

## Analiza ekonomiczna

Somavert® (pegwisomant)  
w leczeniu dorosłych pacjentów  
z akromegalią

*Analiza ekonomiczna*

# 1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI .....	2
2.	WKŁAD PRACY .....	4
3.	INDEKS SKRÓTÓW.....	5
4.	STRESZCZENIE .....	6
5.	CEL OPRACOWANIA.....	9
6.	METODYKA.....	10
6.1.	Strategia analityczna.....	10
6.2.	Problem decyzyjny.....	11
6.2.1.	Populacja (P).....	11
6.2.2.	Interwencja (I).....	12
6.2.3.	Komparator, technologia opcjonalna (C) .....	12
6.2.4.	Efekty zdrowotne (O) .....	15
6.3.	Perspektywa.....	15
6.4.	Horyzont czasowy.....	16
6.5.	Dyskontowanie .....	17
6.6.	Próg opłacalności .....	17
6.7.	Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
7.	OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	21
7.1.	Skuteczność kliniczna .....	23
7.2.	Bezpieczeństwo.....	26
7.3.	Jakość życia .....	27
7.4.	Technika analityczna.....	28
8.	OCENA KOSZTÓW .....	31
8.1.	Koszty pegwisomantu .....	32
8.2.	Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego dla akromegalii .....	34
8.2.1.	Koszty kwalifikacji do programu lekowego .....	35
8.2.2.	Koszty podania leku .....	35
8.2.3.	Koszty monitorowania w programie lekowym.....	35
8.3.	Koszty technologii o skuteczności placebo (aktualna praktyka) .....	38
8.3.1.	Koszty oktreotydu i lanreotydu .....	38
8.3.2.	Koszty monitorowania technologii o skuteczności placebo.....	40
8.4.	Zużycie zasobów .....	41
9.	MODELOWANIE.....	45
9.1.	Opis modelu .....	45
9.2.	Założenia modelu.....	47
9.3.	Parametry i dane wejściowe modelu.....	50
9.3.1.	Parametry efektywności klinicznej .....	50
9.3.2.	Parametry kosztowe .....	66
9.3.3.	Zestawienie parametrów modelu .....	66
9.4.	Walidacja modelu.....	67
10.	PRZEDSTAWIENIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	70
10.1.	Analiza koszty-konsekwencje .....	70
10.2.	Analiza podstawowa wraz z analizą progową.....	72
10.2.1.	Wyniki bez uwzględnienia RSS .....	72
10.2.2.	Wyniki z uwzględnieniem RSS .....	74

11. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....	76
11.1. Analiza wrażliwości wraz z analizą progową .....	76
11.1.1. Założenia.....	76
11.1.2. Wyniki wraz z analizą progową .....	80
11.2. Analiza probabilistyczna.....	90
11.2.1. Założenia.....	91
11.2.2. Wyniki.....	92
12. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH I UŻYTECZNOŚCI .....	99
12.1. Źródła danych.....	99
12.1.1. Analizy ekonomiczne .....	99
12.1.2. Użyteczności .....	100
12.2. Etapy selekcji publikacji .....	101
12.3. Zidentyfikowane badania .....	101
12.3.1. Analizy ekonomiczne .....	101
12.3.2. Użyteczności .....	105
13. OGRANICZENIA .....	110
14. DYSKUSJA .....	112
15. WNIOSKI .....	117
16. ZAŁĄCZNIKI .....	119
16.1. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach .....	119
16.2. Skale oceny jakości życia wykorzystywane w badaniach klinicznych .....	121
16.3. Charakterystyka świadczeń specjalistycznych .....	122
16.4. Dane sprzedażowe analogów somatostatyny .....	122
16.5. Analiza progowa z wykorzystaniem programu <i>TreeAge</i> .....	123
16.6. Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu .....	126
16.7. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych .....	127
16.8. Strategie wyszukiwania użyteczności.....	129
17. SPIS TABEL .....	131
18. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW .....	133
19. REFERENCJE.....	134

## 2. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanym w tworzenie opracowania - NUEVO HTA s.c.	
[REDAKTOWANE]	Aktualizacja analizy ekonomicznej
[REDAKTOWANE]	Aktualizacja analizy ekonomicznej
[REDAKTOWANE]	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną, obliczeniową oraz korektę językową

Data zakończenia analizy: 15.02.2018 r.

Autorzy pierwotnej wersji analizy: [REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	"Somavert® (pegwisomant) u chorych z akromegalią, u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1".
[REDAKTOWANE]	Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia

Data zakończenia pierwotnej analizy: 29.10.2010 r.

*Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.*

### **Konflikt interesów**

Raport HTA został sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o. Innych konfliktów interesów nie odnotowano.

### 3. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
ACROQOL	<i>Disease-specific questionnaire</i> acromegaly QoL	Kwestionariusz oceniający jakość życia u pacjentów z akromegalią
AOTMIT	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	-	Analiza weryfikacyjna Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	-	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	<i>Confidence interval</i>	Przedział ufności
CUA	<i>Cost-Utility Analysis</i>	Analiza koszty-użyteczność
CUR	<i>Cost-Utility Ratio</i>	Współczynnik koszty-użyteczność
GH	<i>Growth hormone</i>	Hormon wzrostu
ICUR	<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor-1</i>	Insulinopodobny czynnik wzrostu-1
LYG	<i>Life years gained</i>	Zyskane lata życia
mg	-	miligram
MZ	-	Minister Zdrowia
NFZ	-	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	<i>Population, intervention, comparators, outcomes</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>	Lata życia skorygowane o jakość
SD	<i>Standard deviation</i>	Odchylenie standardowe
SE	<i>Standard error</i>	Błąd standardowy
SSA	<i>Somatostatin analogue</i>	Analogi somatostatyny
SSSA	<i>Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly</i>	Kwestionariusz oceniający objawy u pacjentów z akromegalią
WLR	-	Wykaz leków refundowanych

## 4. Streszczenie

### Cel analizy

Ocena opłacalności leczenia pegwisomantem (*Somavert*<sup>®</sup>, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyn nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii w ramach wykazu leków dostępnych w programach lekowych (lista B).

Efektywność kosztów i wyników zdrowotnych pegwisomantu (*Somavert*<sup>®</sup>) oceniono metodą analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi był pegwisomant w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań oraz technologia o skuteczności placebo (kontynuacja terapii (nieskutecznymi) analogami somatostatyn, SSA; ang. *somatostatin analogue*, SSA).

### Źródła danych

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.129) na dzień 1 stycznia 2018 r. [59].

Standardy leczenia akromegalii oraz opinie ekspertów medycznych [1, 2, 15].

Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami, informator o Umowach NFZ, komunikaty DGL [38, 39, 89-93].

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [79].

Badania kliniczne, publikacje dotyczące jakości życia oraz innych kluczowych parametrów [4, 9, 12, 19, 27, 29, 36, 37, 44, 45, 48, 54, 55, 60, 74, 77, 88].

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta).

Analizę przeprowadzono w oparciu o model decyzyjny Markowa skonstruowany w programie *TreeAge Pro*<sup>®</sup> z 20-letnim horyzontem czasowym. Wybrany horyzont czasowy jest wystarczający do wykazania różnic w kosztach oraz wynikach porównywanych terapii. Zastosowaną w modelu metodą obliczeniową jest jednopoziomowa symulacja *Monte Carlo*, która jest nazywana mikrosymulacją, służąca analizie zmienności indywidualnej pacjentów.

Zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej będzie analiza koszty-użyteczność (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA) z uwagi na zaobserwowane istotne statystycznie różnice uzyskania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako uzyskanie normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy (główny punkt końcowy przestawiony w ocenie efektywności klinicznej PEG [55, 77]) na korzyść wnioskowanej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną (technologią o skuteczności placebo). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi był pegwisomant w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań oraz technologia o skuteczności placebo (kontynuacja nieskutecznego SSA). Przyjęta stopa dyskontowa wynosi [3]: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty pegwisomantu, pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie), koszty technologii o skuteczności placebo (aktualna praktyka).

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*, QALY). Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*). Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę wrażliwości wraz z analizą probabilistyczną.

### Metodyka



Modelowanie przeprowadzono dla dwóch wariantów: bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) oraz z uwzględnieniem zaproponowanego RSS.

W 20-letnim horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania pegwisomantu oraz technologii o skuteczności placebo (kontynuacja nieskutecznego SSA) uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 10,75 i 9,07 QALY (różnica PEG versus kontynuacja SSA wynosi 1,68 QALY).

Bez uwzględnienia RSS

[Redacted content]

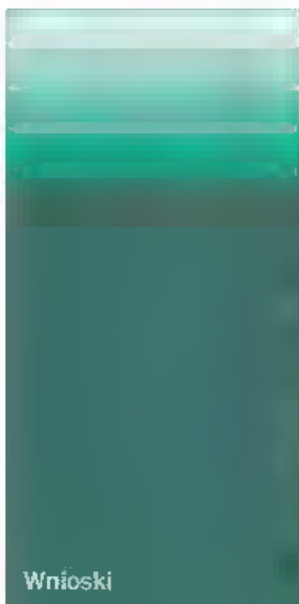
[Redacted content]

Z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

[Redacted content]

Wyniki



Akromegalia zgodnie z definicją UE (nie więcej niż 5/10 000 osób) należy do chorób rzadkich. W 2012 roku pod koniec 10-letniego okresu wyłączności *Somavert*<sup>®</sup> stracił status leku sierocego. Jednak zgodnie z pozytywną rekomendacją SMC dla produktu *Somavert*<sup>®</sup> został on zakwalifikowany do ultrasierocych leków. Ponadto, wskazano, iż w przypadku podejmowania decyzji o refundacji leków tego typu, wyniki analiz ekonomicznych mają mniejszą wagę.

Akromegalia stanowi duże obciążenie, nie tylko dla samego pacjenta, lecz także dla całego systemu opieki medycznej. Nadmierne wydzielanie GH powoduje widoczne zmiany w wyglądzie zewnętrznym chorych – powiększona twarz, ręce, nogi. Widoczne zmiany budowy ciała są przyczyną niskiej samooceny chorych i ich problemów w kontaktach interpersonalnych. Pacjenci częściej chorują na depresję oraz mają wyraźne zmiany nastroju. Jakość życia ulega istotnemu obniżeniu.

Pegwisomant stanowi lek o udowodnionej skuteczności klinicznej w długim okresie obserwacji (około 10 lat). Potwierdzeniem tego są liczne badania obserwacyjne przeprowadzone na dużej populacji. Stanowiska eksperckie (na podstawie raportu AOTM z 2011 [1]) dot. leczenia akromegalii za pomocą pegwisomantu również wskazują, iż lek jest wysoce skuteczny w akromegalii, i powinien znaleźć zastosowanie w leczeniu przypadków opornych na podawanie SSA – to jest takich, w których nie uzyskano obniżenia stężenia IGF- 1. Ponadto, pegwisomant jest wymieniany w polskich i światowych wytycznych klinicznych [15, 56] jako rekomendowana opcja terapeutyczna w leczeniu akromegalii.

Wnioski

Wnioski cd.

Produkt *Somavert*<sup>®</sup> jest obecnie jedynym produktem, który można zaoferować w leczeniu pacjentów z akromegalią odpornych na wszystkie dostępne terapie, która jest rekomendowana przez wytyczne kliniczne leczenia akromegalii. Refundacja dla produktu *Somavert*<sup>®</sup> pozwoli na uzyskanie dostępu do skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej polskim pacjentom z akromegalią, którzy w chwili obecnej są leczeni nieskutecznymi analogami SSA.

Polska jest jednym z bardzo nielicznych krajów, gdzie pacjenci z akromegalią nie mają finansowania leczenia produktem *Somavert*<sup>®</sup> (preparaty zawierające pegwisomant są refundowane w większości krajów europejskich [56]).



## 5. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia pegwisomantem (Somavert®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii w ramach wykazu leków dostępnych w programach lekowych (lista B).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne) szczegółowo przedstawionym w rozdziale opisującym metodykę analizy (rozdział 6.2).

### PICO(S)

Populacja

Dorośli pacjenci z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

Interwencja

Pegwisomant (produkt leczniczy Somavert®, 10 mg oraz 15 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Początkowa dawka nasycająca 80 mg, a następnie 10 mg we wstrzyknięciu podskórnym z możliwością rozszerzenia do maksymalnej 30 mg na dobę na podstawie stężenia IGF-1.

Komparator

Technologia o skuteczności placebo (kontynuacja terapii (nieskutecznymi) analogami somatostatyny, SSA)

Efekty zdrowotne

Lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*, QALY).

Badania

Pierwotne badania *head-to-head* z randomizacją (RCT) przeprowadzone w schemacie grup równoległych (zidentyfikowano 1 badanie RCT: *Trainer 2000* [77]). Ze względu na rzadkość wskazania badania obserwacyjne, w tym rejestry chorych stanowią podstawowe źródło o skuteczności pegwisomantu.

Efektywność kosztów i wyników zdrowotnych pegwisomantu (Somavert®) oceniono metodą analizy koszty-żyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi był pegwisomant w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań oraz technologia o skuteczności placebo (kontynuacja leczenia analogami somatostatyny, pomimo, iż wcześniej nie wykazały one skuteczności w normalizacji stężenia IGF-1).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o.

## 6. Metodyka

Opracowanie analizy farmakoekonomicznej jest zgodne z obowiązującymi polskimi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z sierpnia 2016 roku [3]) oraz Rozporządzeniem 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 [67] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 16.1).

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń w analizie ekonomicznej zgodnie z praktyką kliniczną leczenia akromegalii w Polsce przeprowadziło 3 ekspertów medycznych (lekarze ze specjalizacją w dziedzinie endokrynologii) Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie ekonomicznej (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku pdf [57]. W niniejszym dokumencie w przypadku wykorzystania opinii wymienionych powyżej ekspertów medycznych nie przytaczano nazwisk. Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u Zleceniodawcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

### 6.1. Strategia analityczna

Wg wytycznych AOTMiT z 2016 roku przewiduje się dwie strategie przeprowadzania analizy ekonomicznej [3]:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna przeprowadzona została na podstawie wyników opracowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego i analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [55, 56] oraz wiarygodnej analizy ekonomicznej zweryfikowanej przez analityków AOTMiT w 2011 r. dostosowanej do aktualnego projektu programu lekowego [1] oraz aktualnych wytycznych AOTMiT z 2016 r. [3].

Model został wykonany w programie *TreeAge Pro*<sup>®</sup>. W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane z badań zidentyfikowanych na podstawie systematycznego przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [55] oraz niniejszej analizy (strategie wyszukiwania przedstawiono w załączniku 16.6, 16.7, 16.8), a także opinii eksperckich (korzystano również z opinii przedstawionych w analizie weryfikacyjnej dla leku pasyreotyd stosowanego w leczeniu akromegalii) [2, 57].

## 6.2. Problem decyzyjny

Przy definiowaniu problemu decyzyjnego wykorzystano analizę problemu decyzyjnego określającą założenia schematu PICO(S) (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, badania) zgodnie z analizą efektywności klinicznej przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego, oceniającą efektywność kliniczną pegwisomantu w leczeniu akromegalii, w ramach programu lekowego.

Analiza dotyczy dwóch preparatów zawierających pegwisomant:

- ✓ *Somavert*<sup>®</sup>, 10 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 30 fiolek (10 mg) + 30 ampułko.-strzyk. (1 ml); kod EAN: 5909990006281;
- ✓ *Somavert*<sup>®</sup>, 15 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 30 fiolek (15 mg) + 30 ampułko.-strzyk. (1 ml); kod EAN: 5909990006298.

### 6.2.1. Populacja (P)

Populację docelową stanowią osoby dorosłe powyżej 18 roku życia z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny (ang. *somatostatin analogue*, SSA) nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii. Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)) [26].

Wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji w populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym oraz projektem programu lekowego, odpowiada populacji włączonej do badań (szczegółowy opis zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego [56]).

Akromegalia zgodnie z definicją Unii Europejskiej (nie więcej niż 5/10 000 osób) należy do chorób rzadkich. [55]

### 6.2.2. Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest pegwisomant (preparat Somavert®, 10 mg oraz 15 mg) w postaci fiolek zawierających proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii. Terapia pegwisomantem powinna być rozpoczęta pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu akromegalii. [26]

Początkową, nasycającą dawkę 80 mg pegwisomantu należy podać podskórnie pod nadzorem lekarza. Następnie 10 mg produktu Somavert® rozpuszczonego w 1 ml rozpuszczalnika należy podawać raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Dawki należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy. Należy oznaczać stężenia IGF-1 w surowicy co 4 do 6 tygodni i stopniowo zwiększać dawkę tak, aby utrzymywać stężenia IGF-1 w surowicy, w zakresie właściwym dla płci i wieku i uzyskać optymalną odpowiedź terapeutyczną. Maksymalna dawka wynosi 30 mg/dobę. [26, 62]

### 6.2.3. Komparator, technologia opcjonalna (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim. [3] Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [67].

Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu i jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii. [26]

Przy wyborze komparatora posłużono się następującymi źródłami danych:

- Wytyczne kliniczne (polskie oraz europejskie) [15, 56];
- Dane dotyczące refundacji technologii lekowych w Polsce (Obwieszczenia MZ) [59];
- Opublikowane opinie polskich ekspertów medycznych [1, 2].

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego [15] wskazuje się na możliwość stosowania pegwisomantu w przypadku braku skuteczności leczenia analogami somatostatyny. W takiej sytuacji zaleca się dodanie agonistów dopaminy lub pegwisomantu do SSA. Autorzy wskazują również na możliwość podawania pegwisomantu w monoterapii. Przy czym, same wytyczne wskazują, iż dostępna w Polsce bromokryptyna normalizuje stężenie IGF-1 jedynie u 10% chorych na akromegalię.

Zbieżne stanowiska mają zagraniczne wytyczne kliniczne leczenia akromegalii, gdzie zgodnie wskazują na stosowanie pegwisomantu w II (lub III) linii leczenia farmakologicznego akromegalii. Pegwisomant najczęściej podawany jest u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie SSA (lub którym nie należy podawać SSA).

Zatem populację pacjentów, którzy powinni stosować pegwisomant stanowią chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli choroby po wykorzystaniu wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych. Podobne stanowisko mają eksperci medyczni, którzy sugerują, iż lek powinien być zarezerwowany wyłącznie dla trudnych przypadków chorych, czyli takich, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie [1].

W oparciu o obowiązujący wykaz leków refundowanych [59] analogi somatostatyny są refundowane w Polsce we wskazaniu akromegalia. Należą do nich preparaty zawierające substancje:

- Lanreotidum* (79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu);
- Octreotidum* (79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreatyd).

Na obowiązującym wykazie leków refundowanych znajduje się również wymieniany przez PTE agonista dopaminy – bromokryptyna (produkty *Bromergon*<sup>®</sup>, *Bromocorn*<sup>®</sup>) w ramach grupy 62.0, Leki ginekologiczne - inhibitory wydzielania prolaktyny – bromokryptyna – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Zgodnie z ChPL produktów (*Bromergon*<sup>®1</sup>, tabletki 2,5mg oraz *Bromocorn*<sup>®2</sup>, tabletki, 2,5 mg) akromegalia jest jednym z zarejestrowanych wskazań.

Wytyczne kliniczne wskazują na trzy możliwe sposoby leczenia pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie doprowadziło do poprawy oraz nie uzyskano kontroli choroby podczas leczenia analogami somatostatyny. Zgodnie z wytycznymi w przypadku nieskuteczności leczenia SSA należy:

- Dodać do SSA leki z grupy DA

<sup>1</sup> [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Bromergon\\_tab.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Bromergon_tab.pdf);

<sup>2</sup> [http://leki.urpl.gov.pl/files/bromocorn\\_tabl\\_2\\_5mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/bromocorn_tabl_2_5mg.pdf)

- Zwiększyć dawkę SSA
- Dodać do SSA pegwisomant lub zmienić leczenie na pegwisomant.

Wśród leków z grupy DA (agoniści dopaminy) zgodnie z wytycznymi klinicznymi w akromegalii stosowane są: bromokryptyna oraz kabergolina. Wytyczne wskazują, iż bromokryptyna normalizuje stężenie IGF-1 jedynie u 10% chorych na akromegalię. [15] Ponadto, eksperci kliniczni nie wskazują na stosowanie bromokryptyny. [2] Dlatego mimo, iż jest lekiem w Polsce finansowanym ze środków publicznych uznano, że nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji.

Drugi preparat z grupy DA – kabergolina, nie jest lekiem refundowanym w Polsce [59]. Ponadto należy zwrócić uwagę, że akromegalia nie jest wskazaniem rejestracyjnym do stosowania kabergoliny [23]. W związku z powyższym kabergolina również nie będzie stanowić komparatora dla ocenianej interwencji.

Inną opcją terapeutyczną zalecaną przez wytyczne kliniczne jest kontynuacja leczenia SSA w najwyższych możliwych dawkach, (które do tej pory były nieskuteczne). Wśród leków z tej grupy w Polsce dostępne są preparaty zawierające oktreotyd i lanreotyd. Ponadto należy zwrócić również uwagę na pozytywną opinię Prezesa AOTMiT dotyczącą kolejnego analogu somatostatyny – pasyreotydu (*Signifor*<sup>®</sup>). Zgodnie z Rekomendacją nr 58/2017 z dnia 5 października 2017 Prezes AOTMiT rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego zawierającego pasyreotyd, w ramach programu lekowego: leczenie akromegalii pasyreotydem. [64] Jednak na chwilę obecną produkt ten nie znalazł się na wykazie leków refundowanych, w związku, z czym również nie będzie stanowić komparatora dla ocenianej interwencji.

Pozostałe leki – oktreotyd i lanreotyd – są stosowane i finansowane w Polsce w leczeniu akromegalii. Zgodnie z ChPL tych produktów początkowa dawka to od 60 do 120 mg co 28 dni dla lanreotydu oraz 20 mg co 4 tygodnie dla oktreotydu. W sposobie dawkowania obu tych preparatów znajduje się informacja, że w przypadku nie osiągnięcia kontroli choroby można zwiększyć początkową dawkę leku, co jest zgodne z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia akromegalii. Kontynuacja leczenia SSA, pomimo jego wcześniejszego niepowodzenia może stanowić alternatywną technologię dla ocenianej interwencji. Zgodnie z badaniem przeprowadzonym w polskich warunkach najczęściej stosowanymi dawkami są: lanreotyd 120 mg oraz oktreotyd 30 mg. [60] Wyniki z badania *Orlewska 2012* są spójne z liczbą dorosłych pacjentów z akromegalią, którzy otrzymali refundację w latach 2013-2017. [60] Według danych NFZ wśród pacjentów z akromegalią, których leczenie objęte było refundacją 35% pacjentów otrzymało lanreotyd 120 mg (lanreotyd 90 mg tylko 1%), a oktreotyd 30 mg stosowany był przez 19% pacjentów (oktreotyd 20 mg – 16%, oktreotyd 10 mg – 4%). [2]

W związku z powyższym, jako komparator dla ocenianej interwencji można uznać kontynuację terapii SSA z wykorzystaniem oktreotydu 30 mg i lanreotydu 120 mg podawanych zgodnie z ChPL, (co 4 tygodnie), które do tej pory były nieskuteczne (tzn., pomimo, iż wcześniej nie wykazały one skuteczności w normalizacji stężenia IGF-1).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [67, 79], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [3] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

Bardziej szczegółowy opis wyboru komparatora zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego [56].

#### 6.2.4. Efekty zdrowotne (O)

Miarę wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years, QALY*).

Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób o istotnym wpływie na jakość życia chorego. Objawy akromegalii mogą mieć istotny, negatywny wpływ na jakość życia chorych, co wynika głównie ze zmian wyglądu (gł. zniekształcenie twarzoczaszki) oraz z objawów ogólnoustrojowych (zlewne poty, bóle głowy) [15]. U chorych z akromegalią, oprócz podstawowych objawów, w przypadku długotrwałego braku kontroli choroby, rozwijają się często schorzenia towarzyszące w obrębie układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, powikłania metaboliczne (cukrzyca) oraz nowotwory [15]. Te wszystkie czynniki mogą powodować, że jakość życia pacjentów, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności dostępnego leczenia ulega znacznemu pogorszeniu w porównaniu do osób zdrowych. Ponadto niekontrolowana akromegalia istotnie skraca oczekiwane przeżycie chorych. Dodatkowym efektem zdrowotnym w analizie były zyskane lata życia (ang. *Life-Years Gained, LYG*).

### 6.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem 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 [67] analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ❖ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) – perspektywa NFZ;
- ❖ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta) – perspektywa wspólna.

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty ponoszone przez pacjentów dotyczą jedynie współpłacenia za leki znajdujące się na WLR [59].

#### 6.4. Horyzont czasowy

Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą, u części chorych nieuleczalną, silnie wpływającą na śmiertelność chorych [15], zatem próba uwzględnienia długofalowych różnic w efektywności porównywanych schematów terapeutycznych, szczególnie w kontekście zwiększenia oczekiwanego przeżycia dzięki uzyskaniu kontroli choroby wymaga ekstrapolowania wyników z badań klinicznych.

W zidentyfikowanych analizach ekonomicznych dla pegwisomantu autorzy oceniali 20-letni oraz 50-letni (nazywany dożywotnim) horyzont czasowy [4, 27, 54]. Biorąc pod uwagę wiek diagnozowanych chorych (schorzenie jest diagnozowane przeważnie u osób w wieku 40-50 lat [68]), przewlekłą naturę choroby, dostępne dowody naukowe oraz przewidywane długotrwałe leczenie zarówno horyzont 20-letni jak i 50-letni wydaje się właściwy.

Ponieważ wydłużanie horyzontu czasowego zwiększa niepewność uzyskanych wyników, w analizie podstawowej przyjęto 20-letni horyzont czasowy (analogicznie jak w analizach Moore 2009 [54], Connock 2007 [27]).

Horyzont czasowy analizy jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych i umożliwia, odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w zakresie kosztów i efektów porównywanych interwencji.

Opracowany model umożliwia dokonywanie zmian długości horyzontu czasowego. W analizie wrażliwości testowano dłuższy horyzont czasowy (48-letni, osiągnięcie wieku 100 lat), który może być interpretowany, jako horyzont dożywotni oraz horyzont 2-letni (pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na okres dwóch lat).



## 6.5. Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa wynosi [3]:

- ❖ w analizie podstawowej – 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych;
- ❖ w analizie wrażliwości – 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

## 6.6. Próg opłacalności

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) [79] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.) [79].

Mając na uwadze powyższe przepisy oraz najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 opublikowane w dniu 2 listopada 2017 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2017 r., poz. 989) zgodnie, z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 w Polsce określona została na kwotę 44 838 PLN, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

Tym samym kwota 134 514 PLN powinna być stosowana w analizach ekonomicznych, jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) [67].

Należy jednak podkreślić, że akromegalia zgodnie z definicją UE (nie więcej niż 5/10 000 osób) należy do chorób rzadkich. Zgodnie z pozytywną rekomendacją SMC dla produktu Somavert® został on zakwalifikowany do ultrasierocych leków. Ponadto, wskazano, iż w przypadku podejmowania decyzji o refundacji leków tego typu, wyniki analiz ekonomicznych mają mniejszą wagę. [72]

Ponieważ choroby rzadkie lub ultraradkie dotyczą niską liczbę chorych, to zwykle próg opłacalności kosztowej jest znacznie przekroczony. Zasadność uwzględniania ustalonego, sztywnego progu opłacalności kosztowej w przypadku tych chorób jest kwestią sporną. Wielkość progu powinna jedynie pełnić ograniczoną rolę w procesie refundacji.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultraradkim lub rzadkim do analizy ekonomicznej zaleca się dołączyć uzasadnienie ceny. [3] W osobnym dokumencie przedstawiono takie uzasadnienie dla leku Somavert®.

### 6.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją pegwisomantu (leku Somavert®).

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego („Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią” zgodnie z ustalonymi w programie kryteriami włączenia).
Poziom odpłatności	bezpłatnie*
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowana cena zbytu netto	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

\*spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [79]

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym założono umieszczenie leku Somavert® (10 mg, 15 mg) w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego („Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią” zgodnie z ustalonymi w programie kryteriami włączenia), wydawanych pacjentom bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej.

Kwalifikacja do poziomu odpłatności wynika bezpośrednio z zapisu art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków zgodnie, z którym minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: „bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego. [79]

Tabela 2 Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy [79]

Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy	Zgodność	Komentarz
1. Bezpłatnie ✓ Lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo lek stosowany w ramach programu lekowego.	<input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie	Zgodnie ze stanowiskiem eksperckim z raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej (raport nr: AOTM-OT-0396 [1]) „finansowanie leczenia ze środków publicznych powinno być zarezerwowane tylko dla wybranych, trudnych przypadków, należałoby ustalić kryteria i sposób kwalifikacji chorych”. Warunek spełniony, wnioskowany program lekowy, a zatem kwalifikuje się do odpłatności bezpłatnie.
2. Ryczałt Lek wymagający, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni, oraz ✓ Miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (= 2 000 PLN).	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie  <input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy, program lekowy.  Nie dotyczy, program lekowy.
3. 50% ✓ Lek, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni.	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy, program lekowy.
4. 30% ✓ Lek, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności wymienionych w punktach 1-3.	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy, program lekowy.

Obecnie na wykazie leków refundowanych, brak jest preparatów zawierających pegwisomant w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań stosowanych w leczeniu akromegalii u osób dorosłych [59].

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [79] „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności”. Dopuszcza się tworzenie (art. 15 ust. 3): 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny; 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Z uwagi na brak podobnej grupy limitowej na liście B [59] lek Somavert®, powinien zostać zakwalifikowany do nowej grupy limitowej.

