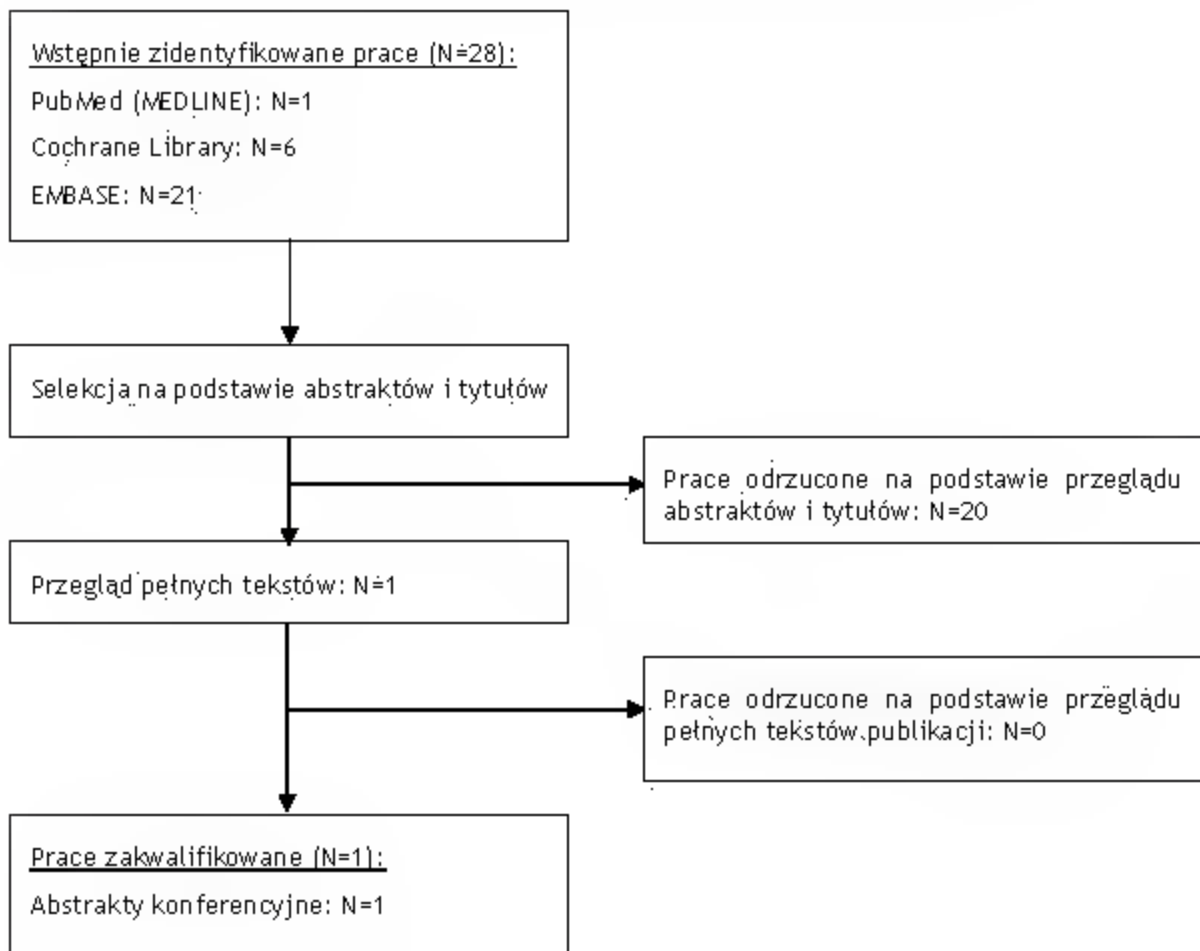
Charakterystyka odnalezionych abstraktów konferencyjnych

Abstrakt konferencyjny Björstad 2016 dotyczy analizy kosztów-użyteczności ketokonazolu w porównaniu z metyraponem w leczeniu zespołu Cushinga w Szwecji. Analizę prowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa ze stanami opisującymi postępowanie i kontrolę u pacjentów z pierwotną chorobą Cushinga (podgrupa pacjentów z zespołem Cushinga). Kontrola choroby mierzona była poziomem kortyzolu w moczu. Analiza podstawowa przeprowadzona została w trzyletnim horyzoncie, z perspektywy społecznej oraz płatnika publicznego.

Wyniki analizy wskazują na dominację ketokonazolu w porównaniu do metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga w Szwecji, zarówno z perspektywy społecznej, jak i płatnika publicznego. Stosowanie ketokonazolu związane było z oszczędnościami (ok. 190 EUR) oraz przyrostem QALY (0,001 QALY). Wartości te są na tyle niskie, że uzasadnione wydaje się przyjęcie przez autorów analizy Björstad 2016 podobnych kosztów i równej skuteczności porównywanych terapii. Wyniki zostały utrzymane również w jednokierunkowych analizach wrażliwości.

Na podstawie wyników powyższej analizy ketokonazol uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną w Szwecji, dzięki czemu lekarze mają możliwość indywidualnego dostosowania leczenia do każdego pacjenta.

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



Tab. 90. Wykaz prac włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Björstad 2016	Björstad Å, Schmid R, Roser B. The cost-effectiveness of ketoconazole versus metyrapone for the treatment of cushing's syndrome in a Swedish setting. Value in Health (2016) 19:7 (A672-A673).

Tab. 91. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (Medline) – data ostatniego przeszukania: 28.11.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Cushing syndrome [MeSH]	11 776
#2	Pituitary ACTH Hypersecretion [MeSH]	1151
#3	pituitary ACTH Hypersecretion	1460
#4	pituitary dependant dypercortisolism	41
#5	inappropriate ACTH secretion syndrome	1546
#6	inappropriate adrenocorticotropic hormone secretion	1565
#7	cushing disease	6059
#8	cushing syndrom	5
#9	cushing's syndrome	14 434
#10	cushings syndrome	12 569
#11	hypercortisolism	22 833
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	25 783
#13	ketoconazole [MeSH]	5350
#14	ketoconazole	8638
#15	#13 OR #14	8638
#16	#12 AND #15	341
#17	Models, Economic [Mesh]	12 823
#18	economic analysis	235 022
#19	economic	818 004
#20	cost	734 606
#21	pharmacoeconomic	18 369
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1 025 630
#23	#16 AND #22	1