Tabela 3 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [79]

Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy	Zgodność	Komentarz
<b>Argumenty za kwalifikacją do wspólnej grupy limitowej</b>		
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej na liście B [59]
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie limitowej	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej na liście B [59]
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej na liście B [59]
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej na liście B [59]
<b>Argument za kwalifikacją do oddzielnej grupy limitowej</b>		
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	Brak podobnej grupy limitowej na liście B [59]

Polska jest jednym z bardzo nielicznych krajów, gdzie pacjenci z akromegalią nie mają finansowania leczenia produktem Somavert® (preparaty zawierające pegwisomant są refundowane w większości krajów europejskich) [56].

## 7. Ocena wyników zdrowotnych

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez *NUEVO HTA* [55], na podstawie, którego oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo pegwisomantu w leczeniu akromegalii. Za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano technologię o skuteczności placebo, którą w warunkach polskich stanowi kontynuacja leczenia analogami somatostatyny (pomimo, iż wcześniej nie wykazały one skuteczności). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [67], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [3] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badania RCT (H2H) bezpośrednio porównującego pegwisomant z SSA we wnioskowanej populacji.

Biorąc pod uwagę, iż kontynuacja leczenia SSA (pomimo ich wcześniejszej nieskuteczności) jest technologią o skuteczności placebo (szczegółowe dane zawarto w APD [56]) uwzględnienie w analizie klinicznej jako komparatora placebo jest założeniem prawidłowym (konserwatywnym). W analizie ekonomicznej, jako komparator uwzględniona zostanie kontynuacja nieskutecznego leczenia SSA.

Modelowanie przebiegu choroby oparto na publikacjach, w których przedstawiono dane w sposób najbardziej użyteczny w przebiegu analizowanej jednostki chorobowej oraz wykorzystano dane o najwyższej wiarygodności i jakości spośród wszystkich aktualnie dostępnych danych w procesie tworzenia raportu HTA.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 opublikowane, randomizowane badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem (*Trainer 2000* [77]) spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania trzech różnych dawek pegwisomantu (10, 15 oraz 20 mg, podawanych raz dziennie, w porównaniu z grupą kontrolną (placebo) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tyg. Odnaleziono również publikację *Van der Leij 2001* [83], w której przedstawiono dalszą obserwację (faza *extension*) tych chorych w okresie 18 miesięcy. Do analizy włączono również 8 badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia (*GPOS: publikacje: Berg 2010* [12], *Sievers 2010* [71], *ACROSTUDY (Strasburger 2018, Freda 2015, Brue 2009a)* [73, 29, 18],

*Basavilbaso 2010 [10], Marazuela 2009 [44], Marazuela 2011 [45], Buhk 2010 [19], Bianchi 2013 [14], Zgliczyński 2007 [95]*), które pozwoliły także na ocenę efektywności praktycznej zastosowania pegwisomantu u chorych z akromegalią w długim okresie *follow-up*. Ponadto, należy podkreślić, iż prezentowane wyniki w badaniu obserwacyjnym *Zgliczyński 2007* są pierwszą w Polsce analizą skuteczności leczenia pegwisomantem w przypadkach akromegalii odpornej na analogi somatostatyny.

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie dostępnymi analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

Zarówno w przypadku badania *Trainer 2000*, jak i *van der Lely 2001* nie sprecyzowano, czy włączani pacjenci byli oporni na wcześniejsze leczenie (m.in. SSA). W związku, z czym w analizie przedstawiono również wyniki (udostępnione od Firmy Zlecającej) [47] dla subpopulacji pacjentów z badania *Trainer 2000*, czyli pacjentów z niekontrolowaną akromegalią pomimo wcześniejszego leczenia (tj. zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia i/lub terapia SSA).

Zastosowane w badaniach średnie dawki PEG były podobne i mieściły się w zakresie dawek zalecanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego *Somavert®*. Tylko w badaniach *Trainer 2000* oraz *Zgliczyński 2007* lek ten stosowano w ustalonych wcześniej dawkach. W pozostałych badaniach dawka była dopasowywana indywidualnie na podstawie zmian stężenia IGF-1 w surowicy. We wszystkich włączonych badaniach do niniejszej analizy pegwisomant podawano w formie podskórnych zastrzyków.

Wszystkie odnalezione dowody naukowe oceniały efektywność eksperymentalną oraz efektywność praktyczną pegwisomantu podawanego w monoterapii u ponad 1 900 pacjentów z akromegalią, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie (tj. zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia i/lub terapia SSA) w długim okresie obserwacji wynoszącym aż do 11 lat terapii (zakres maksymalny z badania ACROSTUDY).

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że wszystkie włączone do analizy głównej badania stanowią wiarygodne próby kliniczne przeprowadzone na licznej populacji oceniające skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo pegwisomantu w długim okresie obserwacji, a ich wyniki powinny być podstawą analizy efektywności kosztowej. Ponadto, populacja w analizowanych badaniach ściśle spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

## 7.1. Skuteczność kliniczna

Najważniejszym punktem końcowym opisanym w odnalezionych badaniach była normalizacja stężenia IGF-1/poziom stężenia IGF-1 w surowicy, który jest parametrem laboratoryjnym, więc należy do zastępczych punktów końcowych. Stężenie IGF-1 w surowicy jest jednym z głównych parametrów do oceny odpowiedzi na leczenie oraz oceny aktywności choroby stosowanych w badaniach klinicznych jak i w rutynowej praktyce klinicznej. Wykazano, iż stanowi on punkt końcowy, który w istotny sposób wpływa na śmiertelność w akromegalii. Ponadto, normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy przyczynia się do polepszenia jakości życia pacjentów z akromegalią (szczegółowe informacje zawarto w dokumencie APD [56]).

Wyniki dla efektywności eksperymentalnej zostały oparte na 2 publikacjach: *Trainer 2000*, *Van der Lely 2001*. Normalizację stężenia IGF-1/zmianę stężenia IGF-1 w surowicy oceniono w badaniu *Trainer 2000* (12 tyg.) oraz jego fazy przedłużonej *Van der Lely 2001* (18 msc.). Wyniki z badania *Trainer 2000* zostały przedstawione dla populacji ogółem oraz subpopulacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie (m.in. SSA).

### ❖ Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy:

Populacja ogółem: Prawdopodobieństwo wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy w grupach leczonych PEG (10 mg, 15 mg, 20 mg) jest odpowiednio: 3,97, 7,15, 8,49 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Obliczone korzyści względne są na korzyść ocenianej interwencji. Ponadto, częstość występowania normalizacji stężenia IGF-1 w dawce zmiennej PEG była również bardzo wysoka i wynosiła 64% dla oceny w 12 tyg., oraz 75% dla oceny podczas jakiegokolwiek wizyty.

Wysoką normalizację IGF-1 w surowicy osiągnięto również w fazie dodatkowej badania *Trainer 2000*, gdzie w czasie leczenia PEG przez 12 msc lub w dłuższym okresie obserwacji aż 97% pacjentów uzyskało normalizację stężenia IGF-1 (*van der Lely 2001*).

Subpopulacja pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia i/lub terapia SSA):



[REDACTED]

❖ Zmiany stężenia IGF-1 w surowicy:

Populacja ogółem: We wszystkich trzech grupach pacjentów stosujących PEG nastąpiła znamienna redukcja stężenia IGF-1 w surowicy. Największą procentową zmianę stężenia IGF-1 we krwi odnotowano dla najwyższej stosowanej dawki pegwisomantu 62,5% (SD: 21,3%), natomiast w grupie kontrolnej była ona wielokrotnie niższa.

Obliczone różnice średnich zmian procentowych były istotne na korzyść ocenianej interwencji.

W fazie przedłużonej (*Van der Lely 2001*) w poszczególnych kohortach (6, 12, 18 msc.) na skutek leczenia PEG odnotowano znamienną redukcję stężenia IGF-1 o co najmniej 50%. Redukcja ww. parametru była znamienna statystycznie względem wartości wyjściowych dla wszystkich analizowanych grup ( $p < 0,001$ ).

Subpopulacja pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia i/lub terapia SSA)

[REDACTED]

❖ Objętość guza przysadki: Wielkość guza przysadki w 12 tyg. okresie terapii PEG (niezależnie od dawki) utrzymywała się na mniej więcej stałym poziomie. W porównaniu do grupy kontrolnej w 12 tyg. jak również w fazie otwartej (*extension*) badania zmiany objętości gruczolaka przysadki nie były znamienne statystycznie. W publikacji *Van der Lely 2001* nie wykazano związku pomiędzy czasem trwania leczenia PEG, a wielkością guza.

❖ Zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich (rozmiar pierścionka): W badaniu *Trainer 2000* istotne zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich) w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku wyższych dawek leku - 15 mg oraz 20 mg ( $p = 0,001$ ).

❖ Jakość życia: W badaniu *Trainer 2000* we wszystkich grupach stosujących poszczególne dawki PEG (PEG 10 mg, PEG 15 mg, PEG 20 mg) odnotowano poprawę ogólnej jakości życia, podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano jej pogorszenie. Istotną statystycznie różnicę w porównaniu do placebo obserwowano dla całkowitego wyniku kwestionariusza SSSA.



Dla podskali oceniającej zmęczenie również uzyskano znamienne większą redukcję w liczbie punktów dla wszystkich analizowanych dawek PEG w porównaniu do grupy kontrolnej. Dla wyższych dawek PEG (15 mg i 20 mg) uzyskano znamienność statystyczną dla podskal: opuchlizna tkanek miękkich, nadmierna potliwość. Dla pozostałych podskal nie wykazano istotności statystycznej wyników.

- ❖ Gospodarka węglowodanowa: w badaniu *Van der Lely 2001* poziom stężenia insuliny na czczo oraz poziom stężenia glukozy na czczo we wszystkich okresach obserwacji uległ zmniejszeniu. Nie zaobserwowano istotnych zmian stężenia hemoglobiny glikowanej w poszczególnych grupach wydzielonych ze względu na okres obserwacji (6, 12 i 18 miesięcy).

#### Skuteczność rzeczywista:

Wyniki dla skuteczności praktycznej zostały oparte na 8 badaniach obserwacyjnych: *GPOS, ACROSTUDY, Basavilbaso 2010, Marazuela 2009, Marazuela 2011, Buhk 2010, Bianchi 2013, Zgliczyński 2007*.

- ❖ Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy: Odsetek osób z normalizacją stężenia IGF-1 w surowicy po 3 msc leczenia wynosił 45,0%, wzrastając w dalszym okresie leczenia, osiągając po 6 msc terapii PEG wartości od 54,4% do 58,8%. Po 12 msc normalizację uzyskało od 61,4% do 67,7% pacjentów, a po 18 msc terapii odsetek normalizacji wzrósł do 84%. Z kolei, po co najmniej 5 latach leczenia normalizację IGF-1 osiągnięto u 72,6% - 80% pacjentów. Po 6 i 7 latach stosowania PEG odsetek pacjentów, którzy uzyskali normalizację był również wysoki i wynosił odpowiednio: 67,2% i 70,8% (*Strasburger 2018*). W badaniu *ACROSTUDY (Freda 2015)* u chorych, którzy otrzymywali monoterapię PEG przez średni okres wynoszący 7,5 lat (zakres: 1- 9,9 lat) normalizacja IGF-1 wyniosła odpowiednio 15% w okresie wyjściowym, 63,8% po roku oraz 65,8% po 5 latach. Obliczone na podstawie danych z badań obserwacyjnych średnie ważone odsetki wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 po 6, 24 msc oraz po co najmniej 5 latach wynosiły odpowiednio: 55% (95% CI: 51%; 59%); 62% (95% CI: 59%; 66%), 68% (95% CI: 64%; 71%) oraz 73% (95% CI: 68%; 78%).
- ❖ Jakość życia: W badaniu *Zgliczyński 2007* u wszystkich 5 chorych podanie PEG prowadziło do poprawy klinicznej wyrażonej w zmniejszeniu dolegliwości bólowych ze strony układu kostno-stawowego, zmniejszeniu bólów głowy oraz zmniejszeniu obrzmienia tkanek miękkich (skala SSS). Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia u pacjentów zdecydowanej poprawy samopoczucia w czasie 12-tyg. leczenia wynosi 13,08 (95% CI: 1,01; 170, 31) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PEG w porównaniu do chorych kontynuujących leczenie SSA. Po 12 miesiącach (*GPOS – Sievers 2010*) terapii PEG istotną poprawę jakości życia w skali PASQ zaobserwowano w 3 podskalach: opuchlizna tkanek miękkich ( $p=0,0026$ ), parestezje ( $p=0,0003$ )

oraz osiągnięty stan zdrowia ( $p=0,0026$ ). Natomiast po zastosowanym okresie *follow-up* nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie względem wartości wyjściowych w ocenie podskali analizującej: ból głowy, pocenie się oraz ból stawów i zmęczenie. Ponadto znamienne statystycznie wyniki uzyskano dla całkowitego wyniku wg kwestionariusza PASQ ( $p=0,0023$ ).

## 7.2. Bezpieczeństwo

### Bezpieczeństwo: 12 tyg. okres obserwacji (Trainer 2000):

- ❖ Utraty pacjentów z badania: łącznie utracono 4 pacjentów (2 w grupie kontrolnej oraz 2 pacjentów w grupie PEG 15 mg) po 12 tyg. Obliczone ryzyko względne dla porównania PEG 15 mg vs grupa kontrolna nie wykazało znamienności statystycznej wyników.
- ❖ Zdarzenia niepożądane: Podczas 12 tyg. trwania badania PEG (niezależnie od dawki) był dobrze tolerowany przez pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaobserwowanymi w grupie stosującej PEG były: infekcje górnych dróg oddechowych (17,5%), bóle głowy (10%) oraz dolegliwości bólowe (8,8%). Biegunki, nudności i wzdęcia najczęściej występowały w grupie pegwisomantu w dawce 20 mg. Obliczone ryzyka względne dla porównania PEG (10 mg, 15 mg, 20 mg) vs grupa kontrolna nie wykazały istotności statystycznej wyników.

### Bezpieczeństwo: 18 msc. okres obserwacji (Van der Lely 2001):

- ❖ Zdarzenia niepożądane: Długoterminowa ocena profilu bezpieczeństwa PEG wykazała, że najczęstszymi odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia, ból głowy, objawy grypopochodne oraz ból. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszane były przez 11% pacjentów i na ogół miały charakter łagodny i nie wymagały dodatkowego leczenia.
- ❖ Parametry laboratoryjne: Średnie stężenia parametrów laboratoryjnych mieściły się w granicach normy na początku badania, ale nie uległy zmianie podczas trwania badania. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie zmian w parametrach życiowych, w zapisie EKG oraz RTG klatki piersiowej. Średnie stężenie cholesterolu w surowicy krwi na początku badania znajdowało się powyżej zalecanego poziomu, ale nie zmieniło się znacząco w czasie terapii PEG.

### Bezpieczeństwo na podstawie rzeczywistej praktyki:

- ❖ Utraty pacjentów z badania ogółem: Odsetek utraty pacjentów z badania ogółem waha się od 4% (Marazuela 2011) do 26,2% (Buhk 2010). Przeprowadzona metaanaliza z badań Marazuela 2009, Buhk 2010 oraz Marazuela 2011 wykazała, że średni ważony odsetek utraty pacjentów ogółem wynosi 13% (95% CI: 3%; 29%).

- ❖ Zgony: W 2 długoterminowych badaniach obserwacyjnych (max: 11 lat - *Freda 2015*) obserwowano bardzo niski odsetek zgonów u pacjentów otrzymujących PEG w monoterapii – od 3% w badaniu *ACROSTUDY* do 4% w badaniu *Marazuela 2011*. Wszystkie odnotowane zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem PEG. Średni ważony odsetek przypadków zgonów spośród obserwowanych pacjentów wyniósł 3% (95% CI: 2%; 5%).

### 7.3. Jakość życia

Objawy akromegalii mogą mieć istotny, negatywny wpływ na jakość życia chorych oraz niską samoocenę, co wynika głównie ze zmian wyglądu (gł. zniekształcenie twarzoczaszki) oraz z objawów ogólnoustrojowych (złewne poty, bóle głowy) [15]. U chorych z akromegalią, oprócz podstawowych objawów, w przypadku długotrwałego braku kontroli choroby, rozwijają się często schorzenia towarzyszące w obrębie układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, powikłania metaboliczne (cukrzyca) oraz nowotwory [15]. Te wszystkie czynniki mogą powodować, że jakość życia pacjentów, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności dostępnego leczenia ulega znacznemu pogorszeniu w porównaniu do osób zdrowych.

W badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [55], nie oceniono jakości życia według ogólnych skal takich jak EQ-5D czy SF-36.

W głównym badaniu z randomizacją *Trainer 2000* [77] we wszystkich grupach stosujących poszczególne dawki pegwisomantu odnotowano poprawę ogólnej jakości życia (obniżenie punktacji), podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano jej pogorszenie (podwyższenie punktacji). Istotną statystycznie różnicę w porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano dla całkowitego wyniku kwestionariusza SSSA (*Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly*), a także w podskali oceniającej zmęczenie (dla dwóch wyższych dawek leku).

Inną skalą oceny jakości życia wykorzystywaną w badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z akromegalią jest AcroQoL (ang. *Disease-specific acromegaly QoL questionnaire*).

Z uwagi na brak możliwości wyznaczenia wartości użyteczności związanej z jakością życia chorych z akromegalią na podstawie badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [55] dokonano szybkiego przeglądu publikacji (słowa kluczowe: „((AcroQoL OR SSSA) AND mapping AND EQ-5D)”) w bazie medycznej *Pubmed*, dotyczących mapowania kwestionariuszy AcroQoL i SSSA na EQ-5D. Zidentyfikowano jedno opracowanie obrazujące model mapowania kwestionariusza AcroQoL na EQ-5D (*Badia 2018* [7]). Szerszy opis publikacji *Badia 2018* zamieszczono w rozdziale dotyczącym użyteczności stanów zdrowia (rozdziały 9.3.1.3 oraz 12.3.2).

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w ramach przeglądu publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano publikacje [8, 85], w których wyniki wykazały statystycznie istotny związek między domenami kwestionariusza AcroQoL i VAS EQ-5D. Poprawa globalnego wyniku AcroQoL była związana z globalną poprawą VAS w EQ-5D. Biorąc pod uwagę powyższe w pierwszej kolejności poszukiwano użyteczności stanów zdrowia wyznaczonych najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez NICE oraz zgodną z wytycznymi AOTMiT [3]. Szczegółowy opis zamieszczono w rozdziałach 9.3.1.3 oraz 12.

#### 7.4. Technika analityczna

W zależności od wyników analizy efektywności klinicznej oraz danych na temat użyteczności stanów zdrowia wytyczne AOTMiT [2] zalecają w ramach analizy ekonomicznej wykorzystanie następujących technik analitycznych:

- Analiza koszty-użyteczność;
- Analiza koszty-efektywność;
- Analiza minimalizacji kosztów.

W przypadku, gdy porównywane technologie dają różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika umożliwiającego porównanie, wytyczne AOTMiT [3] zalecają zastosowanie analizy koszty-użyteczność.

W randomizowanym badaniu *Trainer 2000* [77], oceniającym skuteczność pegwisomantu, w przypadku wszystkich rozpatrywanych dawek pegwisomantu (10, 15 lub 20 mg) prawdopodobieństwo wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 po 12 tygodniach badania było kilkakrotnie, istotnie większe w porównaniu z grupą kontrolną tj. odpowiednio: 38%, 75% i 82% vs 10% [77] (szczegóły omówiono w rozdziale 9.3.1). Z tego względu zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej będzie analiza koszty-użyteczność (CUA).

Miara wyników zdrowotnych w analizie CUA (wyrażona w jednostkach QALY) jest rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób o istotnym wpływie na jakość życia chorego. Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*).

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci:

- całkowitych wyników zdrowotnych i odrębnie całkowitych kosztów porównywanych technologii, poszczególnych kategorii kosztów, różnicy w kosztach całkowitych oraz wynikach zdrowotnych, różnicy w poszczególnych kategoriach kosztów. Wyniki zaprezentowano w postaci

wartości średniej wraz z miarami rozrzutu (pochodzącymi z analizy probabilistycznej).

- inkrementalnych (ICUR) i bezwzględnych (CUR) współczynników kosztów do wyników zdrowotnych.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii (pegwisomant) i porównanie ich do kosztów i efektów terapii alternatywnych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do dostępnych terapii. Dodatkowo efekty zdrowotne przedstawione zostały pod postacią zyskanych lat życia (ang. *life years gained*, LYG).

Odniesienie do art.13

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanych ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w ChPL dla produktu *Somavert*<sup>®</sup> oraz w wytycznych klinicznych, stosowanie pegwisomantu w terapii akromegalii jest zasadne w przypadku nieskuteczności metod leczenia (tj. leczenia chirurgicznego i/lub radioterapii oraz terapii farmakologicznej: analogi somatostatyny). Zatem żadna z wyżej wymienionych metod nie zostanie w pełni zastąpiona przez wnioskowaną technologię (tj. pegwisomant), możliwe jest jedynie uzupełnienie wyżej wymienionych terapii przez wnioskowaną technologię w uzasadnionych przypadkach.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, technologią opcjonalną jest najlepsza terapia podtrzymująca (ang. *best supportive care*, BSC) lub technologie o skuteczności placebo. A zatem, biorąc pod uwagę powyższe rozważania, jako technologię alternatywną należy uwzględnić placebo lub najlepszą opiekę medyczną.

W przypadku analizowanego leku stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie

tolerowali oni takiej terapii komparatorem w ramach analiz HTA powinna być najlepsza dostępna terapia standardowa rozumiana, jako kontynuacja nieskutecznego leczenia analogami somatostatyny (tzn., pomimo, iż wcześniej nie wykazały one skuteczności w normalizacji stężenia IGF-1) (stanowisko zgodne z opinią analityków AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla leku *Signifor*<sup>®</sup> [2]).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania [55] nie zidentyfikowano badania RCT bezpośrednio porównującego pegwisomant z kontynuacją nieskutecznego SSA we wnioskowanej populacji. Udało się jednak zidentyfikować badanie obserwacyjne (polskie) z grupą kontrolną (*Zgliczyński 2007*), w którym PEG był porównywany z SSA. Wyniki badania *Zgliczyński 2007* wskazują, że dalsze leczenie analogami SSA po ich wcześniejszej nieskuteczności nie powoduje poprawy stężenia IGF-1. Po 12 tygodniach leczenia stężenie IGF-1 było istotnie niższe w grupie leczonej PEG w porównaniu z wartościami wyjściowymi (604 vs 1270 ng/ml) oraz w porównaniu z grupą kontrolną, która kontynuowała leczenie SSA (604 vs 1330), natomiast w grupie leczonej SSA stężenie IGF-1 nie zmniejszyło się w porównaniu do wyników wyjściowych (1270 ng/ml w okresie wyjściowym oraz 1330 ng/ml po 12 tyg.). A zatem kontynuacja leczenia ma w tej populacji skuteczność placebo.

Potwierdza to również badanie *Gadelha 2014* (włączone do raportu dla leku *Signifor*<sup>®</sup>), gdzie porównywano leczenie pasyreotydem (*Signifor*<sup>®</sup>) z leczeniem okreotydem/lanreotydem. W grupie kontrolnej – otrzymującej SSA – u żadnego pacjenta (0%) nie doszło do kontroli biochemicznej ani normalizacji IGF-1, potwierdzając tym samym, że kontynuacja SSA jest technologią o skuteczności placebo. [2]

Ze względu na liczne ograniczenia w przeprowadzaniu badań randomizowanych z kontynuacją nieskutecznego SSA w analizowanej populacji chorych (trudności etyczne, kliniczne i logistyczne) analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości nad SSA. Analiza kliniczna zawiera jednak badanie RCT dowodzące wyższości nad technologią medyczną (placebo), a zatem nie ma zasadności do zastosowania art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [36].

## 8. Ocena kosztów

### ➤ Kategorie kosztów

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), oraz z perspektywy wspólnej – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) tj.:

- ❖ koszty pegwisomantu;
- ❖ pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie);
- ❖ koszty technologii o skuteczności placebo (aktualna praktyka).

Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich.

W przypadku długotrwałego braku kontroli choroby, u chorych z akromegalią, znacznie częściej niż, w populacji ogólnej, mogą wystąpić schorzenia towarzyszące w obrębie układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, układu kostno-stawowego (np. artropatia), zaburzenia metaboliczne (cukrzyca) oraz nowotwory [22, 33, 49, 69, 70]. Schorzenia te z kolei bezpośrednio wymagają dodatkowych interwencji medycznych lub zwiększają ryzyko wystąpienia dalszych powikłań. W analizie ekonomicznej *Connock 2007* [27] wykonano oszacowanie kosztów chorób towarzyszących, w obu grupach chorych, jednak uzyskana różnica w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego przez rok była niewielka (ok. 160 £). Prawdopodobnie wynika to z faktu, że u chorych z akromegalią na tym etapie leczenia i zaawansowania choroby wystąpiły już wspomniane schorzenia towarzyszące i normalizacja stężenia IGF-1 może częściowo powodować cofnięcie się objawów i poprawę jakości życia, jednakże często nadal stosowane będzie leczenie, które powoduje, że generowane są koszty w obu grupach chorych. Z tego względu przyjęto konserwatywne założenie, że leczenie pegwisomantem nie generuje dodatkowych oszczędności w związku ze złagodzeniem lub nawet remisją powikłań towarzyszących akromegalii u pacjentów uzyskujących normalizację stężenia IGF-1.

- Identyfikacja i pomiar zużytych zasobów oraz ustalenie kosztów jednostkowych

Wszystkie dane kosztowe przedstawiają stan na dzień 6 lutego 2018 roku.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń, która obowiązuje od 1 października 2017 r.

Tabela 4 Wycena punktowa NFZ

Parametr	Wycena punktowa (pkt)	Źródła danych
Wycena świadczeń	1 pkt = 1 PLN	[93, 94]

Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różnią się dla porównywanych interwencji i wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

Ponieważ w analizie ekonomicznej należy uwzględniać tylko te koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii w codziennej praktyce klinicznej (tj. rzeczywiste zużycie leków przypadające na pojedynczego pacjenta) zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] w analizie podstawowej wykorzystano realne zużycie jednostek uwzględnionych leków (tj. zużyte miligramy produktów). W analizie wrażliwości natomiast testowano zużycie pełnych fiolek leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów.

W poniższych rozdziałach przedstawiono oszacowanie kosztów jednostkowych, zużycia poszczególnych zasobów oraz wartości parametrów kosztowych wprowadzonych do modelu.

### 8.1. Koszty pegwisomantu

Pegwisomant w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (lek Somavert®, 0,01 g, 0,015 g, 0,02 g) nie znajduje się aktualnie na wykazie leków refundowanych [59]. Założono, że w przypadku refundacji produkt leczniczy Somavert® będzie finansowany w ramach wykazu leków stosowanych w programie lekowym od 1 stycznia 2019 r.

Cenę hurtową preparatu Somavert® obliczono na podstawie proponowanej przez producenta, firmę Pfizer Polska Sp. z o.o., ceny zbytu netto (tj. ceny ex-factory). Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [58] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [79].



W sytuacji wprowadzenia refundacji pegwisomantu (*Somavert*<sup>®</sup>) w ramach „Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (leki stosowane w ramach programu lekowego) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku (zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją lek kwalifikuje się do nowej grupy limitowej (rozdział 6.7), aktualnie brak jest programu lekowego dla pacjentów dorosłych z akromegalią).

Tabela 5 Kalkulacja ceny hurtowej leku *Somavert*<sup>®</sup>

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa/ wysokość limitu [PLN/op.]	Koszt z persp. NFZ [PLN/mg] <sup>*</sup>	Źródła danych
<i>Somavert</i> <sup>®</sup> , proszek i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań, 10 mg (30 fioł. z proszkiem + 30 fioł. z rozp.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[firma Zlecająca, 58, 79]
<i>Somavert</i> <sup>®</sup> , proszek i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań, 15 mg (30 fioł. z proszkiem + 30 fioł. z rozp.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

op. – opakowanie; persp. – perspektywa; <sup>\*</sup>koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej (ten koszt został wprowadzony do modelu przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku)

Wycenę punktową 1 mg leku przyjęto na aktualnym poziomie 1 pkt NFZ (1 pkt NFZ=1 PLN [38]), a koszt 1 mg leku oszacowano na [REDACTED].

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

Tabela 6 Kalkulacja ceny hurtowej leku *Somavert*<sup>®</sup> uwzględniająca proponowany RSS

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa/ wysokość limitu [PLN/op.]	Koszt z persp. NFZ [PLN/mg] <sup>*</sup>	Źródła danych
<i>Somavert</i> <sup>®</sup> , proszek i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań, 10 mg (30 fioł. z proszkiem + 30 fioł. z rozp.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[firma Zlecająca, 58, 79]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa/wysokość limitu [PLN/op.]	Koszt z persp. NFZ [PLN/mg]*	Źródła danych
Somavert®, proszek i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań, 15 mg (30 fioł. z proszkiem + 30 fioł. z rozp.)	██████████	██████████	██████████	██████████	

op. – opakowanie; persp. – perspektywa; \*koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

Zgodnie z zalecanym dawkowaniem leku Somavert® w projekcie programu lekowego początkową, nasycającą dawkę 80 mg pegwisomantu należy podać podskórnie pod nadzorem lekarza. Następnie 10 mg produktu Somavert® rozpuszczonego w 1 ml rozpuszczalnika należy podawać raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Dawki należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy. Należy oznaczać stężenia IGF-1 w surowicy co 4 do 6 tygodni i stopniowo zwiększać dawkę tak, aby utrzymywać stężenia IGF-1 w surowicy, w zakresie właściwym dla płci i wieku i uzyskać optymalną odpowiedź terapeutyczną. Maksymalna dawka wynosi 30 mg/dobę. [26, 62]

Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek (mg) leku zamieszczono w rozdziale 8.4.

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe pegwisomantu (koszt jednakowy z perspektywy NFZ i wspólnej).

Tabela 7 Koszty jednostkowe pegwisomantu - zestawienie

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN/1 mg]*	Źródła danych
Koszt jednostkowy pegwisomantu [PLN/mg]	██████████	
Koszt jednostkowy pegwisomantu [PLN/mg] z uwzględnieniem RSS	██████████	[58, 79]

\*koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej; \*do modelu wprowadzono koszt jednostkowy PEG z uwzględnieniem 5% obniżenia kosztu dla płatnika publicznego ██████████

## 8.2. Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego dla akromegalii

Oprócz kosztów samego leku, w analizie uwzględniono także koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty jego podania w ramach programu lekowego oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego.

### 8.2.1. Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonistą receptora hormonu wzrostu [26]. Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia pegwisomantem przyjęto na poziomie aktualnego świadczenia „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia hormonem wzrostu oraz insulinopodobnym czynnikiem wzrostu – 1” (kod świadczenia 5.08.07.0000005) z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe), załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 3/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 17 stycznia 2018 r. [89]

Tabela 8 Kwalifikacja i weryfikacja leczenia hormonem wzrostu w ramach programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt]	Wycena punktowa [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
Kwalifikacja do leczenia hormonem wzrostu lub insulinopodobnym czynnikiem wzrostu – 1 oraz weryfikacja jego skuteczności (5.08.07.0000005)	338,00	1,00	338,00	[89, 90]

\* koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej (koszt kwalifikacji do innych programów lekowych jest na takim samym poziomie, jak przedstawiony powyżej tj. 338 PLN)

### 8.2.2. Koszty podania leku

Terapia pegwisomantem powinna być rozpoczęta pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu akromegalii. Początkową, nasycającą dawkę 80 mg pegwisomantu należy podać podskórnie pod nadzorem lekarza, następne dawki należy podawać raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. [26] W związku z powyższym, do kosztów realizacji programu doliczono koszt pierwszej wizyty w ramach, której zostanie podana dawka początkowa pegwisomantu, a w związku z codziennym stosowaniem leku pacjent zostanie przeszkolony odnośnie samodzielnego podawania leku.

Tabela 9 Koszty podania leku w ramach programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt]	Wycena punktowa [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16	1,00	108,16	[89, 57]

\* koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

### 8.2.3. Koszty monitorowania w programie lekowym

Zgodnie z opisem projektu programu lekowego monitorowanie leczenia pegwisomantem obejmuje [62]:

- stężenie IGF-1 w surowicy należy mierzyć co 4 do 6 tygodni i stopniowo zwiększać dawkę celem uzyskania optymalnej kontroli terapeutycznej, a następnie co 3 miesiące;
- po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy wykonać badanie rezonansu magnetycznego okolicy siodła tureckiego. Począwszy od drugiego roku leczenia badanie to należy wykonywać co 12 miesięcy. Badanie należy wykonać niezwłocznie w sytuacji pogorszenia pola widzenia;
- należy oznaczać aktywność aminotransferaz alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) w surowicy co 4 do 6 tygodni przez sześć pierwszych miesięcy terapii pegwisomantem, oraz zawsze u pacjentów z objawami sugerującymi ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby. Należy również wykluczyć choroby przebiegające z zastojem żółci u pacjentów z podwyższonymi aktywnościami AlAT i AspAT, oraz u pacjentów leczonych uprzednio analogami somatostatyny;
- badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;
- ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaków przysadki po 3 miesiącach leczenia, a następnie nie rzadziej niż 1 raz do roku i zawsze w przypadku wystąpienia nowych ubytków w polu widzenia lub subiektywnego pogorszenia pola widzenia;
- ocena wyrównania czynności nadnerczy i tarczycy, co 6 miesięcy;
- ocena jakości życia po 12 miesiącach (np. skala AcroQoL).

Koszty monitorowania leczenia pegwisomantem w ramach programu lekowego będą rozliczane, jako ryczałt roczny za diagnostykę. W celu oszacowania wyceny punktowej tego świadczenia wykorzystano wyceny świadczeń NFZ dla procedur, które zostały wymienione w opisie monitorowania leczenia w projekcie programu lekowego dla pegwisomantu [62].

Wycenę świadczeń w ramach, których miałyby zostać przeprowadzone monitorowanie leczenia akromegalii pegwisomantem określono na podstawie zarządzeń w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami [91, 92]. Szczegółową charakterystykę wymienionych poniżej świadczeń zamieszczono w załączniku (załącznik 16.3, Tabela 49).

Tabela 10 Wycena uwzględnionych w analizie świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Nazwa świadczenia (kod)	Wartość punktowa [pkt]	Wycena punktowa [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)	33	1,00	33,00	[92]

Nazwa świadczenia (kod)	Wartość punktowa [pkt]	Wycena punktowa [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	65	1,00	65,00	
MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym (5.03.00.0000078)	605	1,00	605,00	

W poniższej tabeli zestawiono założenia dotyczące częstości wykonywania poszczególnych badań wykonywanych w ramach monitorowania wraz z określonymi ambulatoryjnymi świadczeniami specjalistycznymi.

Zgodnie z opisem projektu programu lekowego oznaczenie stężenia IGF-1 powinno być wykonywane co 4-6 tygodni (średnio 11 razy w ciągu roku) celem uzyskania optymalnej kontroli terapeutycznej a następnie co 3 miesiące, a oznaczenie stężenia aminotransferaz alaninowej (AIAT) i asparaginianowej (AsPAT) powinno być wykonywane co 4-6 tygodni przez sześć pierwszych miesięcy terapii pegwisomantem (średnio 6 razy w ciągu roku, przy założeniu, że rok ma 52 tygodnie). Biorąc po uwagę częstość wykonywania oznaczenia stężenia IGF-1 założono, że monitorowanie poziomu glukozy we krwi i/lub osoczu będzie przeprowadzane przy okazji tych wizyt.

Tabela 11 Częstość wykonywania poszczególnych świadczeń w ramach monitorowania leczenia akromegalii pegwisomantem [62, 91]

Rodzaj badania	Miesiąc											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Stężenie IGF-1 w surowicy	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rezonans magnetyczny (MR)						✓						✓
Stężenia aminotransferaz AsPAT, AIAT	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
Ocena pola widzenia			✓									
Ocena czynności nadnerczy i tarczycy						✓						✓
Ocena jakości życia												✓
Nazwa świadczenia	W12	W12	W12	W12	W12	W12+MR	W11	W11	W11	W11	W11	W12+MR

Na podstawie powyższych danych oszacowano roczny koszt monitorowania leczenia akromegalii pegwisomantem wynoszący 1 830,00 PLN (tj. 7 x W12 + 5 x W11 + 2 x MR), co wg stosowanej wyceny punktowej daje 1 830 pkt.

Tabela 12 Ryczałt roczny za diagnostykę w programie lekowym dla pegwisomantu

Nazwa świadczenia (kod)	Wartość punktowa {pkt}	Wycena punktowa [PLN]	Koszt świadczenia# [PLN]	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia akromegalii pegwisomantem	1 830	1,00	1 830,00	[91, 92], projekt programu lekowego, kalkulacja własna

# koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

W analizie wrażliwości testowano natomiast wielkość ryczałtu diagnostycznego dla programu lekowego „Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) hormonem wzrostu” wynoszącą 1 784,64 PLN [93].

### 8.3. Koszty technologii o skuteczności placebo (aktualna praktyka)

Aktualną praktyką w analizowanej populacji pacjentów jest kontynuacja terapii (nieskutecznymi) analogami somatostatyny (technologia o skuteczności placebo, 6.2.3).

#### 8.3.1. Koszty oktreotydu i lanreotydu

W Polsce w leczeniu akromegalii stosowane są obecnie dwa analogi somatostatyny – oktreotyd (*Sandostatin®*) i lanreotyd (*Somatuline®*) [15, 59, 60].

Oktreotyd i lanreotyd są finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu akromegalia w ramach grup limitowych: 79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu – oktreotyd oraz 79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu. W analizie uwzględniono wyłącznie opakowania oktreotydu w dawce 30 mg i lanreotydu w dawce 120 mg (zgodnie z zalecanym dawkowaniem analizowanych technologii [15]). Analogiczne założenie dotyczące dawkowania oktreotydu przyjęli autorzy analizy dla pasyreotydu, która została zweryfikowana przez analityków AOTMiT w 2017 r. [2] („Pomimo, że w ChPL *Sandostatin Lar* jest możliwe otrzymywanie przez pacjentów oktreotydu w dawce 40 mg co 28 dni, w niniejszej analizie przyjęto, że oktreotyd będzie podawany w dawce 30 mg przez 28 dni. Takie podejście argumentowano, brakiem przekonujących dowodów naukowych (RCT) potwierdzających wyższą skuteczność dawki 40 mg nad 30 mg.”). Analitycy AOTMiT uznali, że takie podejście jest konserwatywne kosztowo (nie zawyża kosztów związanych z zastosowanym komparatorem).

Ponadto należy zauważyć, iż wyniki retrospektywnej fazy badania *Lanro-Study*, przeprowadzonego w warunkach polskich, wskazują, iż wśród pacjentów z akromegalią najczęściej stosowaną dawką okterotydu LAR jest dawka 30 mg (77%), pozostałe dawki stosuje się rzadziej, tj. 19% otrzymywało dawkę 20 mg i zaledwie 4% pacjentów dawkę 40 mg [60].

Tabela 6 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających okterotydu w dawce 30 mg i lanreotydu w dawce 120 mg [59]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dopłata NFZ (kwota refundacji) [PLN]
Preparaty zawierające okterotydu w dawce 30 mg					
<i>Sandostatin</i> LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg; 1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	6 917,55	6 917,55	ryczałt	4,57	6 912,98
Preparaty zawierające lanreotydu w dawce 120 mg					
<i>Somatuline</i> Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg; 1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	6 430,15	6 430,15	ryczałt	4,27	5 756,42*

\* ponieważ kwota refundacji z aktualnego Obwieszczenia (6 425,88 PLN za opakowanie) różni się od kwoty refundacji przedstawionej w komunikatach DGL dotyczących wartości refundacji cen leków według kodów EAN za okres styczeń-październik 2017 [39] (5 756,42 PLN za opakowanie), w analizie do kalkulacji kosztów wykorzystano dane z komunikatów DGL (dane odzwierciedlają rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem lanreotydu)

Wymienione powyżej leki wydawane są pacjentowi w ramach sprzedaży aptecznej, zatem płatnik nie ponosi kosztów ich podania.

W przypadku analogów somatostatyny, w obliczeniach kosztów uwzględniono rynkowe proporcje obu preparatów, opierając się na najbardziej aktualnej liczbie sprzedanych opakowań (*Sandostatin* LAR 30 mg i *Somatuline* Autogel 120 mg), uzyskanej na podstawie danych z komunikatów DGL za okres styczeń-październik 2017 [39] (szczegóły - załącznik 16.4, Tabela 50).

Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych dawek w ciągu roku zamieszczono w rozdziale 8.4.

Poniżej przedstawiono kalkulację kosztów średniej dawki lanreotydu i okterotydu tj. technologii o skuteczności placebo stosowanej u pacjentów z akromegalią w zależności od przyjętej perspektywy.

Tabela 6 Koszty jednostkowe technologii o skuteczności placebo (kontynuacja terapii (nieskutecznymi) SSA)

Produkt	Dawka jednostkowa	Udział leku (na podst. DGI za okres 01-10.2017) [39], szczegóły - załącznik 16.4, Tabela 50	Koszt dawki jednostkowej [PLN]		Koszt dawki jednostkowej uwzględniający udział [PLN]	
			Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Oktreotyd	30 mg	33,58%	6 912,98	6 917,55	2 321,45	2 322,99
Lanreotyd	120 mg	66,42%	5 756,42	6 430,15	3 823,35	4 270,84
Średni koszt dawki jednostkowej [PLN]					6 144,80	6 593,82

### 8.3.2. Koszty monitorowania technologii o skuteczności placebo

Koszty monitorowania technologii o skuteczności placebo (monitorowanie poza programem lekowym) oszacowano w oparciu o dane z polskiego badania *Lanro-Study* [60], którego celem było przedstawienie wyników uzyskanych w fazie retrospektywnej badania *Lanro-Study*, oceniającej zużycie zasobów ochrony zdrowia na leczenie preparatem *Somatuline Autogel®* chorych z akromegalią w Polsce. W badaniu tym przedstawiono zużyte zasoby na procedury diagnostyczne w populacji 143 chorych z akromegalią.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące najczęściej wykonywanych procedur w ciągu roku u pacjentów stosujących lanreotyd 120 mg w badaniu *Lanro-Study* wraz z przypisanym świadczeniem oraz jego kosztem. Koszty przypisanych świadczeń określono na podstawie zarządzeń w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami [91, 92].

Tabela 13 Koszty monitorowania terapii o skuteczności placebo w ciągu roku

Procedura diagnostyczna	Częstość na pacjenta /rok	Przypisane świadczenia	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt roczny* [PLN]	Źródła danych
Wizyty ambulatoryjne <sup>a</sup>	4,77	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	65,00	310,05	[60, 91, 92], kalkulacja
Badanie rezonansu magnetycznego mózgu	0,57	MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym (5.03.00.0000078)	605,00	344,85	
Badanie USG szyi (tarczycy i przytarczyc)	0,55	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	65,00	35,75	
Badanie USG jamy brzusznej	0,18	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	65,00	11,70	
Średni roczny koszt				702,35	kalkulacja

<sup>a</sup>biorąc pod uwagę definicję przypisanego świadczenia (Tabela 49) założono konserwatywnie, że badania laboratoryjne będą rozliczane w ramach tego świadczenia; \* koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej



Oszacowany na podstawie powyższych danych koszt monitorowania akromegalii został określony na podstawie danych z ogólnej populacji pacjentów leczonych SSA [60] (założenie konserwatywne). W przypadku analizowanej populacji docelowej tj. pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii, koszt ten może być wyższy. Z tego względu w analizie wrażliwości testowano wpływ tego parametru na wyniki, zakładając, że koszt monitorowania terapii o skuteczności placebo jest taki sam jak skalkulowany koszt monitorowania programu lekowego dla pegwisomantu (1 830,00 PLN).

#### 8.4. Zużycie zasobów

Liczba zużytych mg pegwisomantu w ciągu roku

Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok, zatem, przeżycie jednego cyklu przez chorego z akromegalią oznacza stosowanie całorocznej terapii. Po tym okresie w przypadku nie uzyskania normalizacji IGF-1 zgodnie z opisem programu chory nie kontynuuje terapii pegwisomantem. Początkową, nasycającą dawkę 80 mg pegwisomantu należy podać podskórnie pod nadzorem lekarza (ChPL oraz opis programu lekowego). Następnie 10 mg produktu *Somavert*<sup>®</sup> rozpuszczonego w 1 ml rozpuszczalnika należy podawać raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Dawki należy dostosowywać na podstawie zmierzonego stężenia IGF-1 w surowicy. [26]

W dwóch badaniach początkowa dawka nasycająca (80 mg) była podawana w pierwszym dniu [77, 95]. W badaniu RCT *Trainer 2000* [77] po dawce nasycającej pacjenci otrzymywali 10, 15 lub 20 mg pegwisomantu przez 12 tygodni. A zatem w badaniu RCT pacjenci na początku terapii mieli stałą dawkę. W innych badaniach natomiast, po dawce nasycającej pacjenci otrzymywali pegwisomant w dawce 10 mg/dobę, ale dawka była dostosowywana w ustalonych przedziałach czasowych do uzyskania normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy lub osiągnięcia maksymalnej dawki (np. 30 mg na dobę).

W celu obliczenia kosztu rocznej terapii pegwisomantem przeanalizowano badania obserwacyjne włączone do analizy efektywności klinicznej [55] pod kątem średniego dziennego dawkowania, które uwzględniałyby dostosowanie dawki w zależności od uzyskania poziomu kontroli choroby (zgodnie z dawkowaniem z ChPL oraz opisem programu lekowego). Biorąc pod uwagę ustaloną długość cyklu w modelu (1 rok) w pierwszej kolejności analizowano włączone badania obserwacyjne, w których podano średnią dawkę dla tego okresu.

W trzech badaniach: GPOS z publikacji *Berg 2010*, *Buhk 2010* oraz ACROSTUDY opisane w publikacji *Strasburger 2018* podano dawkowanie dla 12 miesięcy obserwacji.

Tabela 14 Średnie dzienne dawkowanie pegwisomantu w badaniach klinicznych dla 12 miesięcy obserwacji

Badanie	Długość obserwacji	Liczba chorych	Średnia dawka
ACROSTUDY ( <i>Strasburger 2018</i> ) [73]	12 miesięcy	366*	15,6 mg/d*
		230**	16,9 mg/d**
			średnio 15,8 mg/d
GPOS ( <i>Berg 2010</i> ) [12]	12 miesięcy	133	16,8 mg/d
<i>Buhk 2010</i> [19]	12 miesięcy	62	18,1 mg/d
		Średnia ważona	16,38 mg/d

\*chorzy z normalizacją IGF-1; \*\*chorzy bez normalizacji IGF-1; #obliczono na podstawie dostępnych danych

W publikacji *Strasburger 2018* [73] podano średnie dawkowanie z dużego rejestru (ACROSTUDY) chorych z akromegalią oraz podano średnie dawki pegwisomantu w zależności, czy uzyskali oni kontrolę choroby, czy też nie. Dane te uzyskano dla największej grupy chorych (N = 596), są więc one najbardziej wiarygodne i w związku z tym zostały przyjęte w wariancie podstawowym analizie. W analizie wrażliwości przyjęto dodatkowo dla wszystkich chorych jedną wartość otrzymaną dla tych trzech badań (średnią ważoną 16,38 mg/d oraz najniższe i najwyższe raportowane (15,6 mg/d; 18,1 mg/d [12, 19, 73])).

Uwzględniając koszt jednostkowy pegwisomantu oraz średnie zużycie leku obliczono średni roczny koszt terapii. Zgodnie z opisem programu lekowego oraz ChPL dla leku *Somavert*<sup>®</sup> założono, że w pierwszym dniu pacjenci otrzymają dawkę inicjującą 80 mg, a w kolejnych dniach średnie dawkowanie u chorych z normalizacją IGF-1 oraz bez normalizacji IGF-1 będzie wynosić odpowiednio 15,6 mg/d i 16,9 mg/d. W analizie wrażliwości testowano również brak uwzględnienia dawki nasycającej.

Tabela 15 Roczny koszt terapii pegwisomantem w programie lekowym

Populacja	Dawka inicjująca mg	Średnia dawka mg/d	Koszt jednostkowy PEG [PLN/mg]#	Zużycie roczne* [mg]		Roczny koszt leku [PLN]	
				1 rok	kolejne lata	1 rok	kolejne lata
Chorzy z normalizacją IGF-1	80	15,6	■	5 762,30	5 697,90	■	■
Chorzy bez normalizacji IGF-1	80	16,9	■	6 235,83	6 172,73	■	■

PEG – pegwisomant; \*przy założeniu, że rok ma 365,25 dni; # koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

Roczny koszt leku (koszt na cykl) w zależności od poziomu odpowiedzi na leczenie mieści się w granicach 2 [redacted] [redacted] na jednego chorego.

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

PEG – pegwisomant; \*przy założeniu, że rok ma 365,25 dni; # koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

#### Liczba zużytych dawek technologii o skuteczności placebo

W rozdziale 8.3.1 skalkulowano średni koszt dawki technologii o skuteczności placebo (w analizowanej populacji docelowej taką technologią jest kontynuacja terapii (nieskutecznymi) analogami somatostatyny tj. oktreotydu i lanreotydu). W analizie uwzględniono dawkowania tych leków, odpowiednio 120 mg i 30 mg, co 4 tygodnie zgodnie z dawkowaniem z ChPL uwzględnionych produktów [24, 25], badaniem *Lanro-Study* [60] oraz założeniami z analizy dla leku pasyreotyd pozytywnie zweryfikowanych przez AOTMIT [2].

Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok. Analogi somatostatyny podawane są co 4 tygodnie (co 28 dni), co przy założeniu, że rok ma 52 tygodnie przekłada się średnio na 13 podań w ciągu roku.

Tabela 6 Roczne koszty technologii o skuteczności placebo (kontynuacja terapii (nieskutecznymi) SSA)

Parametr	Dawka jednostkowa	Liczba dawek w ciągu roku	Średni koszt dawki jednostkowej [PLN]		Roczny koszt technologii o skuteczności placebo [PLN]	
			Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Technologia o skuteczności placebo	30 mg co 4 tyg. lub 120 mg co 4 tyg.	13	6 144,80	6 593,82	79 882,45	85 719,71

Obliczony roczny koszt (koszt na cykl) technologii o skuteczności placebo wynosi 79 882,45 PLN z perspektywy NFZ oraz 85 719,71 PLN z perspektywy wspólnej.

## 9. Modelowanie

### 9.1. Opis modelu

W opracowanej pierwotnie analizie oparto się częściowo na walijskim modelu ekonomicznym dla pegwisomantu, złożonym przez podmiot odpowiedzialny do *NHS Wales* oraz na jego późniejszych modyfikacjach (*WMP 2005, Connock 2007, Moore 2009* [4, 27, 54]).

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej pegwisomantu w leczeniu akromegalii skonstruowano model decyzyjny Markowa z 20-letnim horyzontem czasowym. Długość jednego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 1 roku. Okres ten jest zgodny z okresem, po którym oceniano odpowiedź na leczenie w badaniach [12, 19, 29] (analogiczną długość cyku w modelu zastosowali autorzy zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dla pegwisomantu (*WMP 2005, Connock 2007, Moore 2009* [4, 27, 54])) oraz jest zgodny z projektem programu lekowego, w którym ocena odpowiedzi na leczenie następuje po 12-to miesięcznym okresie podawania pegwisomantu.

Zastosowaną w modelu metodą obliczeniową jest jednopoziomowa symulacja *Monte Carlo*, która jest nazywana mikrosymulacją, służąca analizie zmienności indywidualnej pacjentów. Oznacza to, że w przeciwieństwie do metody kohortowej, symulacja wykonywana jest sekwencyjnie, zgodnie z zadaną liczbą iteracji, z których każda odpowiada jednemu wirtualnemu pacjentowi, przechodzącemu, zgodnie ze zdefiniowanymi w modelu stanami i prawdopodobieństwami, ścieżkami zdarzeń tworzonymi przez gałęzie i węzły drzewa decyzyjnego. Każda mikrosymulacja obejmuje losowanie wartości zmiennych definiujących indywidualne charakterystyki pacjentów (takie jak wiek, płeć), a wirtualni pacjenci kolejno są wprowadzani do modelu i przechodzą ścieżkami zdarzeń, opisanymi prawdopodobieństwami przejścia. A zatem kohorta o określonej liczebności analizowana jest wielokrotnie pacjent po pacjencie, a podczas przechodzenia przez nich między stanami modelu w każdym cyklu gromadzone są cząstkowe wartości kosztów i efektów, które sumują się po zaistnieniu warunku terminacji i stanowią element końcowego zbioru wyników modelowania zadanej próby, na podstawie, którego obliczane są statystyki (m.in. średnie), wykorzystane dalej do obliczenia wartości inkrementalnego wskaźnika użyteczności kosztów (ICUR).

Modelowanie oparto na badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [55], w których populacja włączona do badania najbardziej odpowiada populacji określonej we wniosku refundacyjnym oraz opisie programu lekowego.

Pozostałe dane pochodzą z publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu (szczegóły rozdział 9.3.1.2).

W modelu pacjenci przechodzą z jednego stanu do drugiego zgodnie z prawdopodobieństwami przejść opisanymi w rozdziale 9.3.1.2 dotyczącym parametrów uwzględnionych w modelu.

Populację docelową w modelu zgodnie z opisem projektu programu lekowego [62] stanowią pacjenci dorośli (co najmniej 18 lat), z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny (SSA) nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w niniejszym modelu były:

- pegwisomant (Somavert®) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (scenariusz, w którym dostępny i refundowany jest pegwisomant, stanowiący dodatkową opcję terapeutyczną);
- technologia o skuteczności placebo (scenariusz aktualny, nazywany dalej kontynuacją SSA).

W modelu rozważono możliwe zdarzenia zdrowotne, które generują koszty leczenia w analizowanej populacji docelowej oraz świadczą o wyniku leczenia poszczególnymi opcjami terapeutycznymi. W obu porównywanych scenariuszach obserwowani są pacjenci w średnim wieku odpowiadającemu rozpoznaniu choroby w warunkach polskich (rozdział 9.3.1.1). Zdarzenia, które mogą wystąpić w trakcie rocznego cyklu, uwzględnione w modelu to:

- normalizacja stężenia IGF-1 – pacjent rozpoczyna następny cykl w stanie z normalnym stężeniem IGF-1 (stosując tylko pegwisomant);
- brak normalizacji stężenia IGF-1 – pacjent rozpoczyna następny cykl w stanie bez normalizacji stężenia IGF-1;
- wystąpienie zdarzeń skutkujących przerwaniem leczenia pegwisomantem (tylko pierwszy cykl);
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny;

Przykładowo, w ramieniu z dostępną opcją stosowania pegwisomantu pacjent może rozpocząć symulację, jako chory z odpowiedzią na lek Somavert®, utrzymać kontrolę stężenia IGF-1, przeżyć cykl i rozpocząć następny z zachowaną kontrolą choroby lub też rozpocząć, jako chory z brakiem odpowiedzi, w tym samym cyklu przerwać leczenie pegwisomantem i umrzeć z przyczyn ogólnych, kończąc tym samym symulację.

Chorzy, którzy przerwali leczenie pegwisomantem (np. z powodu działań niepożądanych, lub z powodu nie uzyskania wystarczającej odpowiedzi na leczenie), kontynuują symulację poza programem lekowym na leczeniu o skuteczności placebo, zwanym dalej kontynuacją SSA (tj. analogach

somatostatyny, czyli leczeniu, które nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1).

Możliwe ścieżki zdarzeń w modelu przedstawiono poniżej.

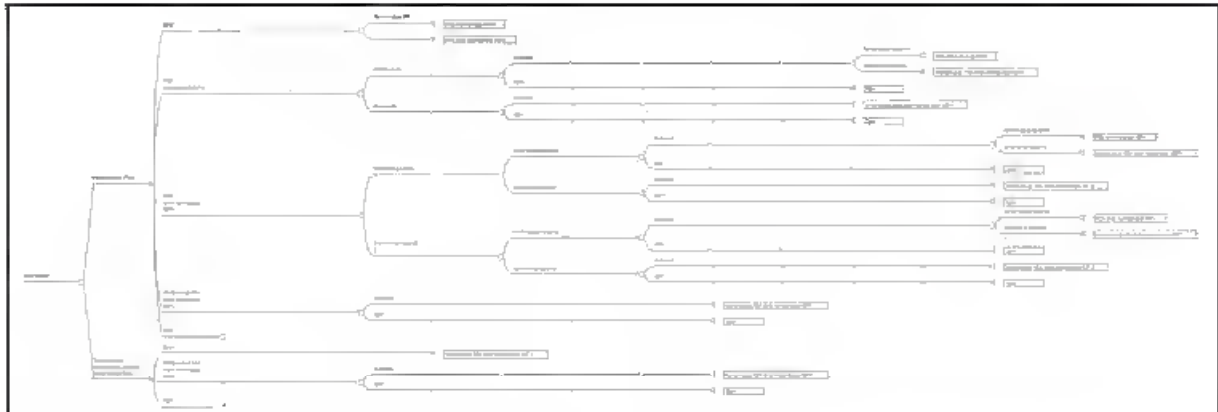


Diagram 1 Struktura modelu farmakoekonomicznego

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [67] skonstruowany model ekonomiczny umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro®* z możliwością wyboru perspektywy oraz wariantu z uwzględnieniem lub bez instrumentu dzielenia ryzyka, RSS).

## 9.2. Założenia modelu

Jednym z głównych zadań przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim, na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy.

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia, na których opiera się model:

Założenia ogólne:

- Model decyzyjny Markowa z 20-letnim horyzontem czasowym. Długość jednego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 1 roku. Okres ten jest zgodny z okresem, po którym oceniano odpowiedź na leczenie w badaniach [12, 19, 29] (analogiczną długość cyklu w modelu zastosowali autorzy zidentyfikowanych analiz

ekonomicznych dla pegwisomantu (WMP 2005, Connock 2007, Moore 2009 [4, 27, 54])). Biorąc pod uwagę wzrost odsetka osób z normalizacją stężenia IGF-1 w surowicy (szczegóły rozdział 9.3.1.2) w kolejnych latach leczenia założona długość cyklu 1 rok jest okresem odpowiadającym charakterystyce procesu chorobowego.

- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.
- Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

#### Założenia dotyczące charakterystyki pacjentów

- Populację docelową stanowią osoby dorosłe powyżej 18 roku życia z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny (SSA) nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.
- Populacja w modelu definiowana jest za pomocą: wieku oraz płci. Charakterystykę wyjściową analizowanej populacji docelowej ze względu na wyjściowy wiek pacjentów oraz płeć przedstawiono szczegółowo w rozdziale 9.3.1.1).
- W chwili rozpoczęcia modelowania pacjent jest zakwalifikowany do leczenia z zastosowaniem pegwisomantu lub do technologii o skuteczności placebo nazywanej dalej kontynuacją SSA.
- Chorzy, którzy przerwali leczenie pegwisomantem (np. z powodu działań niepożądanych, lub z powodu nie uzyskania wystarczającej odpowiedzi na leczenie), kontynuują symulację poza programem lekowym na leczeniu o skuteczności placebo (tj. analogach somatostatyny, czyli leczeniu, które nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1).
- Do analizy wykorzystano rzeczywiste zużycie pegwisomantu zareportowane w badaniach (szczegóły kalkulacji przedstawiono w rozdziale 8.4), które generowało zakładaną odpowiedź na leczenie.

#### Założenia dotyczące kosztów leczenia:

- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty pegwisomantu, pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie), koszty technologii o skuteczności placebo (aktualna praktyka).
- Zgodnie z opisem programu lekowego oraz ChPL dla leku Somavert® założono, że w pierwszym dniu pacjenci otrzymają dawkę inicjującą 80 mg.



a w kolejnych dniach średnie dawkowanie u chorych z normalizacją IGF-1 oraz bez normalizacji IGF-1 będzie wynosić odpowiednio 15,6 mg/d i 16,9 mg/d (na podstawie publikacji *Strasburger 2018* [73] tj. dużego rejestru chorych z akromegalią ACROSTUDY). Założone średnie dawkowanie uwzględnia w sobie zależność dostosowania dawki i stężenia IGF-1 w surowicy.

- W przypadku technologii o skuteczności placebo tj. analogów somatostatyny stanowiących aktualną praktykę, w obliczeniach kosztów uwzględniono rynkowe proporcje preparatów lanreotydu i oktreotydu, opierając się na najbardziej aktualnej liczbie sprzedanych opakowań (*Sandostatin LAR 30 mg* i *Somatuline Autogel 120 mg*), uzyskanej na podstawie danych z komunikatów DGL za okres styczeń-październik 2017 [39] (szczegóły - załącznik 16.4, Tabela 50).
- Koszty monitorowania technologii o skuteczności placebo (monitorowanie poza programem lekowym) oszacowano w oparciu o dane z polskiego badania *Lanro-Study* [60].

Założenia dotyczące stanów zdrowotnych:

- Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie rozumiane, jako odsetek przypadków normalizacji stężenia IGF-1 dla 12-miesięcznego okresu obserwacji zostały zaczerpnięte z badań *Buhk 2010* [19], *ACROSTUDY (Strasburger 2018 [73])*, *GPOS (Berg 2010 [12])*. Szczegóły wyboru prawdopodobieństw zamieszczono w rozdziale 9.3.1.2.
- Prawdopodobieństwo przerwania leczenia pegwisomantem oszacowano na podstawie średniego ważonego odsetka utraty pacjentów ogółem z badań *Marazuela 2009*, *Buhk 2010* oraz *Marazuela 2011* włączonych do analizy efektywności klinicznej [55]. Szczegóły wyboru prawdopodobieństw zamieszczono w rozdziale 9.3.1.2.
- Prawdopodobieństwo zgonu obliczono w oparciu o umieralność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji (dane GUS z 2016 roku [35]) oraz na podstawie zidentyfikowanych wskaźników śmiertelności w zależności od poziomu stężenia IGF-1 (szczegóły zamieszczono w rozdziale 9.3.1.2).
- W modelu wykorzystano wartości użyteczności zależne od wieku dla polskiej populacji (*Golicki 2015 [36]*) oraz redukcję wartości dla chorych z odpowiedzią na leczenie (normalizacją IGF-1) skalkulowaną na podstawie zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania wartości. Szczegóły dotyczące użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu przedstawiono w rozdziale 9.3.1.3.

### 9.3. Parametry i dane wejściowe modelu

Wartości podstawowe oraz zakresy zmienności poszczególnych parametrów zostały ustalone głównie w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej oraz systematycznego przeglądu publikacji, przeprowadzonego w bazie informacji medycznych (*PubMed*). Dodatkowo wykonano wyszukiwanie uzupełniające zasobów Internetu (*google.com*), a także przeszukano piśmiennictwo odnalezionych publikacji.

#### 9.3.1. Parametry efektywności klinicznej

##### 9.3.1.1. Charakterystyka wyjściowa populacji

Do indywidualnych charakterystyk pacjentów należą płeć i wiek pacjenta służąca do określenia bazowej przeżywalności, wykorzystanej w dalszych obliczeniach.

#### Płeć

Zgodnie z polskimi wytycznymi (*Bołanowski 2014 [15]*) akromegalię stwierdza się ze zbliżoną częstością u obu płci. Z tego wynika, że nie ma związku pomiędzy płcią a zapadalnością na akromegalię. Założono, zatem, że odsetki kobiet i mężczyzn wśród chorych są takie, jak w populacji ogólnej.

Rozkład płci dla polskiej populacji powyżej 18 roku życia zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego za rok 2017 [34]. W analizie wrażliwości natomiast wykorzystano charakterystykę wyjściową z badania RCT *Trainer 2000 [77]*.

Tabela 17 Charakterystyka wyjściowa populacji - płeć

Parametr	Rozkład płci	
	Analiza podstawowa (GUS [34])	Analiza wrażliwości ( <i>Trainer 2000 [46]</i> )
Kobiety	52,24%	43,75%
Mężczyźni	47,76%	56,25%

#### Wiek

Zgodnie ze wskazaniami dla leku *Somavert®* może on być podawany osobom dorosłym, bez względu na wiek [26]. Akromegalię stwierdza się najczęściej u osób w 4.–5. dekadzie życia. Przeważnie rozpoznanie choroby następuje dopiero po 5–10 latach od pojawienia się jej pierwszych objawów [15]. Przeciętny chory z akromegalią, kwalifikujący się do leczenia pegwisomantem, licząc od postawienia diagnozy będzie miał za sobą pewien, czasem nawet kilkuletni, okres leczenia.

W polskim retrospektywnym badaniu, które objęło ponad 100 pacjentów z akromegalią leczonych w Krakowie w latach 1983-2008, średni wiek chorych wyniósł ok. 52 lata (*Baldys-Waligórska 2010 [9]*). Podobny wiek (51,66 lat) obserwujemy w innym polskim badaniu obserwacyjnym *Lanro-Study (Orlewska 2012 [60])* obejmującym 143 pacjentów, gdzie oceniano zużycie zasobów ochrony zdrowia na leczenie preparatem *Somatuline AUTOGEL* chorych z akromegalią w Polsce. W opracowaniu *Śliwczynski 2016 [74]*, gdzie oceniano rzeczywiste zużycie zasobów oraz kosztów u polskich pacjentów z akromegalią bazując na danych Narodowego Funduszu Zdrowia średni wiek pacjentów wynosił również 52 lata. Natomiast w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [55] średni wiek pacjentów był zróżnicowany: od 38,1 lat (*Zgliczyński 2007 [95]*) do 52 lat (*Sievers 2010 [71]*, *Buhk 2010 [19]*), oscylował jednak głównie w okolicach 50 lat. We wspomnianym modelu walijskim przyjęto średni wiek chorych na poziomie 45 lat.

W dużym badaniu ACROSTUDY (N=792) opisującym międzynarodowy rejestr pacjentów z akromegalią stosujących leczenie pegwisomantem (*Trainer 2009 [78]*) średni czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia terapii pegwisomantem wynosił 7, 8 lat, a wiek chorych w rejestrze wynosił średnio 51,3 lat. Uwzględniając, więc kilkuletni okres od pierwszej diagnozy, do wdrożenia terapii z udziałem leku *Somavert®* w badaniu ACROSTUDY, zdecydowano, że najbardziej zasadne w analizie będzie przyjęcie, że chorzy kwalifikujący się do takiej terapii otrzymają ją tak, jak w polskich badaniach [9, 60, 74], przeciętnie w wieku 52 lat (średnia wieku chorych stosujących analogi somatostatyny).

W analizie wrażliwości założono natomiast średni wiek chorych z modelu walijskiego [27].

Tabela 18 Charakterystyka wyjściowa populacji - wiek

Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
Wiek	52 lata	<i>Baldys-Waligórska 2010 [9]</i> , <i>Orlewska 2012 [60]</i> , <i>Śliwczynski 2016 [74]</i>	45 lat	<i>Connock 2007 [27]</i>

### 9.3.1.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu

W modelu uwzględniono następujące prawdopodobieństwa zdarzeń:

- prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie pegwisomantem zdefiniowanej jako normalizacja stężenia IGF-1;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia pegwisomantem (m.in. rezygnacja z powodu wystąpienia działań niepożądanych);

- prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny u chorych z normalizacją stężenia IGF-1;
- prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny u chorych bez normalizacji stężenia IGF-1.

#### Odpowiedź na leczenie

Zgodnie z badaniami klinicznymi włączonymi do analizy efektywności klinicznej [55] oraz charakterystyką produktu leczniczego [26], odpowiedź na leczenie pegwisomantem wyraża się uzyskaniem normalizacji stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 zgodnie z wartościami prawidłowymi dla płci i wieku.

W badaniu z randomizacją *Trainer 2000* [77] oceniono częstości występowania normalizacji stężenia IGF-1 w grupach z poszczególnymi dawkami pegwisomantu (10, 15 lub 20 mg) lub w grupie kontrolnej. Ocena punktu końcowego została dokonana dla 12 tyg. okresu lub podczas jakiegokolwiek z wizyt.

Należy podkreślić, iż w opisie populacji w badaniu *Trainer 2000* nie podano bezpośrednio informacji o oporności pacjentów na wcześniejsze leczenie w tym SSA. Z tego względu zdecydowano również przedstawić analizę dla pierwszorzędowego punktu końcowego dla podgrupy pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie (zabieg chirurgiczny i/lub radioterapia i/lub terapia SSA). Powyższa populacja ściśle spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.

Tabela 19 Wyniki skuteczności klinicznej: normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy (populacja ogólna), PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (*Trainer 2000* [77])

Punkt końcowy	PEG n/N (%)	Grupa kontrolna n/N^ (%)	RB** (95% CI)	NNT** (95% CI)	P^^
PEG 10 mg vs grupa kontrolna (populacja ogólna)					
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w 12 tyg. badania	10/26 (38)	3/31 (10)	3,97 (1,22; 12,94)	4 (2; 15)	0,02
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w jakiegokolwiek z wizyt	14/26 (54)	3/31 (10)	5,56 (1,79; 17,27)	3 (2; 5)	<0,001
PEG 15 mg vs grupa kontrolna (populacja ogólna)					
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w 12 tyg. badania	18/26 (75)*	3/31 (10)	7,15 (2,37; 21,61)	2 (2; 3)	<0,001
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w jakiegokolwiek z wizyt	21/26 (81)	3/31 (10)	8,35 (2,80; 24,87)	2 (2; 2)	<0,001
PEG 20 mg vs grupa kontrolna (populacja ogólna)					
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w 12 tyg. badania	23/28 (82)	3/31 (10)	8,49 (2,86; 25,23)	2 (2; 2)	<0,001
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w jakiegokolwiek z wizyt	25/28 (89)	3/31 (10)	9,23 (3,12; 27,25)	2 (2; 2)	<0,001

\*2 pts. zostało wykluczonych z badania przed 12 tyg. w związku, z czym wykluczono ich z tej analizy; ^1 pacjent został utracony z badania przed 1 oceną na wizycie kontrolnej; \*\*obliczono za pomocą dostępnych danych; ^^ z publikacji *Trainer 2000*

W przypadku wszystkich rozpatrywanych dawek PEG prawdopodobieństwo wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 po 12 tygodniach badania było kilkakrotnie większe, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy w grupach leczonych PEG (10 mg, 15 mg, 20 mg) jest odpowiednio: 3,97, 7,15, 8,49 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Obliczone korzyści względne są na korzyść ocenianej interwencji. Obserwowano dodatnią zależność pomiędzy dawką, a częstością występowania normalizacji IGF-1. Wartości NNT wynosiły: NNT = 4 (95% CI: 2; 15) dla PEG 10 mg, NNT = 3 (95% CI: 2; 5) dla dawki PEG 15 mg i NNT = 2 (95% CI: 2; 2) dla PEG 20 mg. Oznacza to, że lecząc przez 12 tygodni 4 pacjentów PEG 10 mg lub 3 chorych PEG 15 mg i 2 pacjentów PEG 20 mg zamiast grupą kontrolną skutkować będzie jednym dodatkowym przypadkiem normalizacji poziomu IGF-1 w surowicy. Podobne wyniki uzyskano u pacjentów z normalizacją stężenia IGF-1 podczas każdej z wizyt kontrolnych badania i w tym przypadku również obliczone korzyści względne były istotnie większe w grupach chorych z poszczególną dawką (10, 15 lub 20 mg) ocenianego leku w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 20 Wyniki skuteczności klinicznej: normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy - analiza w podgrupie pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (dane nieopublikowane [47])

Punkt końcowy	PEG n/N (%)	Grupa kontrolna n/N (%)	RB** (95% CI)	NNT** (95% CI)	p
PEG 10 mg vs grupa kontrolna (podgrupa)					
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w 12 tyg. badania					
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w jakiegokolwiek z wizyt					
PEG 15 mg vs grupa kontrolna (podgrupa)					
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w 12 tyg. badania					
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w jakiegokolwiek z wizyt					
PEG 20 mg vs grupa kontrolna (podgrupa)					
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w 12 tyg. badania					
Normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy w jakiegokolwiek z wizyt					

\*\*obliczono za pomocą dostępnych danych

[Redacted content]

W fazie dodatkowej tego badania, przedstawionej w publikacji *Van der Lely 2001* [83] normalizację stężenia IGF-1 obserwowano aż u 87 z 90 (97%) pacjentów leczonych pegwisomantem przez rok lub w dłuższym okresie obserwacji. Należy jednak pamiętać, że wyniki te dotyczą populacji bez zdefiniowanej oporności na analogii somatostatyny.

W 7 włączonych badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (*Bianchi 2013* [14], *Marazuela 2009* [44], *Marazuela 2011* [45], GPOS z publikacji *Berg 2010* [12], *Basavilbaso 2010* [10], *Buhk 2010* [19] oraz ACROSTUDY opisane w publikacji *Freda 2015* [29] oraz *Strasburger 2018* [73]) analizowano odsetki, u których wystąpiła normalizacja IGF-1. Ocena punktu końcowego została dokonana po 3, 6, 18, 24 miesiącach badania oraz po 3, 4, 5, 6 i 7 latach.

Tabela 21 Analiza skuteczności praktycznej: normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy z badań dla PEG w monoterapii

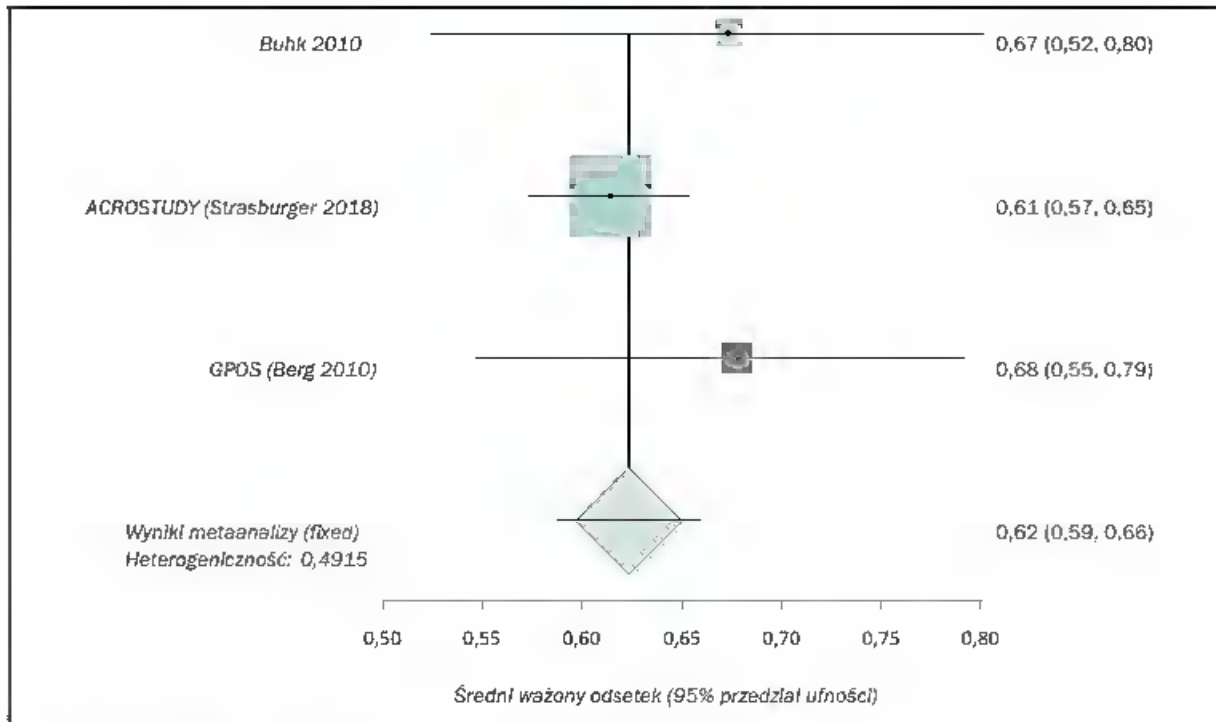
Badanie	Średnia dawka PEG	PEG			GRADE	Średni ważony odsetek (95% CI)*
		N	n	%		
<b>3-miesięczny okres obserwacji</b>						
<i>Basavilbaso 2010</i>	9,6 mg/d	20	9	45,0%	Niska	-
<b>6-miesięczny okres obserwacji</b>						
<i>Basavilbaso 2010</i>	9,6 mg/d	17	10	58,8	Niska	55% (51%; 59%)
<i>Buhk 2010</i> <sup>^</sup>	15,3 mg/d <sup>a</sup>	57	31	54,4 <sup>*</sup>	Niska	
ACROSTUDY ( <i>Freda 2015</i> )	13 mg/d	444	244 <sup>*</sup>	55% <sup>±</sup>	Niska	
<b>12-miesięczny okres obserwacji</b>						
<i>Buhk 2010</i> <sup>^</sup>	18,1 mg/d <sup>&amp;</sup>	49	33	67,3 <sup>*</sup>	Niska	62% (59%, 66%)
ACROSTUDY ( <i>Strasburger 2018</i> )	15,8 mg/d	596	366	61,4	Niska	
GPOS ( <i>Berg 2010</i> )	16,8 mg/d	62	42	67,7 <sup>##</sup>	Niska	
<b>18-miesięczny okres obserwacji</b>						
<i>Marazuela 2009</i> <sup>^^</sup>	17 mg/d	44	37	84	Niska	-
<b>24-miesięczny okres obserwacji (2 lata)</b>						
ACROSTUDY ( <i>Strasburger 2018</i> )	16,8 mg/d	523	347	66,4	Niska	68% (64%; 71%)
<i>Buhk 2010</i> <sup>^</sup>	19,7 mg/d <sup>a</sup>	45	34	75,5 <sup>*</sup>	Niska	
<i>Marazuela 2011</i> <sup>#</sup>	18 mg/d	75	55	74	Niska	
<b>3-letni okres obserwacji</b>						
ACROSTUDY ( <i>Strasburger 2018</i> )	-	421	279	66,3	Niska	-
<b>4-letni okres obserwacji</b>						
ACROSTUDY ( <i>Freda 2015</i> )	-	345	225	65,2	Niska	-
<b>5-letni okres obserwacji i dłuższy</b>						
ACROSTUDY ( <i>Strasburger 2018</i> )	18,0 mg/d	263	191	72,6	Niska	73% (68%; 78%)
<i>Bianchi 2013</i> <sup>^</sup>	16,8 mg/d	35	28	80	Niska	
<b>6-letni okres obserwacji</b>						

Badanie	Średnia dawka PEG	PEG			GRADE	Średni ważony odsetek (95% CI)*
		N	n	%		
ACROSTUDY (Strasburger 2018)	-	183	123	67,2	Niska	-
7-letni okres obserwacji						
ACROSTUDY (Strasburger 2018)	18,1 (9,2)	120	85	70,8	Niska	-

\*obliczone na podstawie dostępnych danych; †dane odczytane z wykresu GetData Graph Digitizer; ^Normalizacja zdefiniowana, jako liczba pacjentów, u których IGF-1 wynosił 1xULN lub mniej; ^^średni okres obserwacji w badaniu wyniósł 22,7 (±11,2) miesiące, przy czym większość pacjentów (tj. 84%) ukończyło 18-miesięczny follow-up; \*\*Zakładany okres obserwacji wyniósł 6 lat, przy czym czas trwania leczenia PEG w monoterapii wyniósł średnio 51 miesięcy (zakres: 15-72 msc.); prezentowane wyniki dotyczyły uzyskania normalizacji na koniec okresu follow-up; \*średni okres follow-up terapii PEG wyniósł 29 miesięcy (±20 msc.); \*\*w badaniu przedstawiono informacje, że normalizacja IGF-1 wystąpiła u 42 pacjentów. Autorzy podają, że jest to 62%, ale wg wyliczeń, gdzie N=62 uzyskujemy inny odsetek tj. 67,7%; †średnia dawka PEG w 6, 12, i 24 msc

Na podstawie danych z badań bez randomizacji można stwierdzić, że odsetek osób z normalizacją stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 w surowicy po 3 miesiącach leczenia wynosił 45,0%, wzrastając w dalszym okresie leczenia, osiągając po 6 miesiącach terapii PEG wartości od 54,4% do 58,8%. Po 12 miesiącach leczenia normalizację uzyskało od 61,4% do 67,7% pacjentów, a po 18 miesiącach terapii odsetek normalizacji wzrósł do 84%. Z kolei po co najmniej 5 latach leczenia normalizację IGF-1 osiągnięto u 72,6%-80% pacjentów. W publikacji Strasburger 2018 do badania ACROSTUDY wskazano, iż po 6 i 7 latach stosowania PEG odsetek pacjentów, którzy uzyskali normalizację był również wysoki i wynosił odpowiednio: 67,2% i 70,8%.

Z przedstawionych danych wynika, że odpowiedź na leczenie u pacjentów otrzymujących pegwisomant może rozwijać się po pewnym czasie. Wyniki długoterminowej obserwacji w rejestrze ACROSTUDY (Strasburger 2018 [73]) potwierdzają utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie na poziomie 67,2%-70,8%. Z powodu braku dłuższej obserwacji, trudno jest przewidywać, czy odsetek chorych z normalizacją stężenia IGF-1 podlega dalszemu wzrostowi w kolejnych latach leczenia. Jednakże wydaje się, że w praktyce klinicznej próba uzyskania skuteczności leczenia, m.in. ze względów ekonomicznych, nie będzie przeciągana w czasie i założono, że w przypadku refundowania pegwisomantu w ramach programu lekowego, jeżeli pacjent nie uzyska wyrównania stężenia IGF-1 w ciągu pierwszego roku, jego udział w programie zostanie przerwany. Z tego względu do oszacowania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie wyrażonego, jako uzyskanie normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy wykorzystano przeprowadzoną w ramach analizy efektywności klinicznej metaanalizę odsetka przypadków normalizacji stężenia IGF-1 dla 12-miesięcznego okresu obserwacji wykonaną w programie StatsDirect® 3 [55].



Wykres 1 Metaanaliza odsetka przypadków normalizacji stężenia IGF-1 dla 12-miesięcznego okresu obserwacji; pegwisomant w monoterapii (Buhk 2010, ACROSTUDY, GPOS)

Przeprowadzona metaanaliza dostępnych danych z badań Buhk 2010, ACROSTUDY (Strasburger 2018), GPOS (Berg 2010) wykazała, że średni ważony odsetek wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 po 12 miesiącach obserwacji wynosi 62% (95% CI: 59%; 66%). Ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych ( $p = 0,4915$ ) do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych. Prawdopodobieństwa braku wystąpienia odpowiedzi na leczenie (nieuzyskanie normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy) wyznaczone w modelu, jako prawdopodobieństwo zdarzenia przeciwnego.

Na podstawie powyższych danych w modelu przyjęto, że w pierwszym rocznym cyklu 62% chorych wykaże odpowiedź na zastosowane leczenie i następnie będzie kontynuować leczenie pegwisomantem w określonym horyzoncie czasowym (20 lat), lub do wystąpienia przerwania leczenia (tylko w pierwszym cyklu). Pozostali (38%) powrócą do terapii standardowej tj. technologii o skuteczności placebo opartej na analogach somatostatyny.

W analizie wrażliwości obliczenia powtórzono w wariancie zakładającym częstość odpowiedzi na podstawie uzyskanego z metaanalizy przedziału ufności (59%, 66%) oraz maksymalnej odpowiedzi z badania Marazuela 2009 [44] (84%).



### Przerwanie leczenia pegwisomantem

W badaniu RCT *Trainer 2000* [77] pacjent przydzielony do grupy PEG 15 mg został wycofany po 1 tyg. leczenia ze względu na uporczywy ból głowy. Natomiast u innego pacjenta otrzymującego PEG 15 mg odnotowano znacznie zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej oraz asparaginianowej, co również skutkowało wykluczeniem pacjenta z badania. W celu uwzględnienia zapisów programu lekowego dotyczących przerwania leczenia (rezygnacja pacjenta, wyłączenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych) dokonano analizy badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [55].

Autorzy badań (*Marazuela 2009* [44], *Buhk 2010* [19], *Basavilbaso 2010* [10], *Marazuela 2011* [45], ACROSTUDY: *Freda 2015* [29]) analizowali odsetki pacjentów, których utracono z badania (utrata pacjentów ogółem, przerwanie leczenia z powodu AEs, SAEs, zgonu). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22 Liczba i odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie

Badanie	Okres obserwacji	Pegwisomant			Średni ważony odsetek (95% CI) [55]
		N	n	%	
Utrata pacjentów ogółem					
<i>Marazuela 2009</i>	22,7 msc.	44	5*	11,4%*	13% (3%; 29%)
<i>Buhk 2010</i>	24 msc.	61	16**	26,2%*	
<i>Marazuela 2011</i>	29 msc.	75	3*	4%*	
Przerwanie leczenia z powodu AEs					
<i>Basavilbaso 2010</i>	6 msc.	28	5*	17,9%*	13% (6%; 22%)
<i>Marazuela 2009</i>	22,7 msc.	44	4	9,1%*	
Przerwanie leczenia z powodu SAEs					
<i>Basavilbaso 2010</i>	6 msc.	28	3	10,7%*	6% (4%; 8%)
ACROSTUDY ( <i>Freda 2015</i> )	5,4 lat (max. 11 lat)	710	39#	5,5%	
Przerwanie leczenia z powodu zgonu					
ACROSTUDY ( <i>Freda 2015</i> )	5,4 lat (max. 11 lat)	710	22##	3%	-

\*obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*przyczyną utraty pacjentów z badania: reoperacja bez zwiększenia objętości guza (2 pts.), wycofanie zgody (7 pts.), przerwanie leczenia (3 pts.); \*przyczyną rezygnacji z powodu AEs było: miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (1 pt.), podniesiony poziom enzymów wątrobowych (2 pts.), zespół nerczycowy (1 pt.), ostra białaczka szpikowa (1 pt.). U 3 pacjentów obserwowane AEs zostały uznane za potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem i były to poważne zdarzenia niepożądane (SAEs); #przyczyny utraty pacjentów z badania: 1 pt z powodu zapalenia wątroby oraz 2 pts. z powodu wzrostu guza; #z czego tylko w 5 przypadkach (0,7%) analizowane przerwania uznano za mające związek z zastosowanym leczeniem; ##wszystkie przerwania z leczenia z powodu zgonu nie miały związku z zastosowanym leczeniem

Odsetek utraty pacjentów z badania ogółem waha się od 4% (*Marazuela 2011*) do 26,2% (*Buhk 2010*) dla co najmniej rocznego okresu obserwacji. Największy odsetek pacjentów (17,9%), którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych odnotowano w badaniu *Basavilbaso 2010* trwającym najkrócej (6 msc.). W badaniu *Marazuela 2009*,

którego okres obserwacji był dłuższy (22,7 miesięcy) leczenie przerwało 9,1% osób. Należy podkreślić, iż odsetek chorych, którzy przegrali leczenie z powodu wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów w badaniu z najdłuższym okresem obserwacji ACROSTUDY przeprowadzonym na bardzo dużej populacji pacjentów był stosunkowo niski i wynosił odpowiednio 5,5% oraz 3%. Wszystkie przerwania leczenia z powodu zgonu nie miały związku z zastosowanym leczeniem PEG.

Na tej podstawie można wnioskować, że długotrwałe stosowanie pegwisomantu jest dobrze tolerowane i nie powoduje zwiększenia częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Dlatego przyjęto, że wszystkie przerwania będą mieć miejsce w pierwszym cyklu modelu.

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano na podstawie średniego ważonego odsetka utraty pacjentów ogółem z powyższych badań klinicznych.

Przeprowadzona w ramach analizy klinicznej [55] metaanaliza dostępnych danych (*StatsDirect*<sup>®</sup> 3) z badań *Marazuela 2009*, *Buhk 2010* oraz *Marazuela 2011* wykazała, że średni ważony odsetek utraty pacjentów ogółem wynosi 13% (95% CI: 3%; 29%). Ze względu na istotny wynik heterogeniczności danych ( $p = 0,0007$ ) do metaanalizy wykorzystano model efektów losowych.