Tab. 92. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 28.11.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Cushing Syndrome] explode all trees	88
#2	MeSH descriptor: [Pituitary ACTH Hypersecretion] explode all trees	18
#3	pituitary ACTH Hypersecretion	31
#4	pituitary dependant dypercortisolizm	0
#5	inappropriate ACTH secretion syndrome	0
#6	inappropriate adrenocorticotrophic hormone secretion	2
#7	cushing disease	311
#8	cushing syndrom	15
#9	cushing's syndrome	203
#10	cushings syndrome	9
#11	hypercortisolism	120
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	454
#13	MeSH descriptor: [Ketoconazole] explode all trees	485
#14	Ketoconazole	1015
#15	#13 OR #14	1015
#16	#12 AND #15	31
#17	MeSH descriptor: [Models; Economic] explode all trees	2029
#18	economic analysis	25 078
#19	economic	30 801
#20	cost	64 985
#21	pharmacoeconomic	773
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	71 560
#23	#16 AND #22	6
	#23 in Cochrane Reviews	6

Tab. 93. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 28.11.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'cushing syndrome'/exp	13 972
#2	'pituitary acth hypersecretion'/exp	7211
#3	pituitary ACTH Hypersecretion	17
#4	pituitary dependant dypercortisoliizm	0
#5	inappropriate ACTH secretion syndrome	0
#6	inappropriate adrenocorticotrophic hormone secretion	0
#7	cushing disease	7611
#8	cushing syndrom	188
#9	cushings syndrome	77
#10	hypercortisolism	4948
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	23 039
#12	'ketoconazole'/exp	27 218
#13	ketoconazole	28 077
#14	#12 OR #13	28 077
#15	#11 AND #14	1216
#16	'economic model'/exp	955
#17	'economic model'	3039
#18	'economic analysis'	6373
#19	economic	344 679
#20	cost.	728 789
#21	pharmacoeconomic	5213
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	976 465
#23	#15 AND #21	21

11 Aneks 4. Przegląd wartości użyteczności

11.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę Medline (PubMed) i Cochrane. Przeszukanie przeprowadzono 29.12.2017 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 94 i Tab. 95.

Do przeglądu włączano analizy ekonomiczne, przeprowadzone w populacji pacjentów z zespołem Cushinga, w których odnaleziono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie. Stan zdrowia „remisja” nie został uwzględniony ze względu na to, że uwzględnienie tych użyteczności skutkowałoby dużym wpływem skuteczności radioterapii na ostateczne wyniki analizy. W niniejszej analizie próbowano jak najdokładniej oddać różnice wynikające ze stosowanych farmakoterapii, nie z odsetków pacjentów osiągających remisję.

Tab. 94. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 29.11.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Cushing syndrome [MeSH]	11783
#2	Pituitary ACTH Hypersecretion [MeSH]	1156
#3	pituitary ACTH Hypersecretion	1465
#4	pituitary dependant dypercortisolism	41
#5	inappropriate ACTH secretion syndrome	1551
#6	inappropriate adrenocorticotrophic hormone secretion	1570
#7	cushing disease	6063
#8	cushing syndrom	5
#9	cushing's syndrome	14439
#10	cushings syndrome	12575
#11	hypercortisolism	22841
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	25792
#13	utilit*	167351
#14	qualit*	1186512
#15	HRQOL	314046
#16	eq-5d	5507
#17	eq5d	391
#18	eq 5d	5536
#19	sf-36	17278
#20	sf 36	18851
#21	valuation	5155

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#22	standard gamble	1300
#23	time trade-off	4147
#24	hui?	16284
#25	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1360964
#26	#12 AND #25	569

Tab. 95. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 29.11.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Cushing Syndrome] explode all trees	88
#2	MeSH descriptor: [Pituitary ACTH Hypersecretion] explode all trees	18
#3	pituitary ACTH Hypersecretion	31
#4	pituitary dependant dypercortisolism	0
#5	inappropriate ACTH secretion syndrome	0
#6	inappropriate adrenocorticotrophic hormone secretion	2
#7	cushing disease	311
#8	cushing syndrom	5
#9	cushing's syndrome	203
#10	cushings syndrome	9
#11	hypercortisolism	120
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	454
#13	utilit*	15569
#14	qualit*	138479
#15	HRQOL	3114
#16	eq-5d	3123
#17	eq5d	325
#18	eq 5d	3134
#19	sf-36	6511
#20	sf 36	7354
#21	valuation	664
#22	standard gamble	566
#23	time trade-off	775
#24	hui?	944
#25	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	148439
#26	#12 AND #25	141
	#26 in Cochrane Reviews	105
	#26 in Other Reviews	5

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
	#26 in Trials	27
	#26 in Method Studies	0
	#26 in Technology Assessments	0
	#26 in Economic Evaluations	1
	#26 in Cochrane Groups	3

Włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- rodzaj badania: badanie pierwotne, przegląd systematyczny (przeglądy musiały mieć przynajmniej wymienione przeszukiwane bazy) lub analiza ekonomiczna,
- typ publikacji: pełnotekstowe publikacje (wykluczono doniesienia konferencyjne, listy, komentarze i protokoły badań),
- dotycząca wartości użyteczności lub jakości życia dla poniższych stanów zdrowia w zespole Cushinga:
 - o choroby kontrolowanej oraz
 - o choroby niekontrolowanej.
- publikacja w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

Zdecydowano się włączyć jedynie publikacje, w których raportowano oba powyższe stany zdrowia – przyjęcie parametryzacji użyteczności dla tych stanów zdrowia. Na podstawie dwóch różnych publikacji mogłoby wprowadzić zbyt dużą niepewność oszacowań. Dodatkowo, wyszukiwano wartości użyteczności/jakości życia dla stanu choroba kontrolowana w rozbiu na przyjmowanie terapii lub nieprzyjmowanie terapii oraz na wartości przedoperacyjne/pooperacyjne.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,
- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

oraz inne istotne elementy.

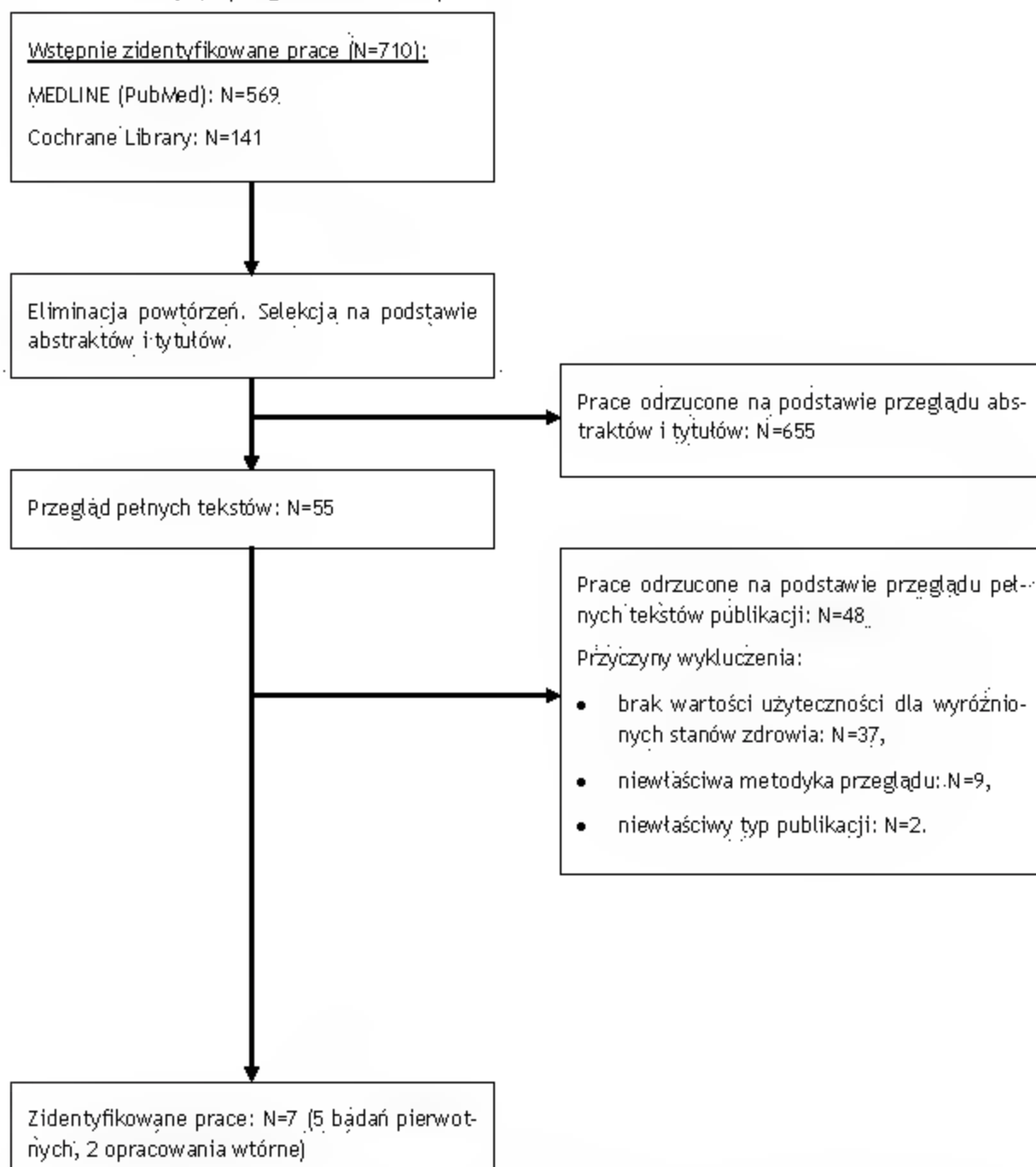
Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

11.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 710 artykułów, pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 55 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 48 zostało wykluczonych z analizy. Pozostałe 7 prac włączono do przeglądu. Wśród badań włączonych do opracowania było 5 badań pierwotnych oraz 2 opracowania wtórne. Listę publikacji włączonych

dó przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 96. i Tab. 97.). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 2).

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram QUOROM).



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 96) oraz wykluczonych (por. Tab. 97) z przeglądu użyteczności.

Tab. 96. Wykaz prac włączonych w przeglądzie użyteczności.

Nr.	Oznaczenie	Publikacja
OPRACOWANIA WTORNE		
1.	Feelders 2012	Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2012;167(3):311-26.
2.	Webb 2017	Webb SM, Ware JE, Forsythe A, Yang M, Badia X, Nelson LM, Signorovitch JE, McLeod L, Maldonado M, Zgliczynski W, de Block C, Portocarrero-Ortiz L, Gadelha M. Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing's disease. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2014;171(1):89-98.
BADANIA PIERWOTNE		
3.	Milian-2015	Milian M, Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Kleist B, Führer-Sakel D, Honegger J, Buchfelder M, Psaras T. Validation of the Tuebingen CD-25 Inventory as a Measure of Postoperative Health-Related Quality of Life in Patients Treated for Cushing's Disease. <i>Neuroendocrinology.</i> 2015;102(1-2):60-7.
4.	Pikkarainen 1999	Pikkarainen L, Sane T, Reunanen A. The survival and well-being of patients treated for Cushing's syndrome. <i>J Intern Med.</i> 1999;245(5):463-8.
5.	Roset 2013	Roset M, Badia X, Forsythe A, Webb SM. Mapping CushingQoL scores onto SF-6D utility values in patients with Cushing's syndrome. <i>Patient.</i> 2013;6(2):103-11.
6.	Santos 2012	Santos A, Resmini E, Martínez-Momblán MA, Crespo I, Valassi E, Roset M, Badia X, Webb SM. Psychometric performance of the CushingQoL questionnaire in conditions of real clinical practice. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2012;167(3):337-42.
7.	Webb 2014	Webb SM, Crespo I, Santos A, Resmini E, Aulinas A, Valassi E. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Quality of life tools for the management of pituitary disease. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2017;177(1):R13-R26.