### Śmiertelność

Ze względu na ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych w modelu wyróżnione zostały dwie grupy pacjentów nieodpowiadających na dotychczasowe leczenie. Poziom tego ryzyka uzależniony został od kontroli choroby, przejawiającej się w uzyskaniu normalizacji stężenia IGF-1. W modelu wyróżniono, więc pacjentów z przywróconą kontrolą IGF-1 dzięki leczeniu pegwisomantem oraz chorych, którzy na ten lek nie odpowiadają i chorych, którzy z różnych przyczyn (m.in. działań niepożądanych) przerywają jego stosowanie, powracając do nie w pełni skutecznych analogów somatostatyny (kontynuacja SSA).

W celu oszacowania śmiertelności wśród analizowanych chorych, zastosowano metodę polegającą na wykonaniu przekształcenia krzywej przeżycia dla populacji ogólnej z wykorzystaniem standaryzowanego współczynnika umieralności (ang. *standardised mortality ratio*, SMR) wyrażającego względną zmianę ryzyka (hazardu) zgonu w populacji chorych z akromegalią w stosunku do populacji ogólnej (*Connock 2007* [27]).

W poniższej tabeli przedstawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu w polskiej populacji ogólnej w podziale na wiek i płeć, zaczerpnięte z tablic trwania życia za 2016 rok publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny [35].

Tabela 23 Roczne ryzyko zgonu w polskiej populacji w podziale na płeć i wiek – dane na 2016 r. [35]

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
0	0,00448	0,00355	34	0,00153	0,00046	68	0,02929	0,01315
1	0,00024	0,00024	35	0,00164	0,00050	69	0,03123	0,01420
2	0,00019	0,00015	36	0,00176	0,00055	70	0,03332	0,01535
3	0,00016	0,00009	37	0,00190	0,00060	71	0,03561	0,01662
4	0,00013	0,00008	38	0,00206	0,00067	72	0,03814	0,01805
5	0,00011	0,00008	39	0,00225	0,00074	73	0,04096	0,01971
6	0,00010	0,00008	40	0,00246	0,00083	74	0,04412	0,02166
7	0,00010	0,00008	41	0,00272	0,00092	75	0,04766	0,02397
8	0,00010	0,00007	42	0,00301	0,00103	76	0,05161	0,02673
9	0,00010	0,00006	43	0,00333	0,00116	77	0,05602	0,02999
10	0,00011	0,00006	44	0,00370	0,00130	78	0,06090	0,03383
11	0,00011	0,00007	45	0,00410	0,00145	79	0,06627	0,03829
12	0,00012	0,00008	46	0,00453	0,00162	80	0,07212	0,04340
13	0,00014	0,00009	47	0,00501	0,00181	81	0,07847	0,04920
14	0,00019	0,00011	48	0,00553	0,00201	82	0,08531	0,05568
15	0,00025	0,00014	49	0,00610	0,00224	83	0,09266	0,06284
16	0,00035	0,00017	50	0,00671	0,00249	84	0,10051	0,07070
17	0,00047	0,00021	51	0,00739	0,00276	85	0,10888	0,07925
18	0,00060	0,00022	52	0,00813	0,00306	86	0,11781	0,08851
19	0,00072	0,00022	53	0,00893	0,00340	87	0,12730	0,09850
20	0,00081	0,00021	54	0,00981	0,00377	88	0,13741	0,10925
21	0,00087	0,00020	55	0,01075	0,00417	89	0,14818	0,12081
22	0,00090	0,00021	56	0,01177	0,00461	90	0,15959	0,13318
23	0,00092	0,00022	57	0,01286	0,00508	91	0,17184	0,14652
24	0,00093	0,00024	58	0,01402	0,00559	92	0,18480	0,16077
25	0,00096	0,00025	59	0,01526	0,00614	93	0,19848	0,17594
26	0,00099	0,00025	60	0,01657	0,00673	94	0,21289	0,19205
27	0,00102	0,00026	61	0,01795	0,00737	95	0,22802	0,20909
28	0,00106	0,00027	62	0,01939	0,00804	96	0,24387	0,22704
29	0,00111	0,00030	63	0,02089	0,00877	97	0,26043	0,24590
30	0,00118	0,00032	64	0,02244	0,00954	98	0,27768	0,26564
31	0,00125	0,00035	65	0,02406	0,01036	99	0,29562	0,28623
32	0,00134	0,00038	66	0,02572	0,01124	100	0,31421	0,30764
33	0,00143	0,00042	67	0,02746	0,01216	-	-	-

W celu zidentyfikowania danych dotyczących śmiertelności u pacjentów z akromegalią, odpowiadających oraz nieodpowiadających na leczenie wykonano przegląd systematyczny w bazie Pubmed z użyciem strategii zamieszczonej w załącznik 16.6 (Tabela 52). Poniżej zestawiono kryteria wykorzystane w procesie selekcji.

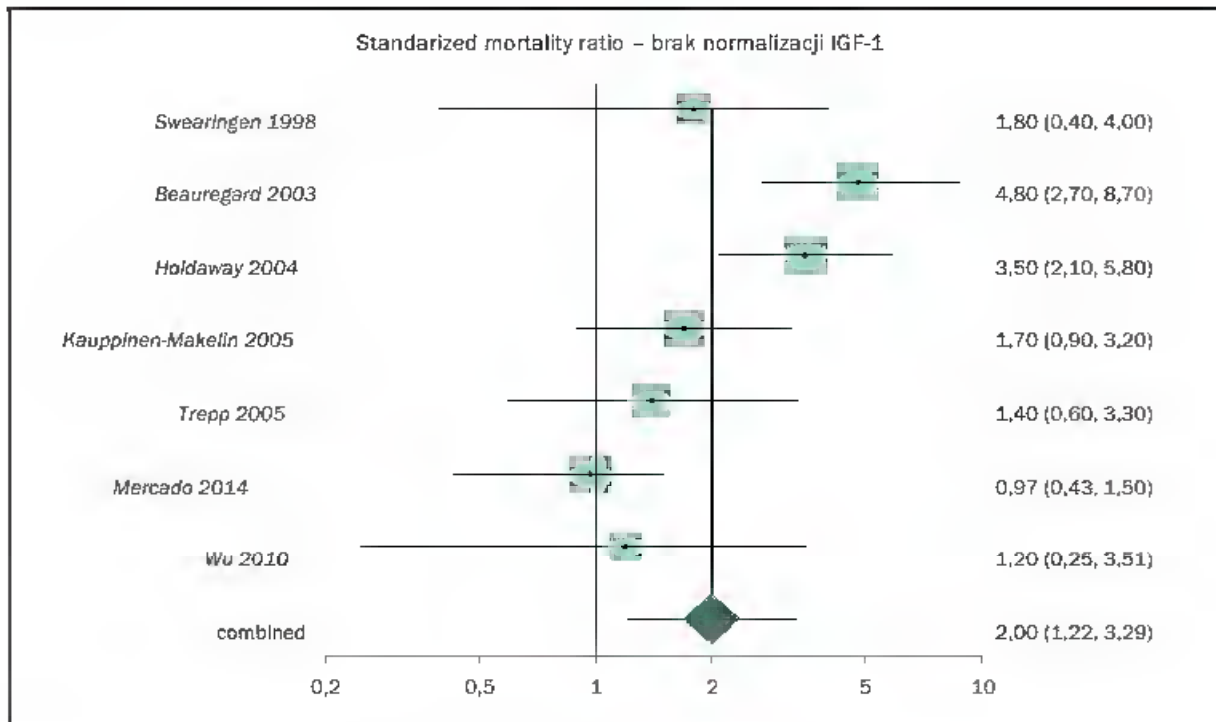
Tabela 24 Kryteria włączenia (SMR w zależności od stężenia IGF-1)

Parametr	Kryteria	Komentarz
Populacja	Pacjenci z akromegalią	-
Punkty końcowe	Obliczone przez autorów badania SMR w zależności od stężenia IGF-1.	-
Metodologia badania	Preferowane dowody o najwyższej wiarygodności, czyli przeglądy systematyczne	Jeśli kilka przeglądów zostanie zidentyfikowanych do analizy włączony zostanie najbardziej aktualny

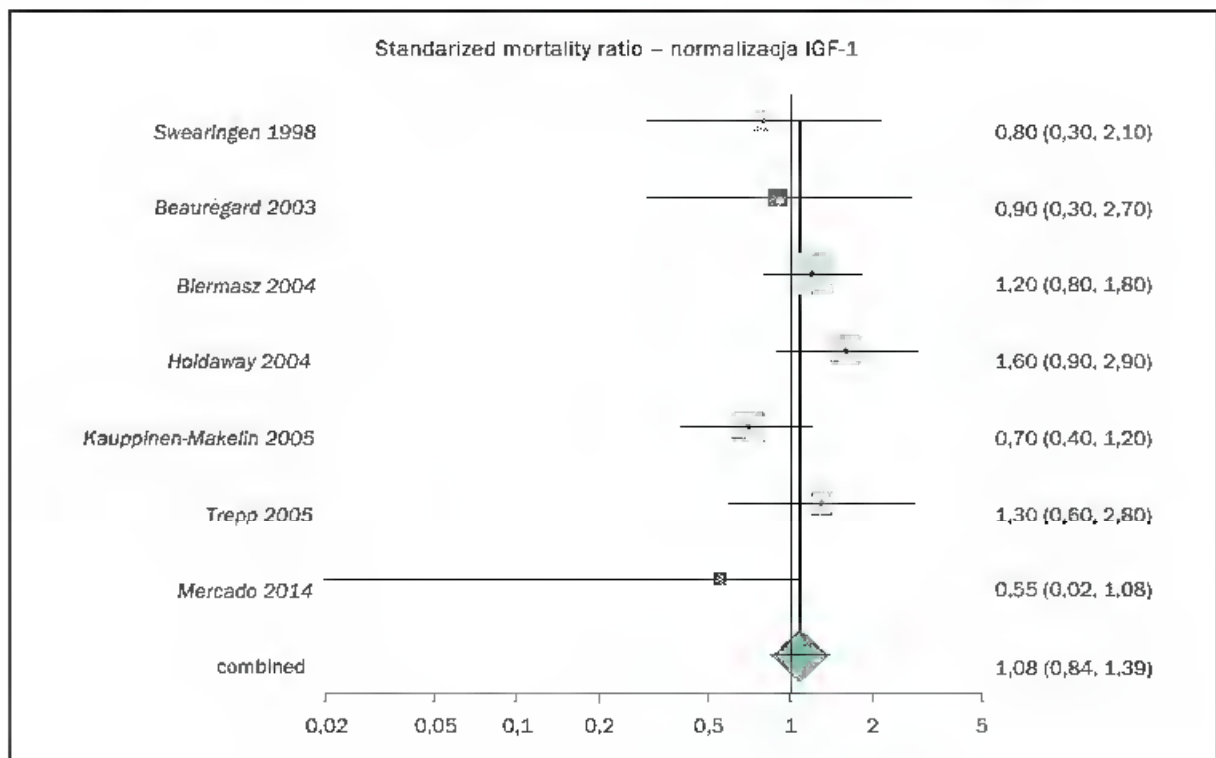
W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano przegląd systematyczny *Holdaway 2008* [37], w którym oceniono współczynniki śmiertelności w zależności od stężenia GH i IGF-1 u pacjentów z akromegalią, do którego włączono 18 badań. W celu zapewnienia aktualności danych dokonano uzupełniającego wyszukiwania (data odcięcia styczeń 2008) w bazie *Pubmed*. Strategia zamieszczona została w załączniku 16.6., Tabela 53). Kryteria wyboru badań były tożsame z kryteriami przedstawionym powyżej za wyjątkiem rodzaju badania (włączono pojedyncze badania). Zidentyfikowano 2 nowe publikacje, opublikowane po dacie zakończenia przeglądu *Holdaway 2008*, które włączono do dalszej analizy (*Wu 2010* [88], *Mercado 2014* [48]).

W publikacji *Holdaway 2008* [37] autorzy dokonali metaanalizy współczynników SMR w populacji pacjentów z kontrolowaną i niekontrolowaną akromegalią (mierzone IGF-1). Uzyskany w wyniku metaanalizy standaryzowany współczynnik umieralności u pacjentów, którzy nie uzyskali normalizacji stężenia IGF-1 wyniósł 2,5 (95% CI: 1,6; 4,0), natomiast u pacjentów z normalizacją IGF-1 - 1,1 (95% CI: 0,9; 1,4).

Uzyskane w wyniku rekalkulacji (włączone 2 nowe badania) SMR zestawiono w formie wykresu poniżej (*StatsDirect*® 3). Ze względu na obserwowaną heterogeniczność ( $P=0,0037$ ) wykorzystano model efektów *random* dla SMR u pacjentów z brakiem normalizacji IGF-1, oraz *fixed* w przypadku SMR u pacjentów z normalizacją IGF-1 ( $p=0,479$ ).



Wykres 2 Metaanaliza współczynników SMR – brak normalizacji IGF-1 (Holdaway 2008, Wu 2010, Mercado 2014)



Wykres 3 Metaanaliza współczynników SMR – normalizacja IGF-1 (Holdaway 2008, Mercado 2014)

Śmiertelność w grupie pacjentów z akromegalią, u których nie uzyskano kontroli IGF-1 była znamienne wyższa niż w populacji ogólnej, a zatem w dalszych kalkulacjach uwzględniono  $SMR=2,0$ . Ze względu na brak znamienności statystycznej między pacjentami z akromegalią, u których odnotowano normalizację IGF-1, a populacją generalną ( $SMR=1,08$ ), w dalszych kalkulacjach przyjęto  $SMR=1$ . Wartości te wykorzystano w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości natomiast powtórzono obliczenia przyjmując wartości graniczne uzyskanych przedziałów ufności, z tym, że w przypadku chorych z normalizacją IGF-1, zamiast wartości minimalnej 0,84, która oznaczałaby, że ryzyko zgonu w tej grupie jest niższe, niż w populacji ogólnej, co nie jest prawdą, przyjęto wartość 1, a więc ryzyko zgonu z populacji ogólnej. Wykonano także warianty obliczeniowe (w analizie wrażliwości) odpowiadające założeniom modelu walijskiego, przyjmując  $SMR=2,63$  i  $SMR=3,6$  dla pacjentów nie odpowiadających na leczenie, jednocześnie zakładając, że chorzy z normalizacją IGF-1 mają przeżycie na poziomie populacji ogólnej ( $SMR=1$ ).

Wskaźnik SMR stanowi iloraz dwóch ryzyk (hazardów), a nie prawdopodobieństw zgonu, zatem roczne prawdopodobieństwa zgonu z dowolnej przyczyny w populacji docelowej liczone były w modelu poprzez przekształcenie prawdopodobieństw w populacji ogólnej na hazardy zgonu, wymnożenie tych hazardów przez SMR, oraz powrotną transformację „nowych” hazardów w ocenianych populacjach docelowych na prawdopodobieństwa. Przekształcenia pomiędzy prawdopodobieństwem i hazardem dokonano przy użyciu standardowych formuł:

$$hazard = -\ln(1 - prob) / t$$

oraz

$$prob = 1 - \exp(-hazard \cdot t),$$

gdzie  $t$  jest jednostką czasu (w tym przypadku 1 rok).

### 9.3.1.3. Użyteczności

Jakość życia mierzona jest w zakresie wag użyteczności, podstawowej miary związanej z jakością życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Użyteczność najczęściej przyjmuje wartość w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza pełne zdrowie, 0 odpowiada zgonowi. Możliwe są także wartości ujemne, odpowiadające stanom uznawanym w ocenie respondentów za gorsze niż śmierć. W modelu ekonomicznym wielkość QALY oszacowano, jako iloczyn czasu spędzonego w danym stanie zdrowotnym oraz wagę użyteczności przypisaną do konkretnego stanu w ciągu roku.

Wyrażona za pomocą indeksów użyteczności jakość życia pacjentów w modelu obejmowała dwa główne stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia:

- u chorych z akromegalią, u których stosowane leczenie nie pozwala uzyskać normalizacji stężenia czynnika IGF-1;
- u chorych z akromegalią, którzy dzięki zastosowaniu pegwisomantu uzyskują normalizację IGF-1 i przynajmniej częściową remisję choroby.

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, *CRD* oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [5] (wyszukiwanie zakończono dnia 6.02.2018 r.). Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski i angielski. Dodatkowo analizowano także piśmiennictwo wybranych publikacji oraz przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej.

Na etapie analizy pełnych tekstów wybranych publikacji w pierwszej kolejności wyszukiwano wartości użyteczności dla rozważanych stanów w modelu (tj. „normalizacja IGF-1” lub choroba kontrolowana przez IGF-1, „brak normalizacji IGF-1” lub choroba niekontrolowana przez IGF-1, aktywna).

Próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez *NICE* oraz zgodną z wytycznymi AOTMiT [3]. Ponadto dążono do zaczerpnięcia użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uzyskanych przy pomocy jednej metody pomiaru [3].

Nie zidentyfikowano danych na temat użyteczności dla polskiej populacji osób z akromegalią. Ponadto żadna z zidentyfikowanych wartości użyteczności nie odpowiadała analizowanym stanom w modelu (szczegóły dotyczące analizowanych po pełnych tekstach publikacji przedstawiono w rozdziale 12.3.2).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedną publikację zawierającą algorytm mapowania wyników kwestionariusza AcroQol na EQ-5D *Badia 2018* [7]. Z tego względu oraz z uwagi na brak użyteczności dla analizowanych stanów w modelu podjęto próbę zmapowania wyników AcroQol na EQ-5D.

Tabela 20 Charakterystyka publikacji *Badia 2018* [7]

Publikacja	Metoda pomiaru	Populacja badana	Algorytm mapowania
<i>Badia 2018</i> [7]	Mapowanie kwestionariusza AcroQol na EQ-5D	245 pacjentów z akromegalią (w tym 37,4% z kontrolowaną chorobą)	PREDICTED UTILITY =0,30778+(0,00734xPDS)-0,23227 (if item 9=1)-0,07128 (if item 14 = 1 or 2)

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); PDS – domena fizyczna (ang. *Physical Dimension Score*)

W publikacji *Badia 2018* [7] próbę 245 pacjentów z akromegalią z wynikami AcroQoL i EQ-5D uzyskano na podstawie trzech wcześniej opublikowanych badaniach europejskich. Średni wiek pacjentów wynosił od 50 do 60 lat, a odsetek mężczyzn - od 36% do 59%. Odsetek pacjentów z chorobą kontrolowaną wynosił 37,4%. Średnie (SD) wyniki dla AcroQoL *Global Score* i narzędzia EQ-5D wynosiły odpowiednio 62,3 (18,5) i 0,71 (0,28). Najlepszym modelem do przewidywania EQ-5D był uogólniony model regresji, który obejmował domenę fizyczną oraz kategorie z pytań 9 i 14 jako zmiennych niezależnych (współczynnik  $R^2 = 0,56$ , ze średnim błędem bezwzględnym 0,0128 w próbie potwierdzającej).

W celu identyfikacji parametrów potrzebnych do oszacowania przewidywanych użyteczności dla analizowanych stanów w modelu dokonano analizy badań zidentyfikowanych na etapie przeprowadzania analizy klinicznej dla pegwisomantu [55]. We włączonych do analizy klinicznej badaniach nie oceniano jakości życia przy użyciu skali AcroQoL, a zatem nie było możliwe wykorzystanie algorytmu mapowania przedstawionego w publikacji *Badia 2018* [7]. Rozważono, zatem wariant z wykorzystaniem danych z badań, które prezentowałyby wyniki w skali AcroQoL u pacjentów z kontrolą w zakresie IGF-1 lub jej brakiem bez względu na zastosowaną interwencję. Należy jednak podkreślić, iż jakość życia skorelowana jest również między innymi z długością trwania choroby [86]. Wykorzystywanie wyników np. dla analogów somatostatyny, podawanych we wcześniejszym etapie choroby niż pegwisomant (po niepowodzeniu analogów somatostatyny) nie byłoby założeniem poprawnym, odstąpiono, zatem od ich użycia.

Kolejny etap obejmował ocenę użyteczności przedstawionych w zidentyfikowanych analizach ekonomicznych dla pegwisomantu.

W modelu walijskim (*Connock 2007* [27], *Moore 2009* [54]) przyjęto wartość użyteczności 0,7 dla grupy chorych z brakiem normalizacji IGF-1 (na podstawie badania *Rowles 2005* [66]), dobierając średni indeks użyteczności ze szwedzkiej populacji ogólnej (0,81) dla tych pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie pegwisomantem. Korektę przeżycia całkowitego za pomocą indeksu użyteczności wykonano w sposób uproszczony, wprowadzając stałą różnicę między chorymi z normalizacją i bez normalizacji IGF-1, tj.  $0,81 - 0,7 = 0,11$  (*WMP 2005* [4], *Connock 2007* [27], *Moore 2009* [54]). Z racji, że dostępne są indeksy użyteczności dla ogólnej populacji polskiej (*Golicki 2015* [36]), w niniejszej analizie zdecydowano się na inne podejście. Na podstawie danych przyjętych w modelu walijskim obliczono względną zmianę średniej wartości użyteczności:  $0,7/0,81 = 86,4\%$ , którą wykorzystano następnie do modyfikacji bieżącej, zależnej od wieku użyteczności dla populacji ogólnej, uzyskując wartość odpowiadającą grupie chorych bez normalizacji stężenia IGF-1.



W przypadku chorych odpowiadających na leczenie pegwisomantem założono, że ich jakość życia powraca do poziomu z populacji ogólnej (analogicznie jak w analizie *Connock 2007* [27]), dlatego w modelu posłużono się dostępnymi polskimi, zależnymi od wieku indeksami użyteczności (*Golicki 2015* [36]), przedstawionymi poniżej.

Tabela 20 Podstawowe indeksy użyteczności dla polskiej populacji ogólnej wg wieku

18-24 lat	25-34 lat	35-44 lat	45-54 lat	55-64 lat	65-74 lat	75+
0,963	0,953	0,938	0,898	0,856	0,813	0,723

Biorąc pod uwagę wyniki publikacji *Webb 2006* [85] oraz *Badia 2004* [8], gdzie wykazano statystycznie istotny związek między domenami kwestionariusza AcroQoL (kwestionariusz oceniający jakość życia u pacjentów z akromegalią, ang. *Acromegaly Quality of Life Questionnaire*) i EQ-5D (VAS) oraz że poprawa globalnego wyniku AcroQoL była związana z globalną poprawą EQ-5D powyższe założenia wydają się być poprawne.

Pomimo ograniczeń dostępnych danych oraz biorąc pod uwagę fakt, że akromegalia należy do chorób rzadkich, w ocenie autorów wykorzystane wartości stanowią najlepsze dostępne dowody dotyczące poszukiwanych parametrów użyteczności dla polskiej populacji.

W analizie wrażliwości obliczenia powtórzone przy założeniu, że użyteczności dla populacji ogólnej modyfikowane są za pomocą bezwzględnej zmiany (0,11), a także wykorzystując stałe wartości użyteczności przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla leku *Signifor* [2].

W tabeli poniżej zamieszczono wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.

Tabela 25 Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu

Stan zdrowia	Analiza podstawowa (SD)	Analiza wrażliwości (SD)
Użyteczność (chorzy z normalizacją)	Zależna od wieku dla polskiej populacji ( <i>Golicki 2015</i> [36])	Stać wartość 0,81 ( <i>Connock 2007</i> [27]); Stać wartość 0,845 ( <i>AWA Signifor</i> [2])
Użyteczność (chorzy bez normalizacji)	Redukcja wartości dla chorych z odpowiedzią o 13,6%	Redukcja wartości dla chorych z odpowiedzią o 0,11; Stać wartość 0,708 ( <i>AWA Signifor</i> [2])

Uzyskane wartości użyteczności posłużyły do obliczenia cząstkowych efektów przypadających na jeden cykl modelu, dając na końcu symulacji sumaryczny wynik w postaci średniego całkowitego przeżycia skorygowanego o jakość [QALY] przypadającego na jednego pacjenta z akromegalią w założonym horyzoncie czasowym.

### 9.3.2. Parametry kosztowe

Szczegółową kalkulację uwzględnionych w analizie kosztów zamieszczono w rozdziale 8 „Ocena kosztów”. Zestawienie parametrów kosztowych oraz wielkość zużytych zasobów wprowadzanych do modelu przedstawiono w rozdziale 9.3.3.

### 9.3.3. Zestawienie parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu ekonomicznym parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii przedstawiono poniżej. Horyzont czasowy w modelu wynosi 20 lat.

Tabela 26 Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródła danych/szczegóły
Wyjściowy wiek chorych	52 lata	Baldys-Waligórska 2010 [9], Orlewska 2012 [60], Śliwczynski 2016 [74]/ rozdział 9.3.1.1
Rozkład płci	kobiety: 52,24% mężczyźni: 47,76%	(GUS [34])/ rozdział 9.3.1.1
Horyzont czasowy	20 lat	Moore 2009 [54], Connock 2007 [27]/ rozdział 6.4
<b>Efekty</b>		
Odpowiedź na leczenie (pegwisomant), uzyskanie normalizacji IGF-1	62% (95% CI: 59%; 66%)	Metaanaliza dostępnych danych z badań Buhk 2010 [19], ACROSTUDY (Strasburger 2018 [73]), GPOS (Berg 2010 [12]) [55]/ rozdział 9.3.1.2
Przerwanie leczenia (pegwisomant)	13% (95% CI: 3%; 29%)	Średni ważony odsetek utraty pacjentów ogółem na podstawie metaanalizy badań [55] (Marazuela 2009 [44], Buhk 2010 [19]) oraz Marazuela 2011 [45])/ rozdział 9.3.1.2
SMR (chorzy z normalizacją IGF-1)	1 (95% CI: 1,0; 1,39)	Metaanaliza dostępnych danych z badań Holdaway 2008 [37], Wu 2010 [88], Mercado 2014 [48]/ rozdział 9.3.1.2
SMR (chorzy bez normalizacji IGF-1)	2,00 (95% CI: 1,22; 3,29)	Metaanaliza dostępnych danych z badań Holdaway 2008 [37], Wu 2010 [88], Mercado 2014 [48]/ rozdział 9.3.1.2
Użyteczność (chorzy z normalizacją IGF-1)	Zależna od wieku dla polskiej populacji	Golicki 2015 [36]/ rozdział 9.3.1.3
Użyteczność (chorzy bez normalizacji IGF-1)	Redukcja wartości dla chorych z odpowiedzią o 13,6%	założenie na podstawie WMP 2005 [4], Connock 2007 [27], Moore 2009 [54]/ rozdział 9.3.1.3

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródła danych/szczegóły
<b>Koszty i zużyte zasoby</b>		
Dawkowanie pegwisomantu	Dawka początkowa 80 mg, następnie średnio: chorzy z normalizacją IGF-1: 15,6 mg/dobę; chorzy bez normalizacji IGF-1: 16,9 mg/dobę	ChPL [26], projekt programu [62], ACROSTUDY (Strasburger 2018 [73]), rozdział 8.4
Koszt pegwisomantu na cykl (koszt roczny) – chorzy z normalizacją IGF-1*	[REDACTED]	ChPL [26], Strasburger 2018 [73], firma Zlecająca, [58, 79]/ rozdział 8.1 i 8.4
Koszt pegwisomantu na cykl (koszt roczny) – chorzy bez normalizacji IGF-1*	[REDACTED]	ChPL [26], Strasburger 2018 [73], firma Zlecająca, [58, 79]/ rozdział 8.1 i 8.4
Koszty kwalifikacji do programu*	338 PLN	[89]/ rozdział 8.2.1
Koszty podania, monitorowania i diagnostyki w programie lekowym*	108,16 PLN + 1 830 PLN	[89, 91, 92], projekt programu lekowego, kalkulacja własna/ rozdział 8.2.2 i 8.2.3
Liczba dawek w ciągu roku technologii o skuteczności placebo	13	[24, 25]/ rozdział 8.4
Koszty technologii o skuteczności placebo (koszt roczny)	persp. NFZ: 79 882,45 PLN persp. wspólna: 85 719,71 PLN	[15, 24, 25, 39, 59]/rozdział 8.3.1 i 8.4
Koszt monitorowania technologii o skuteczności placebo*	702,35 PLN	[60, 91, 92]/ rozdział 8.3.2
<b>Dyskontowanie</b>		
Efekty	3,5%	[3, 67]/ rozdział 6.5
Koszty	5%	[3, 67]/ rozdział 6.5

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); persp. – perspektywa; \*koszt jednakowy dla perspektywy NFZ jak i wspólnej

## 9.4. Walidacja modelu

### Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Model został systematycznie testowany (poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu). Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się

oczekiwany kierunek zmian kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wpływ zmiany testowanych parametrów na koszty i efekty jest logicznie uzasadniony tzn.:

- ✓ przyjęcie minimalnych (maksymalnych) parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- ✓ przyjęcie minimalnych (maksymalnych) parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztów całkowitych;
- ✓ modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmianę wyników zdrowotnych;
- ✓ zmiana użyteczności stanów zdrowia nie wpływała na koszty całkowite analizowanych terapii;
- ✓ wydłużenie horyzontu czasowego analizy wpływało na zwiększenie kosztów oraz efektów porównywanych terapii.

#### Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania pegwisomantu w leczeniu akromegalii. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje, które analizowano w postaci pełnych tekstów, wszystkie spełniały kryteria włączenia do analizy (szczegóły patrz Rozdział 12). Walidację konwergencji opisano w Rozdziale 14.

#### Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi.