Tab. 97. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr.	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Alcalar N, Ozkan S, Kadioglu P, Celik O, Cagatay P, Kucukyuruk B, Gazioglu N. Evaluation of depression, quality of life and body image in patients with Cushing's disease. <i>Pituitary.</i> 2013;16(3):333-40.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
2.	Andela CD, Scharloo M, Ramondt S, Tiemensma J, Husson O, Llahana S, Pereira AM, Kaptein AA, Kamminga NG, Biermasz NR. The development and validation of the Leiden Bother and Needs Questionnaire for patients with pituitary disease: the LBNQ-Pituitary. <i>Pituitary.</i> 2016;19(3):293-302.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
3.	Badia X, Roset M, Valassi E, Franz H, Forsythe A, Webb SM. Mapping CushingQoL scores to EQ-5D utility values using data from the European Registry on Cushing's syndrome (ERCUSYN). <i>Qual Life Res.</i> 2013;22(10):2941-50.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
4.	Badia X, Valassi E, Roset M, Webb SM. Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt? <i>Pituitary.</i> 2014 Apr;17(2):187-95.	Przegląd: Brak informacji o przeszukiwanych bazach.
5.	Barahona MJ, Resmini E, Sucunza N, Webb SM. Diagnosis of cure in Cushing's syndrome: lessons from long-term follow-up. <i>Front Horm Res.</i> 2010;38:152-7.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
6.	Carlucciò A, Sundaram NK, Chablani S, Amrock LG, Lambert JK, Post KD, Geer EB. Predictors of quality of life in 102 patients with treated Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82(3):404-11.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
7.	Colao A, Cozzolino A, Pivonello R. Quality of life in patients with Cushing's disease: a modern approach. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76(6):776-7.	Typ publikacji – komentarz.
8.	Crespo I, Valassi E, Santos A, Webb SM. Health-related quality of life in pituitary diseases. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015;44(1):161-70.	Przegląd. Brak informacji o przeszukiwanych bazach.
9.	De Bucy C, Guignat L, Niati T, Bertherat J, Coste J. Health-related quality of life of patients with hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulations: a cohort study. Eur J Endocrinol. 2017 Jul;177:1-8.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
10.	Dimopoulou C, Geraedts V, Stalla GK, Sievers C. Neuropsychiatric and cardiometabolic comorbidities in patients with previously diagnosed Cushing's disease: a longitudinal observational study. BMJ Open. 2015;5(3):e006134.	Typ publikacji – prognoza badania.
11.	Feldt-Rasmussen U, Abs R, Bengtsson BA, Bennmarker H, Bramnert M, Hernberg-Ståhl E, Monson JP, Westberg B, Wilton P, Wüster C; KIMS International Study Board of KIMS Study Group. Growth hormone deficiency and replacement in hypopituitary patients previously treated for acromegaly or Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2002;146(1):67-74.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
12.	Heald AH, Ghosh S, Bray S, Gibson C, Anderson SG, Buckler H, Fowler HL. Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;61(4):458-65.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
13.	Höybye C, Ragnarsson O, Jönsson PJ, Koltowska-Häggström M, Trainer P, Feldt-Rasmussen U, Biller BM. Clinical features of GH deficiency and effects of 3 years of GH replacement in adults with controlled Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2010;162(4):677-84.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
14.	Huan C, Qu Y, Ren Z. Gender differences in presentation and outcome of patients with Cushing's disease in Han Chinese. Biomed Mater Eng. 2014;24(6):3439-46.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
15.	Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML. Quality of life in patients with a pituitary adenoma. Pituitary. 2003;6(2):81-7.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
16.	Katznelson L, Loriaux DL, Feldman D, Braunstein GD, Schteingart DE, Gross C. Global clinical response in Cushing's syndrome patients treated with mifepristone. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80(4):562-9.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
17.	Keil MF, Merke DP, Gandhi R, Wiggs EA, Obunse K, Stratakis CA. Quality of life in children and adolescents 1-year after cure of Cushing syndrome: a prospective study. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71(3):326-33.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
18.	Leistner SM, Klotsch J, Dimopoulou C, Athanasoulia AP, Roemmler-Zehrer J, Pieper L, Schopohl J, Wittchen HU, Stalla GK, Fulda S, Sievers C. Reduced sleep quality and depression associate with decreased quality of life in patients with pituitary adenomas. Eur J Endocrinol. 2015;172(6):733-43.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
19.	Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(1):117-23.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
20.	Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK. Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(2):447-53.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
21.	McKeage K. Pasireotide: a review of its use in Cushing's disease. Drugs. 2013;73(6):563-74.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
22.	Milian M, Honegger J, Teufel P, Wolf A, Psaras T. Tuebingen CD-25 is a sensitive tool to investigate health-related quality of life in Cushing's disease patients in the course of the disease. Neuroendocrinology. 2013;98(3):188-99.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
23.	Milian M, Teufel P, Honegger J, Gallwitz B, Schnauder G, Psaras T. The development of the Tuebingen Cushing's disease quality of life inventory (Tuebingen CD-25). Part II: normative data from 1784 healthy people. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76(6):861-7.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
24.	Milian M, Teufel P, Honegger J, Gallwitz B, Schnauder G, Psaras T. The development of the Tuebingen Cushing's disease quality of life inventory (Tuebingen CD-25). Part I: construction and psychometric properties. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76(6):851-60.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
25.	Nader S, Burkhardt T, Vettorazzi E, Milian M, Aberle J, Petersenn S, Flitsch J. Health-related Quality of Life in Patients After Treatment of Cushing's Disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2016;124(3):187-91.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
26.	Nelson LM(1), Forsythe A, McLeod L, Pulgar S, Maldonado M, Coles T, Zhang Y, Webb SM, Badia X. Psychometric evaluation of the Cushing's Quality-of-Life questionnaire. Patient. 2013;6(2):113-24.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
27.	Papoian V, Billek BM, Webb SM, Campbell KK, Hodin RA, Phitayakorn R. Patients' perception on clinical outcome and quality of life after a diagnosis of Cushing's syndrome. Endocr Pract. 2016;22(1):51-67.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
28.	Psaras T, Milian M, Hattermann V, Will BE, Tatabiba M, Honegger J. Predictive factors for neurocognitive function and Quality of Life after surgical treatment for Cushing's disease and acromegaly. J Endocrinol Invest. 2011;34(7):e168-77.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
29.	Ragnarsson O, Johannsson G. Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission. Eur J Endocrinol. 2013;169(5):R139-52.	Przegląd. Brak informacji o przeszukiwanych bazach.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
30.	Ritvonen E, Karppinen A, Sintonen H, Vehkavaara S, Kivipelto L, Roine RP, Niemelä M, Schalin-Jääntti C. Normal long-term health-related quality of life can be achieved in patients with functional pituitary adenomas having surgery as primary treatment. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2015;82(3):412-21.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
31.	Samson SL. Long-term medical treatment of Cushing's disease with pasireotide: a review of current evidence and clinical experience. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> . 2014;122(8):445-50.	Przegląd. Brak informacji o przeszukiwanych bazach.
32.	Santos A, Crespo I, Aulinas A, Resmini E, Valassi E, Webb SM. Quality of life in Cushing's syndrome. <i>Pituitary</i> . 2015;18(2):195-200.	Przegląd. Brak informacji o przeszukiwanych bazach.
33.	Santos A, Resmini E, Crespo I, Pires P, Vives-Gilbert Y, Granel E, Valassi E, Gómez-Anson B, Martínez-Momblán MA, Mataró M, Webb SM. Small cerebellar cortex volume in patients with active Cushing's syndrome. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2014;171(4):461-9.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
34.	Santos A, Resmini E, Martínez MA, Martí C, Ybarra J, Webb SM. Quality of life in patients with pituitary tumors. <i>Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes</i> . 2009;16(4):299-303.	Przegląd. Brak informacji o przeszukiwanych bazach.
35.	Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing's disease. <i>Pituitary</i> . 2015 Apr;18(2):188-94.	Przegląd. Brak informacji o przeszukiwanych bazach.
36.	Siegel S, Milian M, Kleist B, Psaras T, Tsiogka M, Führer D, Koltowska-Häggström M, Honegger J, Müller O, Sure U, Menzel C, Buchfelder M, Kreitschmann-Andermahr I. Coping strategies have a strong impact on quality of life, depression, and embitterment in patients with Cushing's disease. <i>Pituitary</i> . 2016;19(6):590-600.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
37.	Sonino N, Bonnini S, Fallo F, Boscaro M, Fava GA. Personality characteristics and quality of life in patients treated for Cushing's syndrome. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2006;64(3):314-8.	Publikacja przeglądowo-poglądowa. Brak informacji o przeszukiwanych bazach.
38.	Sonino N, Fava GA. Psychosomatic aspects of Cushing's disease. <i>Psychother Psychosom</i> . 1998;67(3):140-6.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
39.	Tiemensma J, Daskalakis NP, van der Veen EM, Ramondt S, Richardson SK, Broadbent E, Romijn JA, Pereira AM, Biermasz NR, Kaptein AA. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2012;97(9):3123-31.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
40.	Tiemensma J, Depaoli S, Felt JM. Using subscales when scoring the Cushing's quality of life questionnaire. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2016;174(1):33-40.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
41.	Tiemensma J, Kaptein AA, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Biermasz NR. Negative illness perceptions are associated with impaired quality of life in patients after long-term remission of Cushing's syndrome. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2011;165(4):527-35.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
42.	Tritos NA, Biller BM. Cushing's disease. <i>Handb Clin Neurol</i> . 2014;124:221-34.	Publikacja przeglądowo-poglądowa. Brak informacji o przeszukiwanych bazach.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
43.	Valassi E, Crespo I, Keevil BG, Aulinas A, Urgell E, Santos A, Trainer PJ, Webb SM. Affective alterations in patients with Cushing's syndrome in remission are associated with decreased BDNF and cortisone levels. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2017;176(2):221-231.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
44.	van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JW, Roelfsema F, Lamberts SW, Romijn JA. Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2005;90(6):3279-86.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
45.	van der Pas R, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, Zelissen PM, de Jong FH, van der Lely AJ, de Herder WW, Webb SM, Lamberts SW, Hofland LJ, Feelders RA. Cortisol diurnal rhythm and quality of life after successful medical treatment of Cushing's disease. <i>Pituitary.</i> 2013;16(4):536-44.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
46.	Wagenmakers MA(1), Netea-Maier RT, Prins JB, Dekkers T, den Heijer M, Hermus AR. Impaired quality of life in patients in long-term remission of Cushing's syndrome of both adrenal and pituitary origin: a remaining effect of long-standing hypercortisolism? <i>Eur J Endocrinol.</i> 2012;167(5):687-95.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
47.	Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A, van Aken MO, Pivonello R, Stalla G, Lamberts SW, Glusman JE. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2008;158(5):623-30.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.
48.	Ye VC, Akagami R. Perioperative Quality of Life in Cushing's Disease. <i>Can J Neurol Sci.</i> 2017;44(1):69-77.	Brak wartości użyteczności/jakości życia dla wyróżnionych stanów zdrowia.

Omówienie włączonych prac

Poniżej przedstawiono omówienie włączonych badań pierwotnych wraz ze szczegółami badania, podanymi wartościami użyteczności oraz komentarzem dotyczącym uwzględnienia wartości w niniejszej analizie (por. Tab. 98). W żadnej z publikacji nie raportowano wartości użyteczności, lecz jakość życia. Uwzględniono zatem również konieczność mapowania wyników. W ramach przeglądu odnaleziono badanie Roset 2013, wg którego możliwe było zmapowanie jakości życia wg kwestionariusza CushingQoL do wartości użyteczności. Najbardziej dopasowanym badaniem do niniejszej analizy jest badanie Santos 2012, w którym odnaleziono wartości dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie. W badaniu Webb 2014 nie odnaleziono wszystkich niezbędnych wartości, jednak badanie zdecydowano się wykorzystać w analizie wrażliwości.

Tab. 98. Przegląd wartości użyteczności uzyskanych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
Milian 2015	Do badania zostało włączonych 176 pacjentów z chorobą Cushinga. Pacjenci zostali poproszeni o wypełnienie ankiet dot. pomiaru jakości życia Teubingen CD-25 lub SF-36. Dodatkowo dostępne były dane z ankiety CushingQoL.	pacjenci z hiperkortyzolemią (n=108) wg Tuebingen CD-25: średnia = 27,0, SD=17,2; pacjenci bez hiperkortyzolemią (n=55) wg Tuebingen CD-25: średnia 45,3, SD=22,1;	Raportowano jakość życia wg kwestionariusza Tuebingen CD-25 – brak możliwości zmapowania wyników.
Pikkarainen 1999	Włączono 74 pacjentów z zespołem Cushinga. Retrospektywnie zestawiono wyniki ankiet w skali VAS.	pacjenci z nawrotem choroby, wg skali VAS: średnia=71; pacjenci bez nawrotu choroby wg skali VAS = 84;	Pacjenci z nawrotem lub bez nawrotu choroby – wydaje się, że lepsze dopasowanie stanów zdrowia odnaleziono w publikacjach Santos 2012 i Webb 2014.
Roset 2013	W publikacji podano jedynie wyniki dla ogólnej populacji pacjentów z zespołem Cushinga (n=125). Badano wartości CushingQoL i SF-36. Następnie zmapowano jakość życia do wartości użyteczności.	brak wartości uwzględnionych w raporcie.	Publikację wykorzystano do zmapowania jakości życia wg kwestionariusza CushingQoL do użyteczności (zbadanych wg kwestionariusza SF-6D).
Santos 2012	Do badania włączono 59 pacjentów z zespołem Cushinga. Oceniano jakość życia wg kwestionariusza CushingQoL u pacjentów z chorobą aktywną (hiperkortyzolemią) oraz z chorobą nieaktywną (eukortyzolemią).	pacjenci z aktywną chorobą, wartość CushingQoL: średnia=46, SD=15; pacjenci z chorobą nieaktywną (wyleczeni): średnia=58, SD=20; pacjenci wyleczeni po operacji: wartość podstawowa: średnia=41, SD=15, po 4 miesiącach od operacji: średnia=54, SD=13, po 9 miesiącach od operacji: średnia=68, SD=17	Wartości wykorzystano w wariancie podstawowym analizy – na podstawie pracy (po zmapowaniu wartości do użyteczności) możliwa była parametryzacja wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelach (przy dobrym ich dopasowaniu). Wartości zostały zmapowane do użyteczności przy wykorzystaniu publikacji Roset 2013.
Webb 2014	Do badania włączono 162 pacjentów z zespołem Cushinga. Pacjentów poproszono, aby wypełnili ankietę jakości życia CushingQoL.	jakość życia dla choroby kontrolowanej: wartość prognozowana=58,3; jakość życia dla choroby częściowo kontrolowanej: wartość prognozowana=54,5;	Wartości (po zmapowaniu wg publikacji Roset 2013) wykorzystano w scenariuszu C analiz.