Z uwagi na brak wieloletnich badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z akromegalią [rozdział 12] (brak możliwości porównania QALY), w celu walidacji zewnętrznej poszukiwano danych dotyczących przeżycia pacjentów z akromegalią w wieloletnich badaniach obserwacyjnych. Ocena przeżycia jest parametrem, z którym możliwe będzie porównanie dowodów empirycznych z wynikami z modelowania. Mając na celu zapewnienie wysokiej wiarygodności zewnętrznej w pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich. W bazie *Pubmed* zastosowano czułą strategię z zastosowaniem słów kluczowych wyłącznie dla akromegalii oraz kraju. Dodatkowo wykonano „internet search”. Jeśli polskie dane nie zostały zidentyfikowane strategie wyszukiwania rozszerzano o dane dla innych krajów z naciskiem na kraje europejskie (strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku 16.6, Tabela 54).

Zidentyfikowano polskie badanie *Bolanowski 2006* [16], którego celem było przedstawienie doświadczeń w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów cierpiących na akromegalię. Badaniem objęto 130 pacjentów (55 mężczyzn, 75 kobiet) w wieku 19-84 lat, wykazujących kliniczne i hormonalne cechy

akromegalii w latach 1990-2004. Nie odnaleziono badań, w których analizowane byłoby przeżycie pacjentów ściśle odpowiadających kryteriom populacji docelowej. Z tego względu przedstawiona walidacja ma charakter uproszczony.

Tabela 27 Zestawienie wyników dotyczących przeżycia z badania *Bolanowski 2006* [16] oraz wyników niniejszej analizy

Horizont czasowy	Przeżycie	
	<i>Bolanowski 2006</i>	Model
15 lat	91,5%	83%

Wyniki uzyskane w niniejszym modelu są zbliżone do wyników przedstawionych w badaniu *Bolanowski 2006* [16], co przemawia za poprawnością przeprowadzonych obliczeń.

## 10. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

### 10.1. Analiza koszty-konsekwencje

W tabelach poniżej zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów oraz czterech miejsc po przecinku dla efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro®* dla 1 000 kroków.

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania pegwisomantu (PEG) oraz technologii o skuteczności placebo (kontynuacja (nieskutecznego) SSA) w analizowanym wskazaniu (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro®* z możliwością wyboru perspektywy oraz wariantu z uwzględnieniem lub bez instrumentu dzielenia ryzyka, RSS).

Tabela 28 Wyniki analizy koszty-konsekwencje - zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Efekt zdrowotny	PEG	Kontynuacja SSA
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	10,7495	9,0725
Lata życia (LYG)	13,1554	12,3448

Terapia pegwisomantem może być realizowana z wykorzystaniem różnych dawek leku (analizowane dawki 10 mg i 15 mg). Rozważane ceny za poszczególne opakowania są proporcjonalne do wielkości dawek w tych opakowaniach, z tego względu przedstawione wyniki dotyczą zarówno opakowania zawierającego 10 jak i 15 mg.

Tabela 29 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów bez uwzględnienia RSS

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA
Koszty pegwisomantu	██████████	-	██████████	-
Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego	16 454,83	-	16 454,83	-
Koszty SSA (aktualna praktyka)	232 358,52	878 892,63	249 193,41	942 556,31
Koszty łącznie	██████████	878 892,63	██████████	942 556,31

Tabela 30 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów z uwzględnieniem RSS

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA
Koszty pegwisomantu	██████████	-	██████████	-
Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego	16 454,83	-	16 454,83	-
Koszty SSA (aktualna praktyka)	232 358,52	878 892,63	249 193,41	942 556,31
Koszty łącznie	██████████	878 892,63	██████████	942 556,31

Poniżej przedstawiono w formie graficznej procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów leczenia analizowanej populacji z perspektywy NFZ oraz wspólnej.



Wykres 4 Struktura kosztów w analizowanej populacji – bez uwzględnienia RSS



Wykres 5 Struktura kosztów w analizowanej populacji – z uwzględnieniem RSS

## 10.2. Analiza podstawowa wraz z analizą progową

Oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych oraz inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej tj. 20-letnim horyzoncie czasowym.

Współczynnik ICUR, wyrażający koszt zyskania lat życia skorygowanych o jakość przy zastosowaniu PEG lub kontynuacji (nieskutecznego) SSA, obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{Koszt}_{PEG} - \text{Koszt}_{SSA}}{\text{Efekt}_{PEG} - \text{Efekt}_{SSA}}$$

Analizę podstawową wykonano przy użyciu symulacji *Monte Carlo* dla 1 000 kroków.

### 10.2.1. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanych opakowań leku Somavert® (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 10 mg oraz 15 mg, 30 fiolek (10 mg i 15 mg) + 30 ampułko.-strzyk. (1 ml)) wydawanego w ramach programu lekowego bez uwzględnienia RSS.





### 10.2.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanych opakowań leku Somavert® (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 10 mg oraz 15 mg, 30 fiolek (10 mg i 15 mg) + 30 ampułko-strzyk. (1 ml)) wydawanego w ramach programu lekowego z uwzględnieniem RSS.

Tabela 32 Wyniki analizy podstawowej – z uwzględnieniem RSS

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	878 892,63	[REDACTED]	942 556,31
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	10,7495	9,0725	10,7495	9,0725
Efekt inkrementalny [QALY]	1,6770		1,6770	
Współczynnik koszty- użyteczność CUR [PLN/QALY]	[REDACTED]	96 874,01	[REDACTED]	103 891,20
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Cena zbytu netto pegwisomantu za mg, przy której ICUR = 134 514 PLN	[REDACTED]		[REDACTED]	

W 20-letnim horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania pegwisomantu oraz technologii o skuteczności placebo (kontynuacja nieskutecznego SSA) uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 10,75 i 9,07 QALY (różnica PEG versus kontynuacja SSA wynosi 1,68 QALY).

[REDACTED]

[REDACTED]



## 11. Analiza wrażliwości

### 11.1. Analiza wrażliwości wraz z analizą progową

W ramach jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Oceniano wyniki analizy koszty-użyteczność w związku ze zmianami parametrów kosztowych, wartości dotyczących prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń w modelu, wartości dotyczących użyteczności uwzględnionych stanów w modelu oraz długości horyzontu czasowego.

Analizę progową wykonano z wykorzystaniem programu *TreeAge* (program umożliwia wykonanie analizy progowej nawet w przypadku mikrosymulacji) dla 1 000 kroków. Szczegóły przeprowadzenia analizy progowej opisano w rozdziale 16.5.

#### 11.1.1. Założenia

W ramach jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy:

- zużycie pełnych fiolek pegwisomantu wraz z niewykorzystaną częścią produktów (szczegóły rozdział 8.4, ██████████);
- jedna wielkość dawkowania dla wszystkich chorych (z normalizacją IGF-1 oraz bez normalizacji IGF-1) otrzymana w badaniach klinicznych, jako średnia ważona (16,38 mg/d) oraz najniższe i najwyższe raportowane (15,6 mg/d; 18,1 mg/d [12, 19, 73]);
- brak uwzględnienia dawki nasycającej (*Bianchi 2013* [14], *Marazuela 2009* [44]);
- wielkość ryczału diagnostycznego dla innego programu lekowego („Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) hormonem wzrostu”) wynosząca 1 784,64 PLN [93];
- koszty technologii o skuteczności placebo na podstawie kosztu lanreotydu lub oktreotydu;
- koszt monitorowania technologii o skuteczności placebo taki jak dla programu dla pegwisomantu (1 830 PLN);
- wiek chorych (założenie tożsame z modelem walijskim *Connock 2007* [24]);
- rozkład płci na podstawie badania RCT *Trainer 2000* [77];
- prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie na podstawie dolnego i górnego przedziału ufności wyznaczonego na podstawie metaanalizy

z badań (szczegóły rozdział 9.3.1.2) oraz maksymalnej odpowiedzi z badania *Marazuela 2009* [44] (84%) obliczona przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*<sup>®</sup> 3;

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia pegwisomantem na podstawie dolnego i górnego przedziału ufności wyznaczonego na podstawie metaanalizy z badań obliczona przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*<sup>®</sup> 3 (szczegóły rozdział 9.3.1.2);
- dolna i górna granica przedziału ufności współczynnika SMR obliczona na podstawie metaanalizy dostępnych danych z badań *Holdaway 2008* [37], *Wu 2010* [88], *Mercado 2014* [48] obliczona przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*<sup>®</sup> 3 oraz SMR dla chorych nie uzyskujących normalizacji IGF-1 na podstawie modelu walijskiego (szczegóły rozdział 9.3.1.2.);
- alternatywne wartości użyteczności na podstawie stałych wartości z publikacji *Connock 2007* [27] oraz analizy weryfikacyjnej dla leku *Signifor* [2] (szczegóły rozdział 9.3.1.3, Tabela 25);
- dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych;
- horyzont czasowy 2 lata oraz dożywotni (48 lat).

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 33 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Lp.	Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
I	Zużycie pełnych fiolek pegwisomantu	a) realne zużycie jednostek (mg) pegwisomantu (Tabela 15)	b) zużycie pełnych fiolek PEG (Tabela 16)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] w analizie podstawowej wykorzystano realne zużycie jednostek uwzględnionych leków. / Zużycie pełnych fiolek leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów w celu zbadania parametru na wyniki analizy.
II a) b) c)	Dawkowanie pegwisomantu	c) chorzy z normalizacją IGF-1: 15,6 mg/dobę d) chorzy bez normalizacji IGF-1: 16,9 mg/dobę	a) średnia ważona z badań: 16,38 mg/dobę b) minimalne: 15,6 mg/d; c) maksymalne: 18,1 mg/d	Średnie dawkowanie z dużego rejestru (ACROSTUDY, <i>Strasburger 2018</i> [73]) chorych z akromegalią gdzie podano średnie dawki pegwisomantu w zależności, czy chorzy uzyskali kontrolę choroby, czy też nie. / Jedna wartość dla wszystkich chorych otrzymana z badań (średnia ważona 16,38 mg/d oraz najniższe i najwyższe raportowane (15,6 mg/d; 18,1 mg/d [12, 19, 73])).

Lp.	Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
III	Dawka nasycająca	e) uwzględnienie dawki nasycającej 80 mg	f) brak uwzględnienia dawki nasycającej	Zgodnie z dawkowaniem z ChPL [26], projektem programu lekowego oraz badaniem <i>Trainer 2000</i> [77]./ Brak uwzględnienia dawki nasycającej na podstawie badań <i>Bianchi 2013</i> [14], <i>Marazuela 2009</i> [44].
IV	Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym	1 830 PLN	1 784,64 PLN	Kalkulacja na podstawie projektu programu lekowego (szczegółowo rozdział 8.2.3)./ Wielkość ryczałtu diagnostycznego dla innego programu lekowego („Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) hormonem wzrostu”) [84].
V a) b)	Koszt technologii o skuteczności placebo	persp. NFZ: 79 882,45 PLN persp. wspólna: 85 719,71 PLN	a) Lanreotydy: persp. NFZ: 74 833,43 PLN persp. wspólna: 83 591,95 PLN  b) Oktreotydy: persp. NFZ: 89 868,74 PLN persp. wspólna: 89 928,15 PLN	Średni koszt uwzględniający rynkowe proporcje preparatów lanreotydu i oktreotydu, opierając się na najbardziej aktualnej liczbie sprzedanych opakowań (Sandostatin LAR 30 mg i Somatuline Autogel 120 mg) [39, 59]./ Koszty oszacowane na podstawie ceny lanreotydu lub oktreotydu w celu zbadania parametru na wyniki analizy.
VI	Koszt monitorowania o skuteczności placebo	702,35 PLN	1 830 PLN	Koszty monitorowania technologii o skuteczności placebo (monitorowanie poza programem lekowym) oszacowane w oparciu o dane z polskiego badania <i>Lanro-Study</i> [60, 91, 92, rozdział 8.3.2]. / Koszt taki sam jak dla programu lekowego dla pegwisomantu w celu zbadania parametru na wyniki analizy.
VII	Wiek chorych	52 lata	45 lat	Na podstawie polskich badań <i>Baldys-Waligórska 2010</i> [9], <i>Orlewska 2012</i> [60], <i>Sliwczynski 2016</i> [74] (Tabela 18)./ Założenie tożsame z modelem walijskim <i>Connock 2007</i> [27].
VIII	Rozkład płci	kobiety: 52,24% mężczyźni: 47,76%	kobiety: 43,75% mężczyźni: 56,25%	Rozkład płci dla polskiej populacji powyżej 18 roku życia zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego za rok 2017 [34] (Tabela 17)./ Charakterystyka wyjściowa z badania RCT <i>Trainer 2000</i> [77].

Lp.	Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
IX a) b) c)	Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1)	62%	a) 59% b) 66% c) 84%	Metaanaliza dostępnych danych z badań <i>Buhk 2010</i> [19], <i>ACROSTUDY (Strasburger 2018 [73])</i> , <i>GPOS (Berg 2010 [12])</i> [55], rozdział 9.3.1.2. / Częstość odpowiedzi na podstawie uzyskanego z metaanalizy przedziału ufności (59%, 66%) oraz maksymalnej odpowiedzi z badania <i>Marazuela 2009</i> [44] (84%).
X a) b)	Przerwanie leczenia (pegwisolant)	13%	a) 3% b) 29%	Średni ważony odsetek utraty pacjentów ogółem na podstawie metaanalizy badań [55] ( <i>Marazuela 2009</i> [44], <i>Buhk 2010</i> [19] oraz <i>Marazuela 2011</i> [45]), rozdział 9.3.1.2./ Dolna i górna granica przedziału ufności dla parametru przerwanie leczenia w okresie 12 miesięcy obliczona przy użyciu pakietu statystycznego <i>StatsDirect</i> <sup>®</sup> .
XI a) b) c) d)	SMR	chorzy z normalizacją IGF-1: SMR=1,0 chorzy bez normalizacji IGF-1: SMR=2,00	chorzy z normalizacją a) c) d) SMR=1,0 b) SMR=1,39 chorzy bez normalizacji IGF-1: a) SMR=1,22 b) SMR=3,29 c) SMR=2,63 d) SMR=3,60	Metaanaliza dostępnych danych z badań <i>Holdaway 2008</i> [37], <i>Wu 2010</i> [88], <i>Mercado 2014</i> [48], rozdział 9.3.1.2./ Dolna i górna granica przedziału ufności dla parametru SMR obliczona przy użyciu pakietu statystycznego <i>StatsDirect</i> <sup>®</sup> . Wykonano również warianty obliczeniowe odpowiadające założeniom modelu walijskiego [27, 54], przyjmując SMR=2,63 i SMR=3,6 dla pacjentów nie odpowiadających na leczenie, jednocześnie zakładając, że chorzy z normalizacją IGF-1 mają przeżycie na poziomie populacji ogólnej (SMR=1).
XII a) b)	Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia	chorzy z normalizacją IGF-1: zależna od wieku dla polskiej populacji (rozdział 9.3.1.3) chorzy bez normalizacji IGF-1: redukcja wartości dla chorych z odpowiedzią o 13,6% (rozdział 9.3.1.3)	chorzy z normalizacją IGF-1: a) stała wartość 0,81 b) stała wartość 0,845 chorzy bez normalizacji IGF-1: a) redukcja wartości dla chorych z odpowiedzią o 0,11; b) stała wartość 0,708	<i>Golicki 2015</i> [36] oraz założenie na podstawie <i>WMP 2005</i> [4], <i>Connock 2007</i> [27], <i>Moore 2009</i> [54], rozdział 9.3.1.3. / Stała wartość na podstawie <i>Connock 2007</i> [27] oraz AWA dla leku <i>Signifor</i> [2] (rozdział 9.3.1.3).
XIII	Dyskontowanie	5% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych	0% dla kosztów 0% dla efektów zdrowotnych	Na podstawie Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [67] i Wytocznych AOTM [3]. / Wytoczne AOTM [3].

Lp.	Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
XIV a) b)	Horyzont czasowy	20 lat	a) 2 lata b) dożywotni (48 lat)	Założenia własne zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [67] i Wytycznymi AOTM [3]. / Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.

### 11.1.2. Wyniki wraz z analizą progową

#### 11.1.2.1. Bez uwzględnienia RSS

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS. Przy założeniu zmiany wszystkich parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia PEG pozostaje kosztowniejsza i bardziej efektywna w porównaniu do kontynuacji nieskutecznego SSA zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej.





Tabela 34 Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS – perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto pegwisonantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] 10 mg, 30 i 15 mg, 30 fiolek
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					
Stan podstawowy	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Zużycie pełnych fiolek PEG	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Brak uwzględnienia dawki nasycającej PEG	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszty technologii o skuteczności placebo (tylko lamrectyd)	823 825,84	823 825,84	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszty technologii o skuteczności placebo (tylko oktreotydy)	987 807,42	987 807,42	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszty monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	891 191,27	891 191,27	10,7495	9,0725	1,6770				
Wiek chorych (45 lat)	942 374,40	942 374,40	11,6364	10,0845	1,5519				
Rozkład pici (K: 43,75%; M: 56,25%)	868 685,04	868 685,04	10,6892	8,9621	1,7271				
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji GF-1): 59%	878 892,63	878 892,63	10,6611	9,0725	1,5386				
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji GF-1): 66%	878 892,63	878 892,63	10,7625	9,0725	1,6900				

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zdrowiu netto pegwisonantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]	
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					10 mg, 30 fiolek	15 mg, 30 fiolek
Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 94%	█	878 892,63	10,9442	9,0725	█	1,8716	█	█	█	█
Minimalny odsetek przerwania leczenia (pegwisonant): 3%	█	878 892,63	10,9926	9,0725	█	1,9201	█	█	█	█
Maksymalny odsetek przerwania leczenia (pegwisonant): 29%	█	878 892,63	10,4108	9,0725	█	1,3382	█	█	█	█
SMR (1,00: 1,22)	█	935 481,12	10,9345	9,6865	█	1,2480	█	█	█	█
SMR (1,39: 3,29)	█	807 537,01	10,2915	8,3022	█	1,9893	█	█	█	█
SMR (1,00: 2,63)	█	838 533,13	10,6755	8,6377	█	2,0378	█	█	█	█
SMR (1,00: 3,60)	█	789 686,62	10,4779	8,1104	█	2,3676	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Concock 2007 [27])	█	878 892,63	10,2553	8,6414	█	1,6139	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (AWA Signifor [2])	█	878 892,63	10,6174	8,7401	█	1,8773	█	█	█	█
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	█	1 375 481,66	14,9537	12,4723	█	2,4814	█	█	█	█
Horizont czasowy 2 lata	█	214 569,99	2,3590	2,0940	█	0,2650	█	█	█	█
Horizont dożywcitni (48 lat)	█	988 756,23	12,9839	10,3527	█	2,6312	█	█	█	█

PEG – pegwisonant

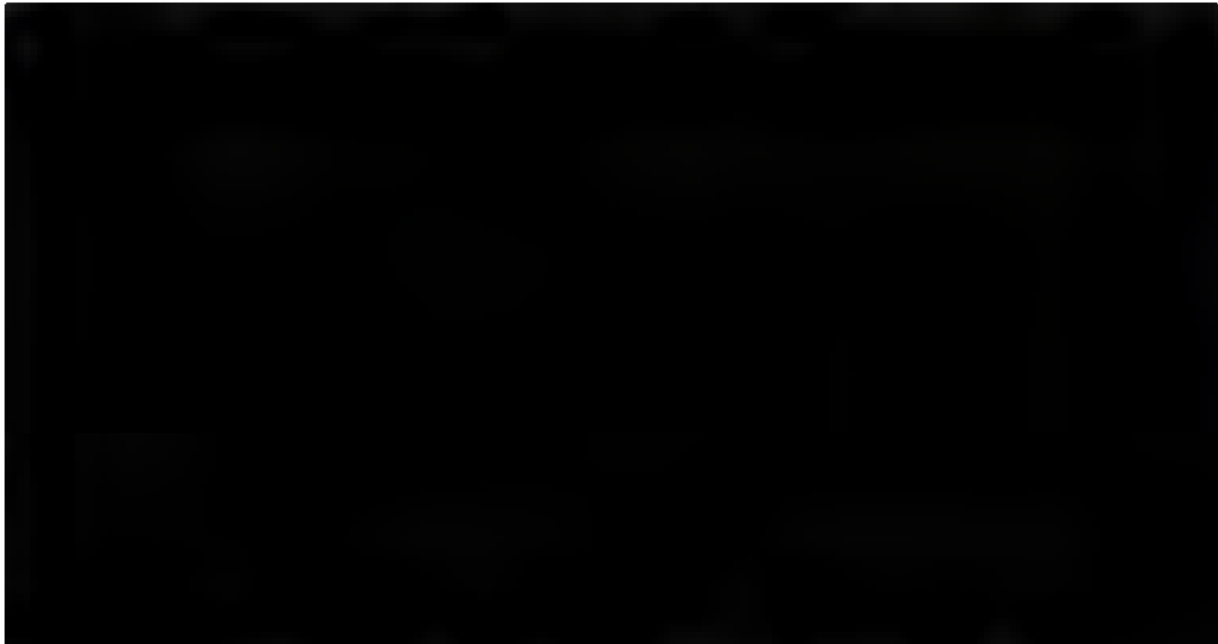
Tabela 35 Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto pegwisonantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] 10 mg, 30 i 15 mg, 30 fiolek
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					
Stan podstawowy	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Zużycie pełnych fiolek PEG	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Brak uwzględnienia dawki nasycjącej PEG	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty technologii o skuteczności placebo (tylko lamrectyd)	█	919 350,04	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty technologii o skuteczności placebo (tylko oktreotydy)	█	988 455,37	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	█	954 854,95	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Wiek chorych (45 lat)	█	1 010 636,46	11,6364	10,0845	█	1,5519	█	█	█
Rozkład pira (K: 43,75%; M: 56,25%)	█	931 609,32	10,6892	8,9621	█	1,7271	█	█	█
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji GF-1): 59%	█	942 556,31	10,6611	9,0725	█	1,5386	█	█	█
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji GF-1): 66%	█	942 556,31	10,7625	9,0725	█	1,6900	█	█	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zdyktu netto pegwisonantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					
Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 94%	█	942 556,31	10,9442	9,0725	█	1,8716	█	█	█
Minimalny odsetek przerwania leczenia (pegwisonant): 3%	█	942 556,31	10,9926	9,0725	█	1,9201	█	█	█
Maksymalny odsetek przerwania leczenia (pegwisonant): 29%	█	942 556,31	10,4108	9,0725	█	1,3382	█	█	█
SMR (1,00: 1,22)	█	1 003 243,86	10,9345	9,6865	█	1,2480	█	█	█
SMR (1,39: 3,29)	█	866 031,96	10,2915	8,3022	█	1,9893	█	█	█
SMR (1,00: 2,63)	█	899 273,32	10,6755	8,6377	█	2,0378	█	█	█
SMR (1,00: 3,60)	█	846 888,55	10,4779	8,1104	█	2,3676	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Concock 2007 [27])	█	942 556,31	10,2553	8,6414	█	1,6139	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (AWA Signifor [2])	█	942 556,31	10,6174	8,7401	█	1,8773	█	█	█
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	█	1 475 094,93	14,9537	12,4723	█	2,4814	█	█	█
Horizont czasowy 2 lata	█	230 112,63	2,3590	2,0940	█	0,2650	█	█	█
Horizont dożywcni (48 lat)	█	1 060 378,01	12,9839	10,3527	█	2,6312	█	█	█

PEG – pegwisonant

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej bez uwzględnienia RSS, przedstawia poniższy wykres.



Wykres 6 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej – bez uwzględnienia RSS

#### 11.1.2.2. Z uwzględnieniem RSS

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS. Przy założeniu zmiany wszystkich parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia PEG pozostaje kosztowniejsza i bardziej efektywna w porównaniu do kontynuacji nieskutecznego SSA zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej.



Tabela 36 Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS – perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR (PLN/QALY)	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto pegwisonantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] 10 mg, 30 i 15 mg, 30 fiolek
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					
Stan podstawowy	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Zużycie pełnych fiolek PEG	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Brak uwzględnienia dawki nasycającej PEG	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko lamrectyd)	823 825,84	823 825,84	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko lamrectyd)	987 807,42	987 807,42	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszt monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	891 191,27	891 191,27	10,7495	9,0725	1,6770				
Wiek chorych (45 lat)	942 374,40	942 374,40	11,6364	10,0845	1,5519				
Rozkład pira (K: 43,75%; M: 56,25%)	868 685,04	868 685,04	10,6892	8,9621	1,7271				
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji GF-1): 59%	878 892,63	878 892,63	10,6611	9,0725	1,5386				
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji GF-1): 66%	878 892,63	878 892,63	10,7625	9,0725	1,6900				

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zdrowiu netto pegwisonantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					
Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 94%	878 892,63	878 892,63	10,9442	9,0725	1,8716				
Minimalny odsetek przerwania leczenia (pegwisonant): 3%	878 892,63	878 892,63	10,9926	9,0725	1,9201				
Maksymalny odsetek przerwania leczenia (pegwisonant): 29%	878 892,63	878 892,63	10,4108	9,0725	1,3382				
SMR (1,00: 1,22)	935 481,12	935 481,12	10,9345	9,6865	1,2480				
SMR (1,39: 3,29)	807 537,01	807 537,01	10,2915	8,3022	1,9893				
SMR (1,00: 2,63)	838 533,13	838 533,13	10,6755	8,6377	2,0378				
SMR (1,00: 3,60)	789 686,62	789 686,62	10,4779	8,1104	2,3676				
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Concock 2007 [27])	878 892,63	878 892,63	10,2553	8,6414	1,6139				
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (AWA Signifor [2])	878 892,63	878 892,63	10,6174	8,7401	1,8773				
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	1 375 481,66	1 375 481,66	14,9537	12,4723	2,4814				
Horizont czasowy 2 lata	214 569,99	214 569,99	2,3590	2,0940	0,2650				
Horizont dożywcni (48 lat)	988 756,23	988 756,23	12,9839	10,3527	2,6312				

PEG – pegwisonant

Tabela 37 Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto pegwisonantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] 10 mg, 30 i 15 mg, 30 fiolek
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					
Stan podstawowy	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Zużycie pełnych fiolek PEG	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Dawkowanie PEG (18,38 mg/d)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Brak uwzględnienia dawki nasycającej PEG	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty technologii o skuteczności placebo (tylko lamrectyd)	█	919 350,04	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty technologii o skuteczności placebo (tylko oktreotydy)	█	988 455,37	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	█	954 854,95	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Wiek chorych (45 lat)	█	1 010 638,46	11,8364	10,0845	█	1,5519	█	█	█
Rozkład pira (K: 43,75%; M: 56,25%)	█	931 609,32	10,6892	8,9621	█	1,7271	█	█	█
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji GF-1): 59%	█	942 556,31	10,6611	9,0725	█	1,5386	█	█	█
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji GF-1): 66%	█	942 556,31	10,7625	9,0725	█	1,6900	█	█	█



Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zdyktu netto pegwisonantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					
Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 94%	█	942 556,31	█	10,9442	█	1,8716	█	█	█
Minimalny odsetek przerwania leczenia (pegwisonant): 3%	█	942 556,31	█	10,9926	█	1,9201	█	█	█
Maksymalny odsetek przerwania leczenia (pegwisonant): 29%	█	942 556,31	█	10,4108	█	1,3382	█	█	█
SMR (1,00: 1,22)	█	1 003 243,86	█	10,9345	█	1,2480	█	█	█
SMR (1,39: 3,29)	█	886 031,96	█	10,2915	█	1,9893	█	█	█
SMR (1,00: 2,63)	█	899 273,32	█	10,6755	█	2,0378	█	█	█
SMR (1,00: 3,60)	█	846 888,55	█	10,4779	█	2,3676	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Concock 2007 [27])	█	942 556,31	█	10,2553	█	1,6139	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (AWA Signifor [2])	█	942 556,31	█	10,6174	█	1,8773	█	█	█
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	█	1 475 094,93	█	14,9537	█	2,4814	█	█	█
Horizont czasowy 2 lata	█	230 112,63	█	2,3590	█	0,2650	█	█	█
Horizont dożywcitni (48 lat)	█	1 060 378,01	█	12,9839	█	2,6312	█	█	█

PEG – pegwisonant

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej z uwzględnieniem RSS, przedstawia poniższy wykres.



Wykres 7 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej – z uwzględnieniem RSS

## 11.2. Analiza probabilistyczna

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA; ang. *probabilistic sensitivity analysis*) jest ocena wpływu niepewności oszacowań parametrów modelu na wyniki analizy (tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR poszczególnych strategii leczenia). Specyfika analizy probabilistycznej polega na tym, że „niepewne” parametry modelu (np. ekonomiczne), w odróżnieniu od analizy deterministycznej, są opisywane nie poprzez pojedynczą wartość (np. estymator średnich kosztów terapii), lecz z góry założony rozkład prawdopodobieństwa. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu model wybiera (dla poszczególnych parametrów) losowe wartości z zadanego rozkładu. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu, model generuje wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy koszty-użyteczność. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – ang. *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – ang. *1st order uncertainty*). Powtórzenia procesu uzyskuje się najczęściej metodą symulacji *Monte Carlo*. W niniejszej analizie PSA wykonano przy użyciu symulacji *Monte Carlo* dla 1 000 kroków.