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
		jakość życia dla choroby niekontrolowanej=46,8;	

GHQ-10 – General Health Questionnaire 12; SD – odchylenie standardowe; VAS – wizualna skala analogowa.

Na podstawie opracowań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego (por. Tab. 99.) oceniano źródła pierwotne wykorzystanych wartości użyteczności oraz zestawy użyteczności przyjęte do parametryzacji stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszym modelu. We włączonych przeglądach brak jest wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Nie odnaleziono również dodatkowych publikacji, spełniających kryteria włączenia.

Tab. 99. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Opracowanie	Wartości użyteczności przyjęte w modelu
Feelders 2012	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w analizie; publikację sprawdzono pod kątem referencji, jednak żadna publikacja nie spełniała kryteriów włączenia
Webb 2017	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w analizie; publikację sprawdzono pod kątem referencji, jednak żadna publikacja nie spełniała kryteriów włączenia

12 Aneks 5. Omówienie załączonych plików MS Excel

12.1 Plik Ketokonazol_Model 1.xlsx

Analizowany plik umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności – porównania ketokonazolu z opieką wspomagającą, metyraponem oraz pazyreotydem.

Wszystkie obliczenia przeprowadzone w analizie zestawiono w skrószycie MS Excel Ketokonazol_Model 1.xlsx. Plik zawiera następujące arkusze:

- „Introduction”, „Model structure” – arkusze, w których przedstawiono opis modelu i jego strukturę,
- „Input” – arkusz, w którym użytkownik może wybrać wariant analizy oraz zmienić wartości parametrów wejściowych,
- „Results” – wyniki analizy kosztów-użyteczności,
- „XXX mod1” – arkusze, w których zawarto prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami,
- „Markov XXX mod1” – arkusze, w których zawarto obliczenia,
- „Cost calculation” – arkusz, w którym zawarto kalkulacje kosztów poszczególnych stanów zdrowia,
- „Drug costs” – arkusz, w którym zawarto kalkulacje kosztów terapii,
- „Comorbidities costs” – arkusz, w którym zawarto kalkulacje kosztów powikłań,
- „Clinical inputs” – arkusz, w którym zawarto wykorzystane parametry kliniczne,
- „Utilities” – arkusz, w którym zawarto wykorzystane użyteczności,
- „Mortality” – arkusz, w którym zawarto wykorzystane parametry dot. zgonów,

12.2 Plik Ketokonazol_Model 2.xlsx

Analizowany plik umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności – porównania ketokonazolu z opieką wspomagającą, metyraponem oraz pasyreotydem.

Wszystkie obliczenia przeprowadzone w analizie zestawiono w skrószycie MS Excel Ketokonazol_Model 2.xlsx. Plik zawiera następujące arkusze:

- „Introduction”, „Model structure” – arkusze, w których przedstawiono opis modelu i jego strukturę,
- „Input” – arkusz, w którym użytkownik może wybrać wariant analizy oraz zmienić wartości parametrów wejściowych,
- „Results” – wyniki analizy kosztów-użyteczności,

- „XXX mod2” – arkusze, w których zawarto prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami,
- „Markov XXX mod2” – arkusze, w których zawarto obliczenia,
- „Cost calculation” – arkusz, w którym zawarto kalkulacje kosztów poszczególnych stanów zdrowia,
- „Drug costs” – arkusz, w którym zawarto kalkulacje kosztów terapii,
- „Comorbidities costs” – arkusz, w którym zawarto kalkulacje kosztów powikłań,
- „Clinical inputs” – arkusz, w którym zawarto wykorzystane parametry kliniczne,
- „Utilities” – arkusz, w którym zawarto wykorzystane użyteczności,
- „Mortality” – arkusz, w którym zawarto wykorzystane parametry dot. zgonów,

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	85
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram QUOROM).....	92

Spis tabel

Tab. 1. Koszty stosowania ketokonazolu (z i bez RSS).....	10
Tab. 2. Opis stanów zdrowia uwzględnionych w Modelu 1.	14
Tab. 3. Oszacowanie średniej wieku pacjentów z Zespołem Cushinga.....	15
Tab. 4. Oszacowanie odsetka kobiet z Zespołem Cushinga.	16
Tab. 5. Charakterystyka demograficzna populacji uwzględnionej w modelu.	16
Tab. 6. Prawdopodobieństwo skierowania na zabieg u pacjentów z kontrolowaną hiperkortyzolemią – model 1.	17
Tab. 7. Oszacowanie średniego odsetka pacjentów przerywających terapię ketokonazolem ze względu na nieskuteczność lub na działania niepożądane.....	17
Tab. 8. Oszacowanie średniego odsetka pacjentów przerywających terapię metyraponem ze względu na nieskuteczność lub na działania niepożądane.	18
Tab. 9. Oszacowanie średniego odsetka pacjentów przerywających terapię pasyreotydem ze względu na nieskuteczność lub na działania niepożądane.	18
Tab. 10. Standaryzowane wskaźniki śmiertelności wykorzystane w modelu.	19
Tab. 11. Dwumiesięczne prawdopodobieństwa zgonu użyte w modelu.	19
Tab. 12. Opis stanów zdrowia uwzględnionych w Modelu 2.	21
Tab. 13. Prawdopodobieństwo remisji – model 2.	22
Tab. 14. Jakość życia uzyskana w badaniu przypisana do poszczególnych stanów zdrowia w modelu.	23
Tab. 15. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu.	23
Tab. 16. Szacowanie średniej dobowej dawki ketokonazolu.	23
Tab. 17. Szacowanie średniej dobowej dawki metyraponu.	24
Tab. 18. Zużycie zasobów w terapii lekiem Ketoconazole HRA®.	27
Tab. 19. Zużycie zasobów w terapii lekiem Metyrapon®.....	28
Tab. 20. Zużycie zasobów w terapii lekiem Signifor®.	30
Tab. 21. Koszty stosowania metyraponu.	33
Tab. 22. Koszty stosowania pasyreotydem.....	34
Tab. 23. Koszty ponoszone na leczenie nadciśnienia tętniczego w cyklu w 2016 r.	36
Tab. 24. Koszty ponoszone na leczenie cukrzycy w cyklu w 2016 r.....	36
Tab. 25. Hospitalizacja z powodu osteoporozy.	37
Tab. 26. Średni koszt leczenia osteoporozy w cyklu (dwumiesięczny).	37
Tab. 27. Średni całkowity koszt leczenia powikłań Zespołu Cushinga.....	38
Tab. 28. Koszty poszczególnych stanów zdrowia (ponoszone w jednym cyklu).....	38
Tab. 29. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie.	39
Tab. 30. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	42

Tab. 31. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – analiza podstawowa (wariant z RSS, model 1).	44
Tab. 32. Wyniki inkrementalne – analiza podstawowa (wariant z RSS, model 1).	44
Tab. 33. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – analiza podstawowa (wariant bez RSS, model 1).	45
Tab. 34. Wyniki inkrementalne – analiza podstawowa (wariant bez RSS, model 1).	46
Tab. 35. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – analiza podstawowa (wariant z RSS, model 2).	47
Tab. 36. Wyniki inkrementalne – analiza podstawowa (wariant z RSS, model 2).	47
Tab. 37. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – analiza podstawowa (wariant bez RSS, model 2).	48
Tab. 38. Wyniki inkrementalne – analiza podstawowa (wariant bez RSS, model 2).	48
Tab. 39. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz A (wariant z RSS, model 1).	50
Tab. 40. Wyniki inkrementalne – Scenariusz A (wariant z RSS, model 1).	50
Tab. 41. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz A (wariant bez RSS, model 1).	51
Tab. 42. Wyniki inkrementalne – Scenariusz A (wariant bez RSS, model 1).	51
Tab. 43. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz B (wariant z RSS, model 1).	52
Tab. 44. Wyniki inkrementalne – Scenariusz B (wariant z RSS, model 1).	52
Tab. 45. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz B (wariant bez RSS, model 1).	53
Tab. 46. Wyniki inkrementalne – Scenariusz B (wariant bez RSS, model 1).	54
Tab. 47. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz C (wariant z RSS, model 1).	54
Tab. 48. Wyniki inkrementalne – Scenariusz C (wariant z RSS, model 1).	55
Tab. 49. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz C (wariant bez RSS, model 1).	55
Tab. 50. Wyniki inkrementalne – Scenariusz C (wariant bez RSS, model 1).	56
Tab. 51. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz D (wariant z RSS, model 1).	56
Tab. 52. Wyniki inkrementalne – Scenariusz D (wariant z RSS, model 1).	57
Tab. 53. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz D (wariant bez RSS, model 1).	57
Tab. 54. Wyniki inkrementalne – Scenariusz D (wariant bez RSS, model 1).	58
Tab. 55. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz E (wariant z RSS, model 1).	58
Tab. 56. Wyniki inkrementalne – Scenariusz E (wariant z RSS, model 1).	59

Tab. 57. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz E (wariant bez RSS, model 1).....	59
Tab. 58. Wyniki inkrementalne – Scenariusz E (wariant bez RSS, model 1).	60
Tab. 59. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz F (wariant z RSS, model 1).....	60
Tab. 60. Wyniki inkrementalne – Scenariusz F (wariant z RSS, model 1).	61
Tab. 61. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz F (wariant bez RSS, model 1).....	62
Tab. 62. Wyniki inkrementalne – Scenariusz F (wariant bez RSS, model 1).	62
Tab. 63. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz A (wariant z RSS, model 2).....	63
Tab. 64. Wyniki inkrementalne – Scenariusz A (wariant z RSS, model 2).	63
Tab. 65. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz A (wariant bez RSS, model 2).....	64
Tab. 66. Wyniki inkrementalne – Scenariusz A (wariant bez RSS, model 2).	64
Tab. 67. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz B (wariant z RSS, model 2).....	65
Tab. 68. Wyniki inkrementalne – Scenariusz B (wariant z RSS, model 2.	65
Tab. 69. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz B (wariant bez RSS, model 2).....	66
Tab. 70. Wyniki inkrementalne – Scenariusz B (wariant bez RSS, model 2).	66
Tab. 71. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz C (wariant z RSS, model 2).....	67
Tab. 72. Wyniki inkrementalne – Scenariusz C (wariant z RSS, model 2).	67
Tab. 73. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz C (wariant bez RSS, model 2).....	68
Tab. 74. Wyniki inkrementalne – Scenariusz C (wariant bez RSS, model 2).	68
Tab. 75. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz D (wariant z RSS, model 2).....	69
Tab. 76. Wyniki inkrementalne – Scenariusz D (wariant z RSS, model 2).	69
Tab. 77. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz D (wariant bez RSS, model 2).....	70
Tab. 78. Wyniki inkrementalne – Scenariusz D (wariant bez RSS, model 2).	71
Tab. 79. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz E (wariant z RSS, model 2).....	71
Tab. 80. Wyniki inkrementalne – Scenariusz E (wariant z RSS, model 2).	72
Tab. 81. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz E (wariant bez RSS, model 2).....	72
Tab. 82. Wyniki inkrementalne – Scenariusz E (wariant bez RSS, model 2).	73

Tab. 83. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz F (wariant z RSS, model 2).....	73
Tab. 84. Wyniki inkrementalne – Scenariusz F (wariant z RSS, model 2).	74
Tab. 85. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz F (wariant bez RSS, model 2).....	75
Tab. 86. Wyniki inkrementalne – Scenariusz F (wariant bez RSS, model 2).	75
Tab. 87. Współczynniki inflacji w kolejnych latach od 2001 r. na podstawie danych GUS.	80
Tab. 88. Preparaty refundowane w terapii osteoporozy, na podstawie Obwieszczenia MZ.....	81
Tab. 89. Szacowanie średniego kosztu dziennego terapii osteoporozy.....	83
Tab. 90. Wykaz prac włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych.....	86
Tab. 91. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (Medline) – data ostatniego przeszukania: 28.11.2017 r.	86
Tab. 92. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 28.11.2017 r.	87
Tab. 93. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 28.11.2017 r.....	88
Tab. 94. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 29.11.2017 r.	89
Tab. 95. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 29.11.2017 r.	90
Tab. 96. Wykaz prac włączonych w przeglądzie użyteczności.....	93
Tab. 97. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.....	93
Tab. 98. Przegląd wartości użyteczności uzyskanych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	98
Tab. 99. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	99