### 11.2.1. Założenia

W modelowaniu prawdopodobieństw: odpowiedzi na leczenie (uzyskanie normalizacji stężenia IGF-1 w surowicy) oraz przerwania leczenia posłużono się rozkładem beta. Jest to rozkład powszechnie stosowany ze względu na wygodne własności (m.in. przyjmuje ograniczone zadany przedział wartości, czego nie da się powiedzieć np. o rozkładach normalnym i logarytmiczno-normalnym; rozkład beta stanowi także dobre przybliżenie ww. rozkładów; z tych także względów rozkład ten wydaje się naturalnym modelem opisu określonych na przedziale jednostkowym [0; 1] prawdopodobieństw). Parametry rozkładu beta ( $\alpha$  i  $\beta$ ) można wyznaczyć znając wartość średnią oraz przedział ufności (SE jest wówczas równe  $\frac{\text{średnia}-CI_{\text{lower}}}{1,96}$ ):

$$\alpha = \frac{(1-\text{średnia}) \times (\text{średnia})^2}{(SE)^2}, \beta = \frac{(1-\text{średnia}) \times \text{średnia}}{(SE)^2} - \alpha$$

W przypadku, gdy znana była wartość średnia wraz z odchyleniem standardowym (SD) rozkład beta został wprowadzony do modelu za pomocą tych wartości. Gdy nie było znane SD i były dostępne przedziały ufności parametry rozkładu beta ( $\alpha$  i  $\beta$ ) zostały skalkulowane na podstawie podanych powyżej wzorów. W poniższej tabeli zestawione zostały uwzględnione w analizie parametry, estymowane rozkładem beta.

Tabela 38 Parametry rozkładu beta dla prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie oraz przerwania leczenia

Parametr	Wartość estymowana wraz z miarą rozrzutu	Parametry rozkładu		Typ rozkładu
		$\alpha$	$\beta$	
Odpowiedź na leczenie (pegwisomant)	60% (95% CI: 56%; 64%)	345,74*	230,50*	beta
Przerwanie leczenia (pegwisomant)	13% (95% CI: 3%; 29%)	5,65*	37,80*	beta

\* skalkulowane z wykorzystaniem przedziałów ufności dla średniej w celu obliczenia SE oraz podanych powyżej wzorów

W modelowaniu SMR posłużono się rozkładem log-normalnym. Rozkład log-normalny jest często lepszym od rozkładu normalnego przybliżeniem rozkładów cech, w których istotne są stosunki pomiędzy wartościami, a nie różnice pomiędzy nimi. W przypadku zmiennej przybliżanej rozkładem log-normalnym zakłada się, że logarytm zmiennej ma rozkład normalny.

Mając dane  $SMR_{mean}$  (95%CI:  $SMR_{LowerLimit}$ ;  $SMR_{UpperLimit}$ ) wyznaczamy parametry rozkładu dla zmiennej  $\ln(SMR)$ :

$$\mu = \ln(SMR_{mean}) \quad \sigma = \frac{\ln(SMR_{UpperLimit}) - \ln(SMR_{LowerLimit})}{3,92}$$

Mając daną zmienną  $\ln(\text{SMR}) \sim N(\mu, \sigma)$ , wartość SMR uzyskuje się poprzez podniesienie liczby  $e$  do potęgi  $\ln(\text{SMR})$ .

W tabeli poniżej zestawiono wartości estymowane oraz parametry rozkładu log-normalnego.

Tabela 39 Parametry rozkładu log-normalnego dla SMR

Parametr	Wartość estymowana wraz z miarą rozrzutu	Parametry rozkładu		Typ rozkładu
		$\mu$	$\sigma$	
SMR chorzy z normalizacją IGF-1	1,08 (95% CI: 1,0; 1,39)	0,08	0,08	normalny
SMR chorzy bez normalizacji IGF-1:	2,0 (95% CI: 1,22; 3,29)	0,69	0,25	normalny

W modelowaniu zużycia mg pegwisomantu posłużono się rozkładem trójkątnym. Jest to rozkład szczególnie przydatny, gdy dysponujemy wiadomościami o wartościach skrajnych (wartości minimalna i maksymalna) oraz wartości najbardziej prawdopodobnej dla danego parametru. Do modelu wprowadzono parametry rozkładu  $\text{Beta}(\alpha, \beta)$  za pomocą wartości  $x_{min}$ ,  $x_{max}$   $x_{średnia}$ .

Tabela 40 Parametry rozkładu trójkątnego dla zużycia dziennego pegwisomantu

Parametr	Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Typ rozkładu
Dawkowanie pegwisomantu	16,38	15,6	18,10	trójkątny

### 11.2.2. Wyniki

#### 11.2.2.1. Bez uwzględnienia RSS

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i wspólnej dla porównania PEG vs SSA w przypadku, gdy ocenianym efektem końcowym są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) bez uwzględnienia RSS. Analizę przeprowadzono metodą symulacji *Monte Carlo* (dla 1 000 kroków).

Tabela 41 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja *Monte Carlo* - bez uwzględnienia RSS

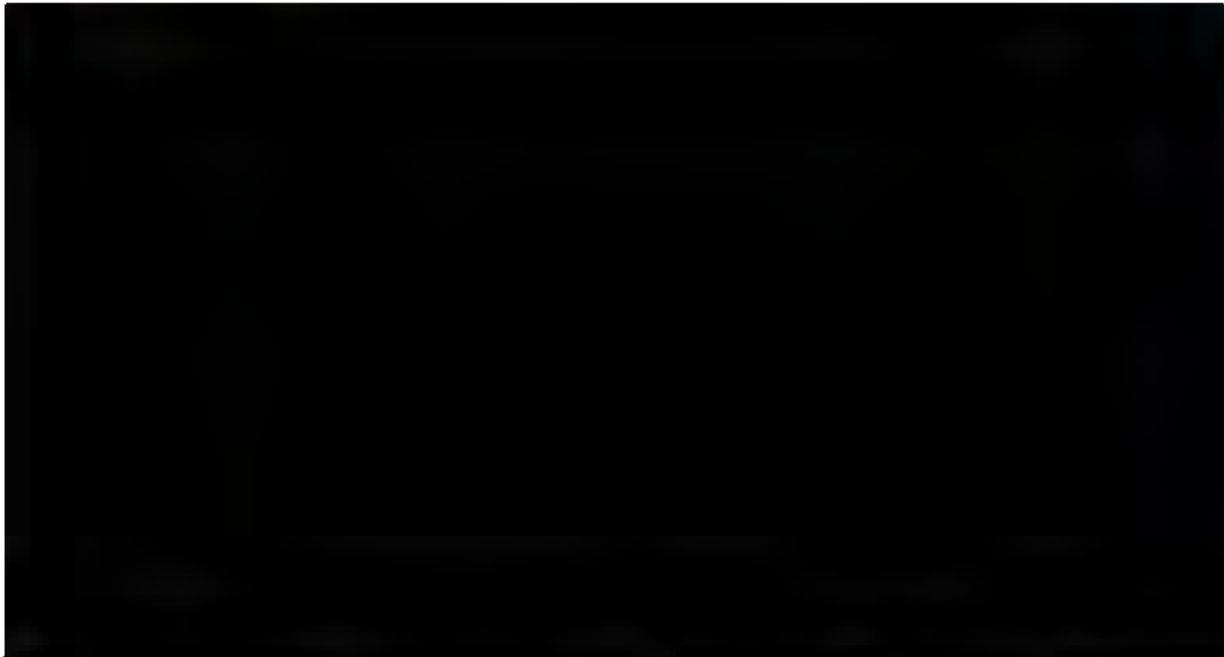
Parametr		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA
Koszt [PLN]	Średnia	██████████	879 297,12	██████████	942 990,10
	Odchylenie standardowe (SD)	██████████	7 790,93	██████████	8 355,28

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA	
Wartość minimalna		855 640,62		917 620,01	
Mediana		879 144,78		942 826,72	
Wartość maksymalna		905 734,20		971 342,18	
Efekt [QALY]	Średnia	10,77	9,08	10,77	9,08
	Odchylenie standardowe (SD)	0,08	0,08	0,08	0,08
	Wartość minimalna	10,49	8,83	10,49	8,83
	Mediana	10,77	9,08	10,77	9,08
	Wartość maksymalna	11,07	9,36	11,07	9,36

Graficzne przedstawienia wyników symulacji *Monte Carlo* dla porównania PEG vs SSA znajdują się na poniższych wykresach. Krzywa o kształcie elipsy wyznacza 95% przedział ufności wokół inkrementalnego współczynnika koszty-żyteczność. Brak przerywanej prostej na wykresie oznacza brak granicy kosztowej opłacalności dla porównania PEG vs SSA; punkty na wykresie mówią, iż ICUR dla porównania PEG vs SSA jest powyżej progu opłacalności.

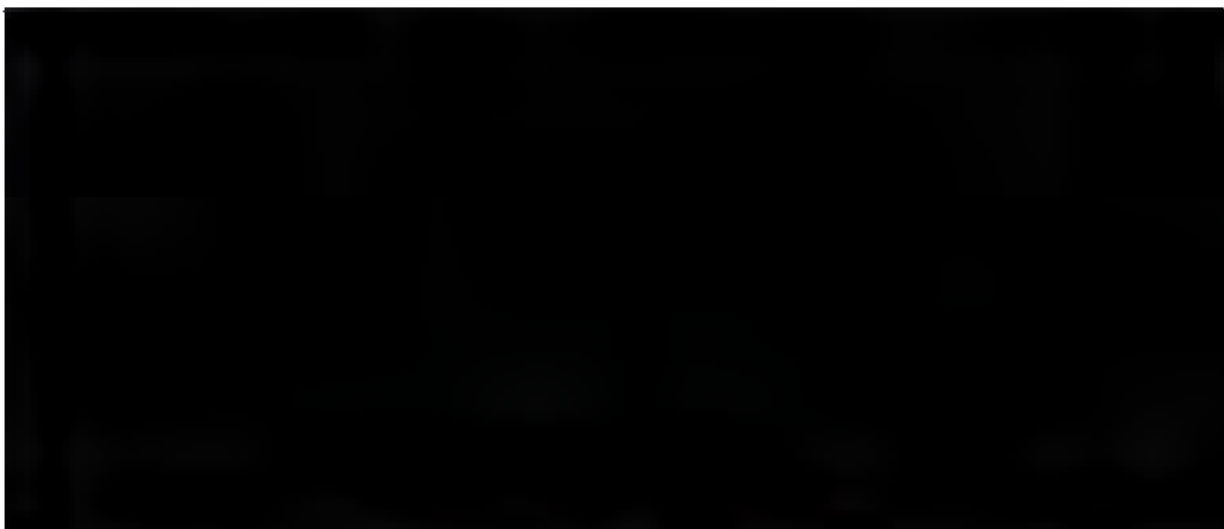


Wykres 8 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania PEG vs SSA (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa NFZ

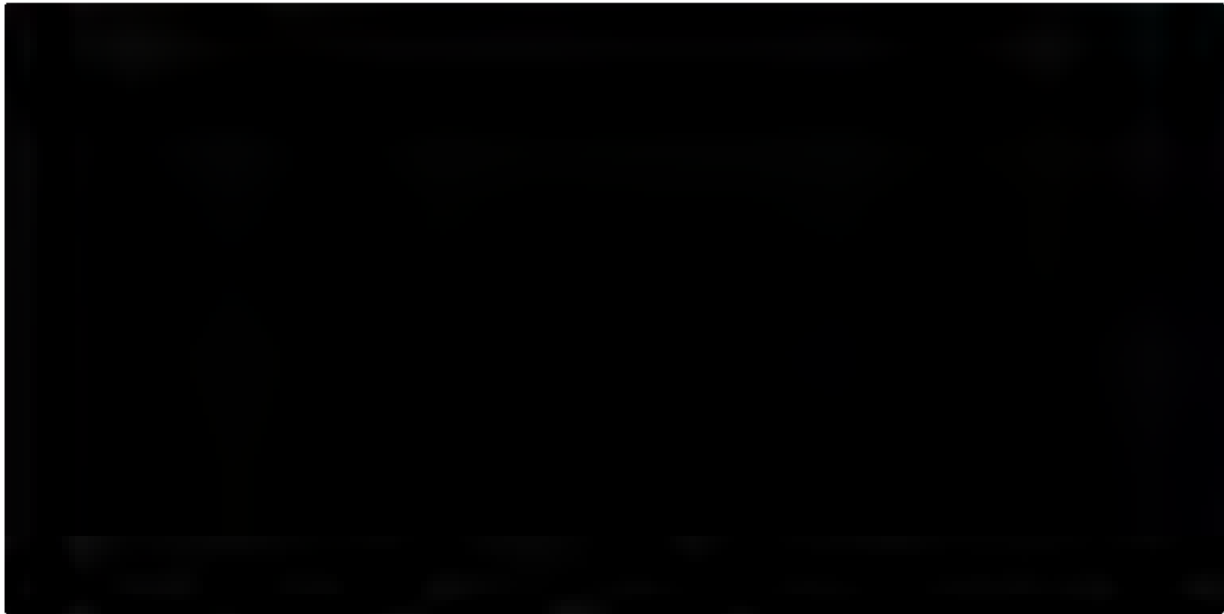


Wykres 9 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania PEG vs SSA (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa wspólna

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywą akceptowalności typu „*net benefits*” (terminologia używana w programie *TreeAge*<sup>®</sup>), w której każda strategia jest porównywana względem wszystkich pozostałych. Wartości na osi rzędnych oznaczają odsetek iteracji (w symulacji *Monte Carlo*), dla których dana strategia jest kosztowo efektywna („globalnie”, tzn. względem wszystkich innych strategii) przy określonej gotowości do zapłaty za zyskane lata życia skorygowane o jakość (oś odciętych).



Wykres 10 Krzywa akceptowalności (typu „*net benefits*”) strategii leczenia akromegalii (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa NFZ



Wykres 11 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia akromegalii (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa wspólna

Krzywa akceptowalności wskazuje, że np. przy założeniu WTP=134 514 PLN (maksymalny koszt, który decydent jest w stanie wydać na dodatkowy efekt zdrowotny) za QALY, istnieje [czarna kropka] prawdopodobieństwo, że terapia PEG jest strategią kosztowo-efektywną względem porównywanej interwencji (kontynuacji SSA) odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

#### 11.2.2.2. Z uwzględnieniem RSS

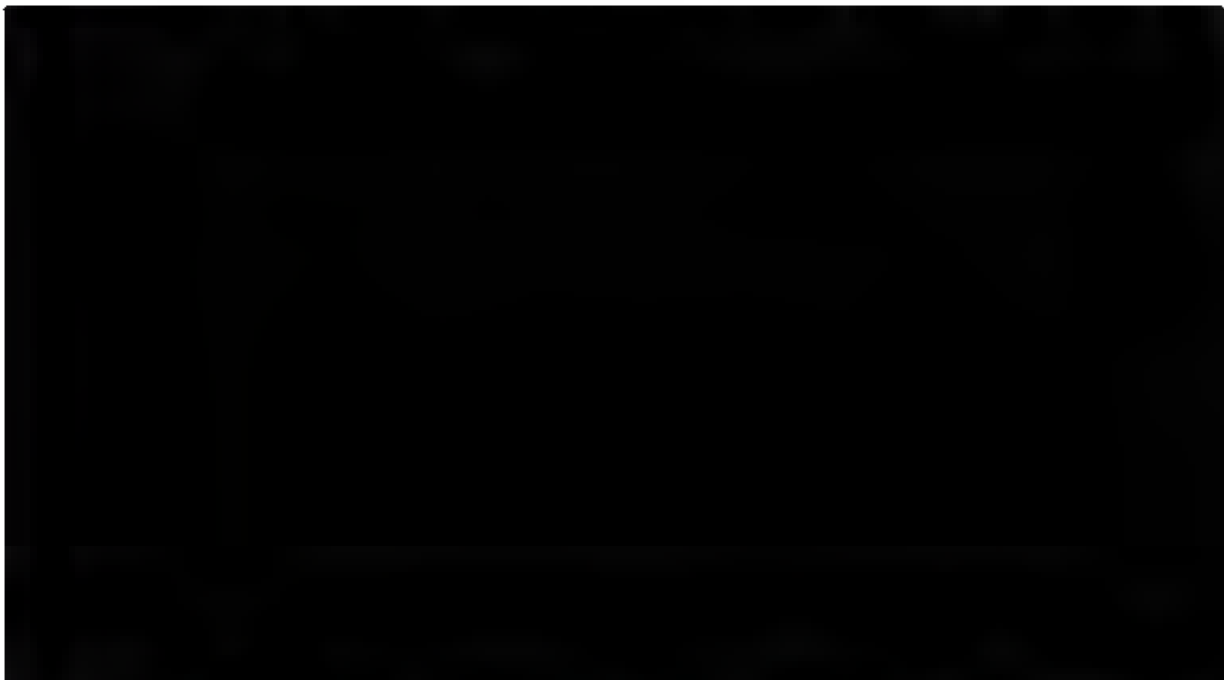
Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i wspólnej dla porównania PEG vs SSA w przypadku, gdy ocenianym efektem końcowym są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) z uwzględnieniem RSS. Analizę przeprowadzono metodą symulacji *Monte Carlo* (dla 100 000 kroków).

Tabela 42 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja *Monte Carlo* – z uwzględnieniem RSS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA	
Koszt [PLN]	Średnia	[czarna kropka] 879 297,12	[czarna kropka]	942 990,10	
	Odchylenie standardowe (SD)	[czarna kropka]	7 790,93	[czarna kropka] 8 355,28	
	Wartość minimalna	[czarna kropka]	855 640,62	[czarna kropka]	917 620,01
	Mediana	[czarna kropka]	879 144,78	[czarna kropka]	942 826,72

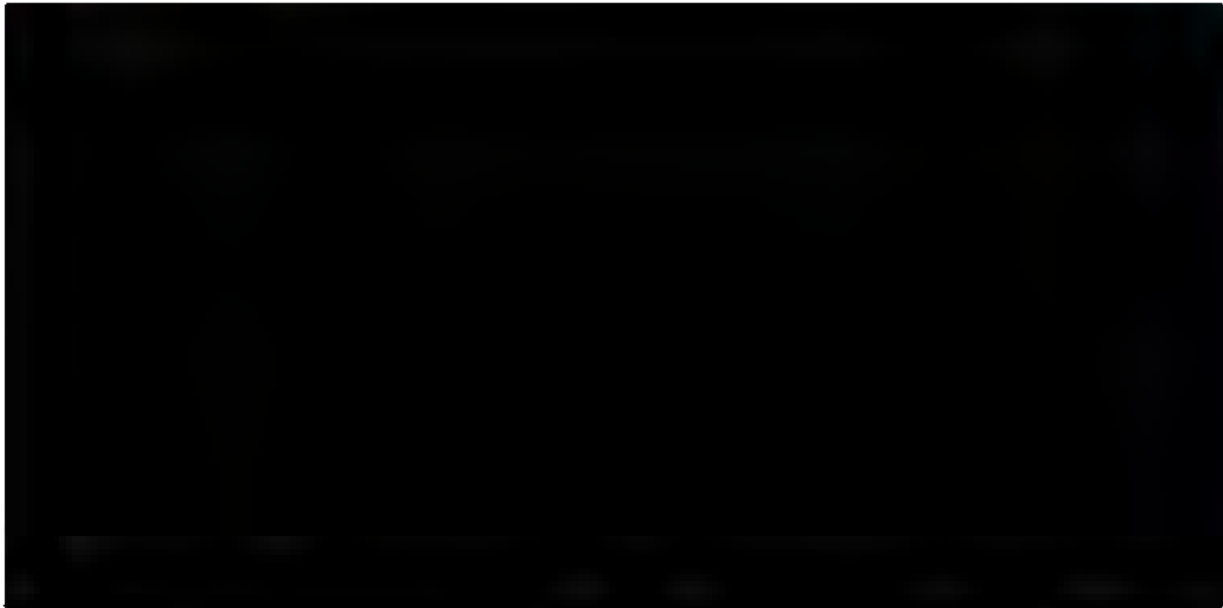
Parametr		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA
	Wartość maksymalna		905 734,20		971 342,18
Efekt (QALY)	Średnia	10,77	9,08	10,77	9,08
	Odchylenie standardowe (SD)	0,08	0,08	0,08	0,08
	Wartość minimalna	10,49	8,83	10,49	8,83
	Mediana	10,77	9,08	10,77	9,08
	Wartość maksymalna	11,07	9,36	11,07	9,36

Graficzne przedstawienia wyników symulacji *Monte Carlo* dla porównania PEG vs SSA znajdują się na poniższych wykresach. Krzywa o kształcie elipsy wyznacza 95% przedział ufności wokół inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność. Brak przerywanej prostej na wykresie oznacza brak granicy kosztowej opłacalności dla porównania PEG vs SSA; punkty na wykresie mówią, iż ICUR dla porównania PEG vs SSA jest powyżej progu opłacalności.



Wykres 12 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania PEG vs SSA (jednostka efektywności: QALY) - z uwzględnieniem RSS - perspektywa NFZ



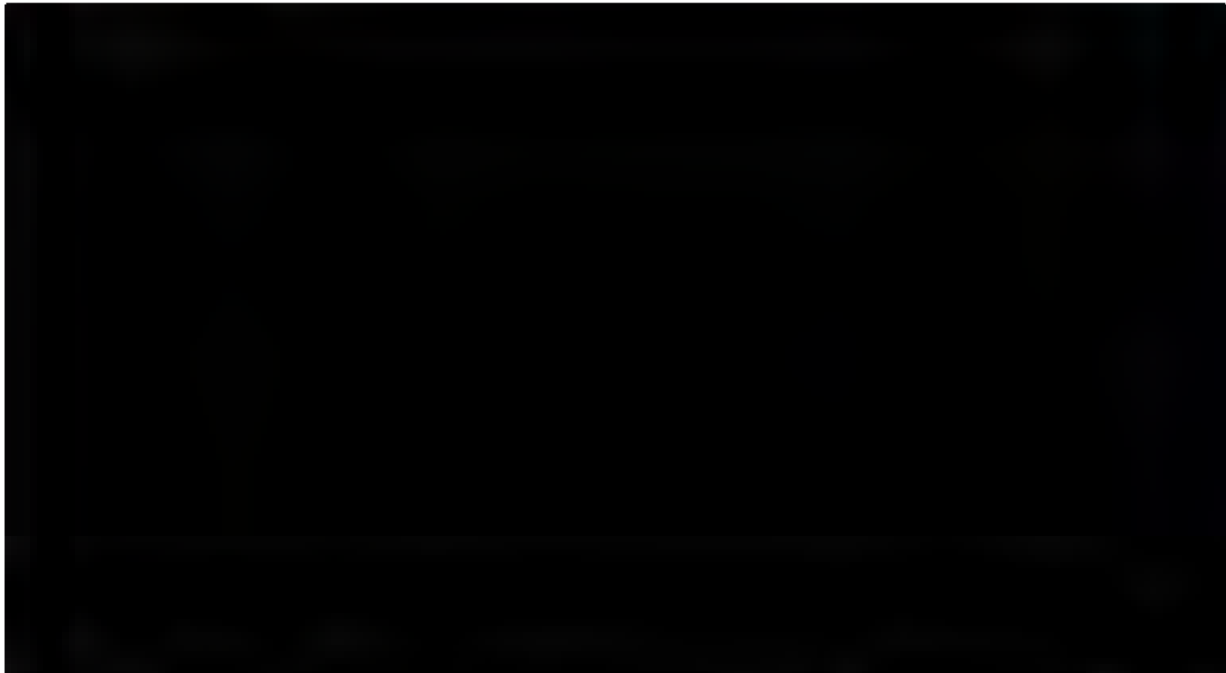


Wykres 13 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania PEG vs SSA (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa wspólna

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywą akceptowalności typu „*net benefits*” (terminologia używana w programie *TreeAge*<sup>®</sup>), w której każda strategia jest porównywana względem wszystkich pozostałych. Wartości na osi rzędnych oznaczają odsetek iteracji (w symulacji *Monte Carlo*), dla których dana strategia jest kosztowo efektywna („globalnie”, tzn. względem wszystkich innych strategii) przy określonej gotowości do zapłaty za zyskane lata życia (oś odciętych).



Wykres 14 Krzywa akceptowalności (typu „*net benefits*”) strategii leczenia akromegalii (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa NFZ



Wykres 15 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia akromegalii (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa wspólna

Krzywa akceptowalności wskazuje, że np. przy założeniu WTP=134 514 PLN (maksymalny koszt, który decydent jest w stanie wydać na dodatkowy efekt zdrowotny) za QALY, istnieje ■■■ prawdopodobieństwo, że terapia PEG jest strategią kosztowo-efektywną względem porównywanej interwencji (kontynuacji SSA) zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

---

## 12. Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności

---

### 12.1. Źródła danych

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz użyteczności w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Wyszukiwanie obejmowało publikacje w języku: polskim, angielskim.

#### 12.1.1. Analizy ekonomiczne

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 16.7.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne oraz serwisy internetowe:

- ❖ *MEDLINE (przez PubMed),*
- ❖ *Cochrane Library,*
- ❖ *Center for Review and Dissemination (CRD),*
- ❖ *Cost-Effectiveness Analysis Registry,*
- ❖ *NIHR (National Institute for Health Research),*

a w przypadku nieodnalezienia publikacji w wymienionych powyżej bazach informacji medycznej (drugi etap wyszukiwania) dodatkowo w:

- ❖ *ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research),*
- ❖ *SMDM (Society for Medical Decision Making),*
- ❖ *PTFE (Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne),*

Przeanalizowano także piśmiennictwo odnalezionych opracowań.

Wyszukiwanie zakończono dnia 06.02.2018 r.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 43 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy – analizy ekonomiczne

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	<p><b>Populacja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Pacjenci dorośli z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny (ang. somatostatin analogue, SSA) nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.</li> </ul> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Pegwisomant we wstrzyknięciu podskórnym</li> </ul> <p><b>Komparator:</b></p> <p>Nie zastosowano ograniczeń.</p> <p><b>Rodzaj badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Analizy koszty użyteczność (CUA), analizy koszty efektywność (CEA).</li> </ul> <p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p><b>Filtry:</b> Językowe: angielski, polski.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ LYG</li> <li>❖ QALY</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<p><b>Populacja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Populacja pacjentów niezgodna z kryterium włączenia.</li> </ul> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Schemat dawkowania niezgodny z praktyką kliniczną.</li> </ul> <p><b>Rodzaj badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Publikacja w języku innym niż predefiniowane.</li> <li>❖ Publikacje w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze (o ile w głównych bazach zostaną zidentyfikowane publikacje pełnotekstowe).</li> </ul>

### 12.1.2. Użyteczności

Strategie wyszukiwania użyteczności w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 16.8.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- ❖ *Cost-Effectiveness Analysis Registry*,
- ❖ *MEDLINE* (przez *PubMed*),
- ❖ *Center for Review and Dissemination (CRD)*.

Wyszukiwanie zakończono dnia 6.02.2018 r. (*PubMed*, *CRD*, *CEA Registry*: 6.02.2018 r.).

Wyszukiwanie ukierunkowano na badania zawierające użyteczności stanów zdrowia w populacji dorosłych dla rozważanych stanów w modelu lub jakość życia w polskiej populacji osób dorosłych. Dodatkowo analizowano teksty odnalezionych w odrębnym wyszukiwaniu publikacji z badań ekonomicznych (12.3.1) oraz ich piśmiennictwo.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 44 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy – użyteczności

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	<p><b>Populacja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Akromegalia.</li> </ul> <p><b>Metodyka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Publikacje źródłowe oceniające jakość życia u chorych z akromegalią za pomocą kwestionariusza EQ-5D lub SF-36.</li> <li>❖ Zgodność stanów zdrowia opisanych w badaniu ze stanami ocenianymi w modelu.</li> <li>❖ Badania pierwotne lub wtórne (przeglądy systematyczne), w których dokonano oceny jakości życia chorych.</li> </ul> <p><b>Filtry:</b> Językowe: angielski, polski.</p>
Kryteria wykluczenia	<p><b>Populacja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Populacja niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.</li> <li>❖ Populacja azjatycka.</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. case-series, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.</li> </ul>

## 12.2. Etapy selekcji publikacji

Proces selekcji publikacji przebiegał etapowo. Pierwszy etap – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

## 12.3. Zidentyfikowane badania

### 12.3.1. Analizy ekonomiczne

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zidentyfikowano łącznie 576 abstraktów, wśród których 3 publikacje analizowano w postaci pełnych tekstów, wszystkie spełniały kryteria włączenia do analizy.

Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia, zostały przedstawione na diagramie poniżej.