Bibliografia

- AE Metopirone 2015** Orlewska E, Szafraniec-Buryło SI, Sakowska, IE, Orlewski PM. Metopirone® (Metyrapon) W LECZENIU ZESPOŁU CUSHINGA. ANALIZA EKONOMICZNA. 2015.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, 2016.
- AWA Metopirone 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku Metopirone (metyraponum) we wskazaniu: endogenny zespół Cushinga. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-41/2015. http://biopold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/126/AWA/15_OT_4351_41_METOPIRONE_metyraponum_BIP.pdf, ostatni dostęp: 17.11.2017 r.
- AWA Signifor 2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: leczenie choroby Cushinga u dorosłych chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-RK-4351-8/13.
- Boscaro 2009** Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, Glusman JE, Petersenn S, Reincke M, Snyder P, Tabarin A, Biller BM, Findling J, Melmed S, Darby CH, Hu K, Wang Y, Freda PU, Grossman AB, Frohman LA, Bertherat J. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan;94(1):115-22.
- Bosch 2014** van den Bosch OF, Stades AM, Zelissen PM. Increased long-term remission after adequate medical cortisol suppression therapy as presurgical treatment in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Feb;80(2):184-90.
- Castinetti 2008** Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Brue T. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2008 Jan;158(1):91-9.
- Castinetti 2014** Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, Caron P, Luca F, Donadille B, Vantyghem MC, Bihan H, Delemer B, Raverot G, Motte E, Philippon M, Morange I, Conte-Devolx B, Quinquis L, Martinie M, Vezzosi D, Le Bras M, Baudry C, Christin-Maitre S, Goichot B, Chanson P, Young J, Chabre O, Tabarin A, Bertherat J, Brue T. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 May;99(5):1623-30.
- ChPL Ketoconazole HRA** European Medicines Agency. Ketokonazol (Ketoconazole HRA). Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003906/WC500181492.pdf, dostęp: 31.10.2017 r.
- ChPL Metyrapone** URPL. Metyrapon. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://pub.rejestry-medyczne.csioz.gov.pl/#results>, dostęp: 16.11.2017 r.
- ChPL Signifor** EMA. Pasyreotyd. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002052/WC500128056.pdf, dostęp: 16.11.2017 r.

- Clayton 2011** Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. 96(3): 632-642.
- Colao 2012** Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med. 2012 Mar 8;366(10):914-24.
- Daniel 2015** Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, Chortis V, Cuthbertson DJ, Daousi C, Rajeev SP, Davis J, Cheer K, Drake W, Gunganah K, Grossman A, Gurnell M, Powlson AS, Karavitaki N, Huguet I, Kearney T, Mohit K, Meeran K, Hill N, Rees A, Lansdown AJ, Trainer PJ, Minder AE, Newell-Price J. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov;100(11):4146-54.
- Dekkers 2013** Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandembroucke JP, Pereira AM, Sørensen HT. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(6):2277-84.
- DGL sty-lip 2017** Komunikat DGL. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7062.html>, ostatni dostęp: 21.12.2017.
- EMA 2013** European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole. EMA/458028/2013. 26 July 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146613.pdf [dostęp 21.11.2016 r.]
- ERCUSYN** <http://www.lb.de/ercusyn/index.php?navanchor=1110013/>, ostatni dostęp 05.12.2017 r.
- ES 2015** Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;100(8):2807-31.
- Estrada 1997** Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millan I, Díez S, Lucas T, Barceló B. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. N Engl J Med. 1997 Jan 16;336(3):172-7.
- Graversen 2012** Graversen D., et al., Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med, 2012. 23(3): p. 278-82.
- GUS 2016** Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2016.
- Juszczak 2013** Juszczak A, Grossman A. Postępowanie w chorobie Cushinga – od testu diagnostycznego do leczenia. Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2013; 64 (2): 166-174.
- Kinalska 2004** Kinalska I, Niewada M, Głogowski C, Krzyżanowska A, Gierczyński J, Łatek M, Kamiński B. Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (Badanie CODIP). Diabetologia Praktyczna 2004;5(1):1-8.
- Moncet 2007** Moncet D, Morando DJ, Pitoia F, Katz SB, Rossi MA, Bruno OD. Ketoconazole therapy: an efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing's syndrome. Medicina (B Aires). 2007;67(1):26-31.
- Ntali 2013** Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, Komninos J, Vassiliadi D, Tzanela M, Tsagarakis S, Grossman AB, Wass JA, Karavitaki N. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. Eur J Endocrinol. 2013;169(5):715-23.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105).

	www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/10/zalacznik-do-obwie-szczenia-1.xlsx , ostatni dostęp: 29.11.2017 r.
Płaczkiewicz-Jankowska 2005	Płaczkiewicz-Jankowska E. Kryteria rozpoznania zespołu Cushinga i jego powikłania Stanowisko międzynarodowej grupy ekspertów. http://www.mp.pl/artykuly/26723 , ostatni dostęp: 18.12.2017 r.
Projekt programu dla Metyraponu	Projekt opisu programu lekowego. „LECZENIE HIPERKORTYZOLEMII METOPIRONEM (METYRAPON)”. Przekazane przez Wnioskodawcę.
Respondent 2011	Respondent W. Zasady leczenia otyłości. Postępy Nauk Medycznych, t. XXIV, nr 9, 2011.
Roczne wskaźniki cen towarów i usług	Główny Urząd Statystyczny. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2014/ , ostatni dostęp: 29.11.2017 r.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sharma 2009	Sharma MD. Jak leczyć stan przedcukrzycowy? Current Diabetes Reports 2009; 9: 335-341.
Sonino 1991	Sonino N, Boscaro M, Paoletta A, Mantero F, Ziliotto D. Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. Clin Endocrinol (Oxf). 1991 Oct;35(4):347-52.
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki JGP. https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx , ostatni dostęp: 18.12.2017 r.
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. Rok 2016 - Katalog 1a. H - Choroby układu mięśniowo-szkieletowego. https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx , ostatni dostęp: 29.11.2017 r.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Valasi 2012	Valassi E, Crespo I, Gich I, Rodríguez J, Webb SM. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Nov;77(5):735-42.
Valassi 2011	Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM; ERCUSYN Study Group. The European Registry on Cushing's Syndrome: 2-year Experience. Baseline Demographic and Clinical Characteristics. Eur J Endocrinol. 2011 Sep; 165(3): 383-92.
Verhelst 1991	Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, Perry L, Rees LH, Grossman AB, Wass JA, Besser GM. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1991 Aug;35(2):169-78.
Wessel 2010	Wassel A, Nowakowska E, Bryl W, Kus K, Paczkowska A. Koszty bezpośrednie leczenia nadciśnienia tętniczego – badanie pilotażowe. Arterial Hypertension 2010, 14(6): 460-473.
WHOCC pasireotide	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=H01CB05 , ostatni dostęp: 13.12.2017 r.

**Zarządzenie
2016_062_DSO
Z**

Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
<http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622016dsoz,6502.html>, ostatni dostęp: 23.11.2017 r.

**Zarządzenie nr
62/2017/DSOZ**

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://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622017dsoz,6604.html>, ostatni dostęp: 29.11.2017 r.