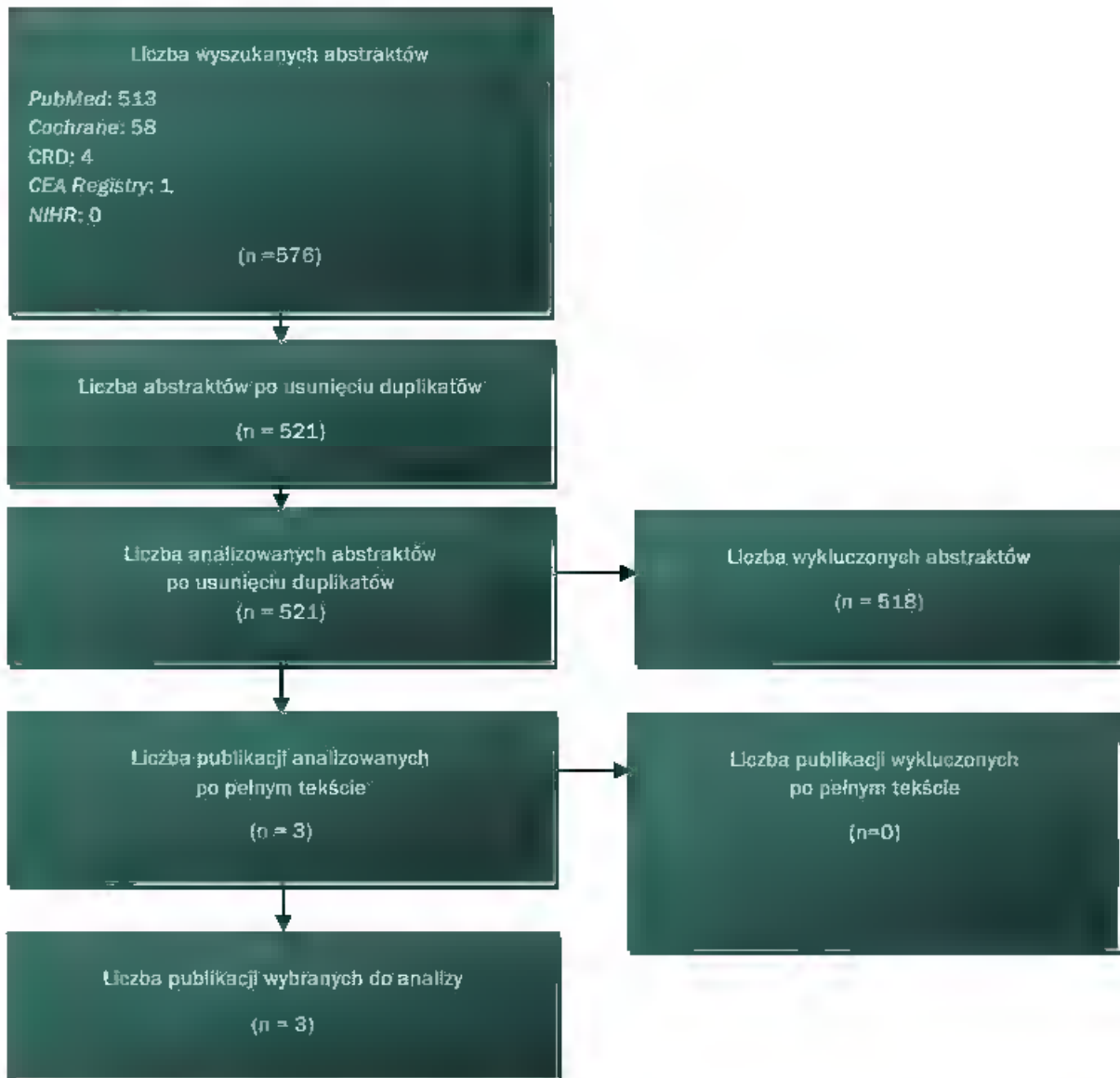


Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący etapy selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [52]

Na podstawie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje dla pegwisomantu stosowanego w leczeniu akromegalii, w których opisano wyniki analizy koszty-efektywność uzyskane przy zastosowaniu modelu farmakoeconomicznego opracowanego przez firmę Pfizer UK Ltd celem przedłożenia w NHS Wales [4, 27, 54].

Ogólną charakterystykę odnalezionych publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45 Opublikowane analizy ekonomiczne

Parametr	Kraj	Metodyka	Porównania	Wyniki/Wnioski
AWMSG 2005 [4] (model korporacyjny)	Wielka Brytania/ Walia	Perspektywa: płatnika (NHS) Horyzont: 20-letni; dożywotni Analiza: CEA, CUA Model: model decyzyjny Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów	Pegwisomant vs analogi somatostatyny: oktreotyd ( <i>Sandostatin LAR®</i> ) i lenreotyd ( <i>Somatuline Autogel®</i> ).	<u>Horyzont 20-letni:</u> ICER: 194 349£/LYG ICUR: 105 119£/QALY  <u>Horyzont dożywnotni:</u> ICER: 113 282£/LYG ICUR: 84 265£/QALY
WMP 2005 [4], (zmodyfikowany model korporacyjny)	Wielka Brytania/ Walia	j.p.	j.p.	<u>Horyzont 20-letni:</u> ICER: 748 480£/LYG ICUR: 150 054£/QALY
Connock 2007 [27]	Wielka Brytania/ Walia	j.p.	j.p.	<u>Horyzont 20-letni:</u> 578 004 £/ LYG 198 621 £/ QALY  <u>Horyzont dożywnotni (50 lat):</u> ICER: 206 683£/LYG ICUR: 141 003£/QALY
Moore 2009 [54]	Wielka Brytania/ Walia	j.p.	j.p.	<u>Horyzont 20-letni:</u> 212 000 £/ LYG 81 000 £/ QALY

CEA – analiza koszty-efektywność (ang. Cost-Effectiveness Analysis), CUA – analiza koszty-żyteczność (ang. Cost-Utility Analysis); j.p. – jak powyżej

W odnalezionych publikacjach [4, 27, 54], obok oryginalnych wyników uzyskanych przez autorów modelu, zostały zaprezentowane wyniki otrzymane przez zespół *Welsh Medicines Partnership* weryfikujący analizę producenta leku, po zmodyfikowaniu danych wejściowych do modelu (WMP 2005) oraz wyniki po kolejnych modyfikacjach zestawu danych wejściowych przez zespół *West Midlands Health Technology Assessment Group* (Moore 2009, Connock 2007). Pierwotne założenia modelu producenta obejmowały:

- populację pacjentów wyłącznie płci męskiej, z rozpoznaniem akromegalii średnio w wieku 45 lat, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana z udziałem dostępnych metod leczenia;
- pegwisomant jest podawany pacjentom ciągle przez 20 lat;
- roczne ryzyko zgonu u 92% chorych otrzymujących pegwisomant (uzyskujących normalizację poziomu IGF-1) obniżone jest do poziomu z populacji ogólnej, ale powraca do poziomu dla chorych z akromegalią po zakończeniu leczenia pegwisomantem, tj. po 20 latach od rozpoczęcia leczenia;

- dla pozostałych chorych (8%) ryzyko zgonu zostało skalkulowane poprzez modyfikację ryzyka zgonu w populacji ogólnej za pomocą standaryzowanego współczynnika umieralności (SMR), którego wartość (2,63) zaczerpnięto z badania na 79 chorych z akromegalią;
- ocenę użyteczności stanów zdrowia, która zakładała, że u pacjentów otrzymujących pegwisomant i uzyskujących normalizację stężenia IGF-1 roczna wartość średniego indeksu użyteczności jest o 0,08 większa, niż u chorych stosujących terapię standardową (analogi somatostatyny), gdzie przyjęto wartość podstawową 0,75, odpowiadającą zdarzeniu wieńcowemu;
- wyłącznie koszty leków, jako koszt inkrementalny pegwisomantu względem analogów somatostatyny (14,1 tys. £/rok), liczone jedynie przez 20 lat, a po tym czasie żadnych kosztów nie uwzględniano.

Zespół *Welsh Medicines Partnership* poddał weryfikacji założenia przyjęte w modelu korporacyjnym, wykonując powtórnie obliczenia przy m.in. następujących modyfikacjach:

- standaryzowany współczynnik umieralności o wartości 1,55 (95% Ci: 1,35; 1,76) przyjęto z badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii, obejmującego 1 362 chorych z akromegalią w wieku 35-59 lat;
- przyjęto dane na temat śmiertelności w ogólnej populacji walijskiej (dla obu płci);
- przyjęto rozkład płci w oparciu o dane statystyczne dla walijskiej populacji ogólnej.

Kolejna modyfikacja modelu producenta została przeprowadzona przez *West Midlands Health Technology Assessment Group (Connock 2007 [27])*. Wprowadzone zmiany objęły następujące parametry:

- dane na temat śmiertelności w angielskiej populacji ogólnej powyżej 45 roku życia przyjęte zostały, jako docelowe dla pacjentów odpowiadających na leczenie pegwisomantem;
- przerwanie leczenia – przyjęto, że 20% chorych w pierwszym roku terapii i 1% w kolejnych latach permanentnie przerywa leczenie pegwisomantem, nie uzyskując żadnych korzyści klinicznych;
- średnia użyteczność w grupie pacjentów z akromegalią nie odpowiadających na leczenie standardowe wynosi 0,7, a u chorych uzyskujących normalizację IGF-1 dzięki leczeniu pegwisomantem 0,81;
- koszty – uwzględniono koszty nabycia i podania leków (*Somatuline autogel* 60 mg i 120 mg, *Sandstatin LAR* 30 mg i 2 × 30 mg, *Cabergoline Distinex* 0,5 mg), koszt badania poziomu IGF-1, koszt badania USG woreczka żółciowego, koszt badania MRI przysadki oraz koszty leczenia chorób towarzyszących.



Dodatkowo, zespół *West Midlands Health Technology Assessment Group* przeprowadził obliczenia w ramach wariantu optymistycznego, przyjmując wyłącznie założenia korzystne dla pegwisomantu (Moore 2009 [54]). W horyzoncie 40 lat, wartości wskaźnika ICER wyniosły 94,0 tys. £/LYG oraz 65,0 tys. £/QALY.

### 12.3.2. Użyteczności

Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia, zostały przedstawione na diagramie poniżej.

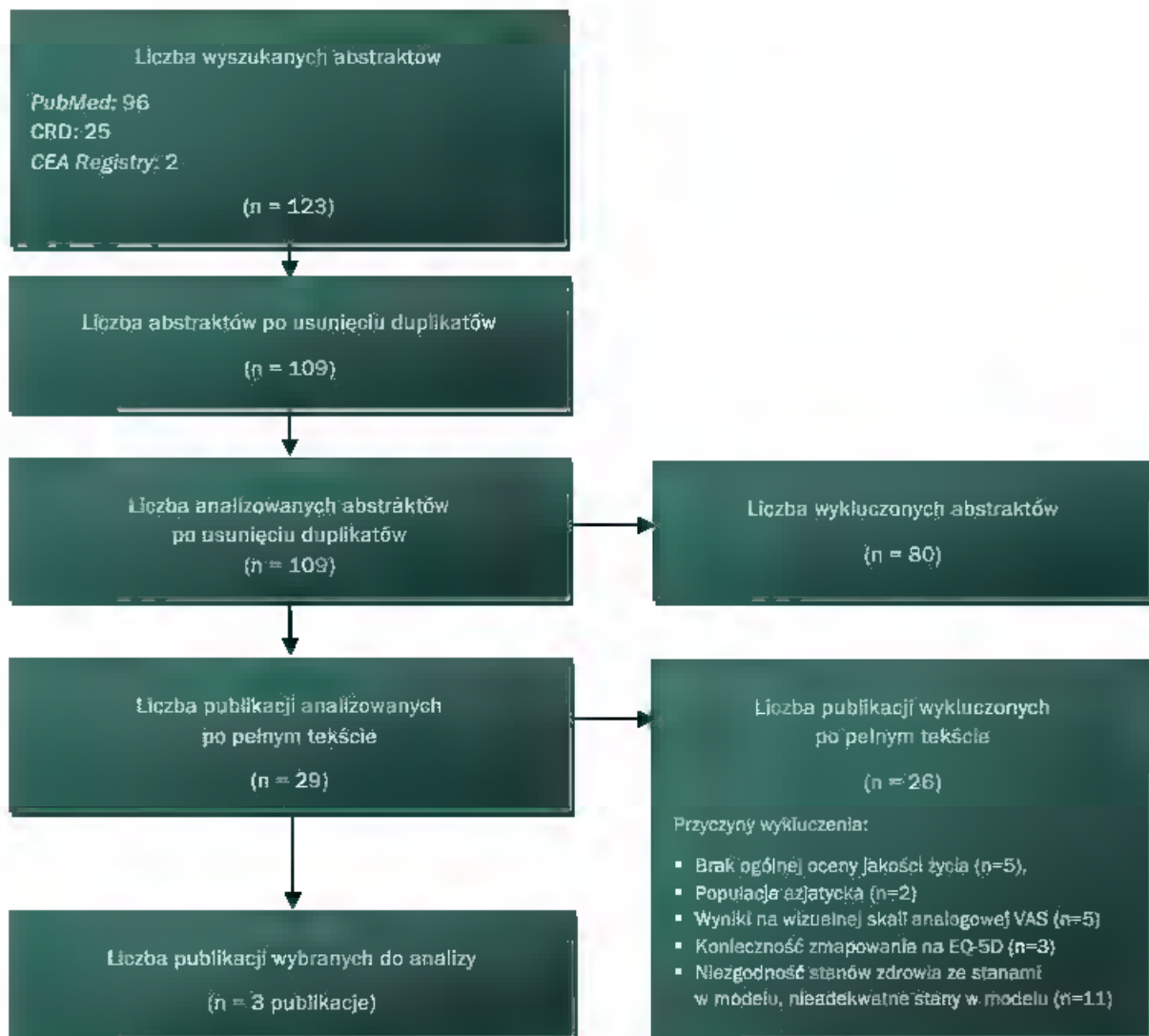


Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący etapy selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [52]

W procesie wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano łącznie 123 abstraktów, wśród których 29 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów. W trakcie analizy pełnych tekstów próbowano odnaleźć odpowiedź na zadane wcześniej pytania.

Parametr	Analiza
Problem/pytanie	Jaka jest użyteczność u pacjentów z kontrolowaną akromegalią za pomocą IGF-1? Jaka jest użyteczność u pacjentów z brakiem kontroli akromegalii za pomocą IGF-1?

Informacje dotyczące analizowanych po pełnych tekstach użyteczności stanów zdrowia zamieszczono w tabeli poniżej. Nie odnaleziono danych na temat użyteczności dla polskiej populacji osób z akromegalią.

Tabela 46 Charakterystyka publikacji analizowanych po pełnych tekstach

Publikacja	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Badana próba (liczba pacjentów)	Użyteczność, jakość życia	Komentarz
Badla 2018 [7]	Międzynarodowe	Mapowanie kwestionariusz AcroQOL na EQ-5D	245 pts. z akromegalią (37,4% z chorobą kontrolowaną)	EQ-5D: 0,71 (SD: 0,28)	Włączono do analizy
Kyriakakis 2017 [43]	Wielka Brytania	EQ-5D, VAS EQ-5D	58 pts. z akromegalią, 116 pts. zdrowi	EQ-5D: baseline: 0,61 follow-up (5,7 lat): 0,55 akromegalia: 0,69 zdrowi: 0,88 (0,73-1,00) VAS EQ-5D: baseline: 0,657 follow-up (5,7 lat): 0,577 akromegalia: 0,665 zdrowi: 0,85	Nieadekwatne stany w modelu
Kreitschmann-Andermahr 2017 [42]	Niemcy	SF-36	165 pts. z akromegalią	Jakość życia badana w dwóch domenach (fizycznej i psychicznej)	Brak ogólnej oceny jakości życia
Fujio 2017 [30]	Japonia	SF-36	41 pts. z akromegalią po operacji	Jakość życia badana przed i po operacji oraz w populacji ogólnej	Populacja azjatycka
Andela 2016 [6]	Holandia	VAS EQ-5D, SF-36	76 pts. z akromegalią	Wyniki przedstawione ogólnie na populację z chorobami przysadki mózgowej	Brak ogólnej oceny jakości życia
Andela 2015 [5]	Holandia	VAS EQ-5D	73 pts. z remisją choroby (28 stosujących leki; 45 nie stosujących leków)	stosujący leki: 0,6958 niestosujący leki: 6977	Wyniki na wizualnej skali analogowej VAS
Tiemensma 2015 [75]	Holandia	VAS EQ-5D	49 z remisją choroby	VAS EQ-5D: 0,6809	Wyniki na wizualnej skali analogowej VAS
Geraedts 2015 [32]	Niemcy	SF-36	80 pts. z akromegalią	Jakość życia badana w dwóch domenach	Brak ogólnej oceny jakości życia
Dantas 2013 [28]	Brazylia	SF-36	42 pts. z akromegalią	Jakość życia badana w różnych domenach	Konieczność zmapowania na EQ-5D
Milan 2013 [50]	Niemcy	SF-36	108 dorosłych pts. z nowotworami przysadki	Jakość życia badana przed operacją, 3 i 12 miesięcy po operacji	Niezgodność stanów zdrowia ze stanami w modelu
Fujio 2013 [31]	Japonia	SF-36	9 pts. z poważnym niedoborem GH, 63 pts. z innym niż poważny niedoborem GH	Jakość życia badana w różnych domenach	Populacja azjatycka

Publikacja	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Badana próba (liczba pacjentów)	Użyteczność, jakość życia	Komentarz
Valassi 2012 [80]	Stany Zjednoczone	SF-36	55 kobiet z niedoborem GH: 17 z wcześniejszą akromegalią, 38 inne powody niedoboru GH	Jakość życia badana w czterech domenach	Niezgodność stanów zdrowia ze stanami w modelu
Tiemensma 2011 [76]	Holandia	VAS EQ-5D	81	VAS EQ-5D: 0,694 (0,15)	Wyniki na wizualnej skali analogowej VAS
Psaras 2011 [63]	Niemcy	SF-36	55 pts. z akromegalią po operacji	Niewystarczająca ilość danych	Brak ogólnej oceny jakości życia
Wassenaar 2010 [84]	Holandia	SF-36	58 pts. z kontrolą biochemiczną akromegalii	Jakość życia związana z objawami artropatii	Niezgodność stanów zdrowia ze stanami w modelu
Moore 2009 [54]	Wielka Brytania	założenie autorów		spadek użyteczności związany z niekontrolowaną chorobą: 0,08 (taki jak dla chorych z ostrym zespołem wieńcowym) Leczeni pegwisolantem: 0,81 Leczeni standardową terapią: 0,7	Adekwatne stany w modelu
Wexler 2009 [87]	Stany Zjednoczone	SF-36	45 pts. (26 pts. z niedoborem hormonu wzrostu; 19 pts. z normalnym poziomem hormonu wzrostu)	Jakość życia badana w różnych domenach	Konieczność zmapowania na EQ-5D
Van der Klaauw 2008 [82]	Holandia	SF-36	403 pts. w tym 118 z akromegalią,	Jakość życia badana w różnych domenach bez podziału na subpopulacje	Niezgodność stanów zdrowia ze stanami w modelu
Miller 2008 [51]	Wielka Brytania	SF-36	58 pts. z akromegalią	Jakość życia związana z chorobami chorób układu mięśniowo-szkieletowego	Niezgodność stanów zdrowia ze stanami w modelu
Van der Klaauw 2008 [81]	Holandia	SF-36	82 pts. z akromegalią	Jakość życia u pacjentów z trwałą kontrolą choroby	Konieczność zmapowania na EQ-5D
Cannock 2007 [27]	Wielka Brytania	na podstawie Rowles 2005 [66]		Leczeni pegwisolantem: 0,81 Leczeni standardową terapią: 0,7	Adekwatne stany w modelu
Palsley 2007 [61]	Hiszpania	EQ-5D VAS EQ-5D	56 pts. z akromegalią	EQ-5D: baseline: 0,73 ponowna ocena: 0,76 VAS EQ-5D: baseline: 0,70 ponowna ocena: 0,70 Aktywni: baseline: 0,61 ponowna ocena: 0,72 Stabilni: baseline: 0,68 ponowna ocena: 0,68 (0,2-1)	Nieadekwatne stany w modelu
Webb 2006 [85]	Hiszpania	VAS EQ-5D	106 pts. z akromegalią (42 z aktywną chorobą, 64 z leczoną, stabilną chorobą)		Wyniki na wizualnej skali analogowej VAS
Rowles 2005 [66]	Wielka Brytania	EQ-5D VAS EQ-5D	80 pts. z akromegalią	EQ-5D: 0,7 VAS EQ-5D: 0,664	Nieadekwatne stany w modelu
Bonapart 2005 [17]	Holandia	SF-36	14 pts. z z prawidłowym poziomem IGF-1 w surowicy	Jakość życia badana u pacjentów szczęśliwych i nieszczęśliwych	Niezgodność stanów zdrowia ze stanami w modelu
Badia 2004 [8]	Hiszpania	VAS EQ-5D	33 pts. z aktywną akromegalią	baseline: 0,6033 po 6 miesiącach: 0,743	Wyniki na wizualnej skali analogowej VAS
Johnson 2003 [40]	Stany Zjednoczone	SF-36	36 pts. z akromegalią	Jakość życia badana w różnych domenach	Brak ogólnej oceny jakości życia

Publikacja	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Badana próba (liczba pacjentów)	Użyteczność, jakość życia	Komentarz
Moore 2002 [53]	Wielka Brytania	brak danych, założenie autorów	-	GH<2.5µg/l: 0,95 GH 2.5-10µg/l: 0,80 GH>10µg/l: 0,70	Niezgodność stanów zdrowia ze stanami w modelu
King [41]	Stany Zjednoczone	założenie autorów	-	akromegalia: 1,0	Niezgodność stanów zdrowia ze stanami w modelu

pts. – pacjenci; EQ-5D – EuroQoL questionnaire; SF-36 – 36-Item Short-Form; VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); GH – hormon wzrostu (ang. *growth hormone*)

W trakcie analizy pełnych tekstów publikacji odnaleziono 10 opracowań oceniających jakość życia u chorych z akromegalią, w których zostały określone użyteczności stanów zdrowia za pomocą kwestionariusza EQ-5D lub VAS EQ-5D: *Badia 2018* [7], *Kyriakakis 2017* [43], *Andela 2016* [6], *Andela 2015* [5], *Tiemensma 2015* [75], *Tiemensma 2011* [76], *Paisley 2007* [61], *Webb 2006* [85], *Rowles 2005* [66], *Badia 2004* [8]. Tylko w 4 z 10 publikacji użyteczności wyznaczone zostały przy wykorzystaniu zwalidowanego kwestionariusza EQ-5D (w pozostałych dane obejmują wyłącznie wyniki na wizualnej skali analogowej VAS).

W najnowszej publikacji *Badia 2018* [7] dokonano mapowania kwestionariusza AcroQoL na EQ-5D. Próbkę 245 pacjentów z akromegalią z wynikami AcroQoL i EQ-5D uzyskano z trzech wcześniej opublikowanych badań europejskich (*Webb 2006* [85], *Tiemensma 2011* [76], *Paisley 2007* [61]). W uwzględnionych badaniach średnia wieku wynosiła 50-60 lat, a odsetek mężczyzn wynosił 36-59%. Odsetek pacjentów z chorobą kontrolowaną wynosił 37,4%. Średnie (SD) wyniki dla AcroQoL Global Score i EQ-5D wynosiły odpowiednio 62,3 (18,5) i 0,71 (0,28). Najlepszym modelem do przewidywania EQ-5D był uogólniony model regresji, który obejmował wynik sumaryczny domeny fizycznej oraz kategorie z pytań 9 i 14 jako zmiennych niezależnych ( $R^2 = 0,56$ , ze średnim błędem bezwzględnym 0,0128 w próbie potwierdzającej).

W publikacji *Kyriakakis 2017* [43] porównywano jakość życia (QoL) pomiędzy pacjentami z akromegalią, którzy są leczeni i uzyskują kontrolę (użyteczność 0,69), a grupą kontrolną - osoby zdrowe (użyteczność 0,88). Oceniano również zmiany QoL u pacjentów ze stabilną kontrolą biochemiczną podczas  $5,7 \pm 0,6$  lat obserwacji w zależności od momentu przeprowadzenia ankiety (na początku, lub na końcu badania, gdzie użyteczności uzyskane w kwestionariuszu EQ-5D wyniosły odpowiednio 0,61 i 0,55). Opracowanie *Paisley 2007* [61] również zawiera użyteczności w populacji pacjentów z akromegalią w zależności od momentu przeprowadzania ankiety (na początku: 0,73, lub na końcu badania: 0,76).

W badaniu *Rowles 2005* [66] na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D, z pomocą równania regresji (zakres: -0,59; 0,92) oszacowano indeks użyteczności, który wyniósł 0,7, przy zakresie wartości [-0,07; 0,92]. Wartość

tę przyjęto także w modelu walijskim (*Connock 2007 [27], Moore 2009 [54]*) dla grupy chorych z brakiem normalizacji IGF-1, dobierając średni indeks użyteczności ze szwedzkiej populacji ogólnej (0,81) dla tych pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie pegwisomantem (uzyskali normalizację IGF-1). W modelu walijskim (*WMP 2005 [4], Moore 2009 [54], Connock 2007 [27]*) korektę przeżycia całkowitego za pomocą indeksu użyteczności wykonano w sposób uproszczony, wprowadzając stałą różnicę między chorymi z normalizacją i bez normalizacji IGF-1, tj.  $0,81 - 0,7 = 0,11$ .

W pozostałych 6 publikacjach wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza VAS EQ-5D mieściły się w zakresie 0,577-0,743. Najwyższe wartości uzyskano u chorych, u których zostało wdrożone lub zintensyfikowane leczenie. W publikacjach *Webb 2006 [85]* oraz *Badia 2004 [8]* wyniki wykazały statystycznie istotny związek między wszystkimi domenami kwestionariusza AcroQoL (kwestionariusz oceniający jakość życia u pacjentów z akromegalią, ang. *Acromegaly Quality of Life Questionnaire*) i VAS EQ-5D. Poprawa globalnego wyniku AcroQoL była związana z globalną poprawą VAS w EQ-5D.

W 15 odnalezionych publikacjach przedstawione zostały wyniki w zakresie jakości życia ocenionej z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36. Z uwagi na ograniczenia związane z mapowaniem kwestionariuszy nie podjęto próby przeliczenia użyteczności uzyskanych za pomocą kwestionariusza SF-36 na EQ-5D (zastosowany model mapowania wyników kwestionariuszy SF-36 i EQ-5D w wielu przypadkach przeszacowuje poziom użyteczności [65]).

Biorąc pod uwagę brak użyteczności do analizowanych stanów w modelu ostatecznie do dalszej analizy włączono publikacje *Badia 2018 [7]* przedstawiającą algorytm mapowania AcroQoL na EQ-5D oraz zidentyfikowane analizy ekonomiczne dla pegwisomantu (*Moore 2009 [54], Connock 2007 [27]*).

## 13. Ograniczenia

Wśród najważniejszych ograniczeń analizy należy wymienić:

- ❖ Główny efekt działania pegwisomantu polega na normalizacji stężenia w surowicy insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1, a przez to zmniejsza on ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych powikłań akromegalii oraz związanego z nimi podwyższonego ryzyka zgonu. Dostępne dane kliniczne nie pozwalają na bezpośrednią, precyzyjną ocenę tych aspektów działania leku *Somavert*<sup>®</sup>. Z tego względu posłużono się metodą przybliżającą te brakujące parametry za pomocą modelowania różnic w przeżyciu chorych z akromegalią, w zależności od uzyskania, bądź nie uzyskania normalizacji stężenia IGF-1. Metoda ta ma jednak wadę związaną z doбором odpowiednich wartości standaryzowanych współczynników umieralności SMR, które choć są licznie publikowane w literaturze, to metodyka badań, w których je uzyskano, jest zróżnicowana i o różnej wiarygodności (np. liczebność grupy, charakterystyka populacji, stosowane leczenie). Stąd wybór konkretnych wartości jest dość problematyczny i w każdym przypadku może budzić zastrzeżenia. Aby zminimalizować ten efekt, w analizie przyjęto wartości SMR uzyskane w wyniku metaanalizy wyników z kilku badań, jednak nadal to podejście nie daje tak wiarygodnych wyników, jakie można by uzyskać w badaniu celowanym na populację kwalifikującą się do leczenia pegwisomantem.
- ❖ Nie jest jasne, jakie są najlepsze kryteria kontynuacji leczenia pegwisomantem mimo braku odpowiedzi w postaci uzyskania normalizacji stężenia IGF-1. Z badań klinicznych wynika, że odpowiedź ta u części pacjentów może pojawiać się ze znacznym, nawet kilkuletnim opóźnieniem. Biorąc pod uwagę aspekt finansowy leczenia pegwisomantem, w analizie założono, że w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi po roku ciągłego podawania leku *Somavert*<sup>®</sup>, chory definitywnie kończy udział w programie lekowym i powraca do tańszego, choć także w tym przypadku nieskutecznego leczenia analogami somatostatyny. Z perspektywy praktyki klinicznej być może jednak bardziej właściwym jest przedłużenie okresu oczekiwania na odpowiedź na leczenie, jednak z uwagi na opis programu lekowego nie wykonano obliczeń z założeniem, że po początkowym wzroście odpowiedzi na leczenie, pewien odsetek chorych uzyska normalizację IGF-1 w trakcie wydłużonego stosowania pegwisomantu.
- ❖ W przypadku długotrwałego braku kontroli choroby, u chorych z akromegalią, znacznie częściej niż, w populacji ogólnej, mogą wystąpić

schorzenia towarzyszące w obrębie układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, zaburzenia metaboliczne (cukrzyca) oraz nowotwory. Schorzenia te z kolei bezpośrednio wymagają dodatkowych interwencji medycznych lub zwiększają ryzyko wystąpienia dalszych powikłań. W analizie ekonomicznej *Connock 2007* [27] wykonano oszacowanie kosztów chorób towarzyszących, w obu grupach chorych, jednak uzyskana różnica w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego przez rok była niewielka (ok. 160 £). Prawdopodobnie wynika to z faktu, że u chorych z akromegalią na tym etapie leczenia i zaawansowania choroby wystąpiły już wspomniane schorzenia towarzyszące i normalizacja stężenia IGF-1 może częściowo powodować cofnięcie się objawów i poprawę jakości życia, jednakże często nadal stosowane będzie leczenie profilaktyczne, które powoduje, że bez przerwy generowane są koszty w obu grupach chorych. Z tego względu przyjęto konserwatywne założenie, że leczenie pegwizomantem nie generuje dodatkowych oszczędności w związku ze złagodzeniem lub nawet remisją schorzeń towarzyszących akromegalii u pacjentów uzyskujących normalizację stężenia IGF-1. Być może jednak szerokie ujęcie tego problemu w analizie mogłoby w jakimś stopniu wpłynąć na uzyskane wyniki.

Przyjęte założenia zostały zwalidowane przez ekspertów medycznych (zestawienie wykorzystanych odpowiedzi, które zostały uwzględnione w trakcie przygotowywania analizy dla leku *Somavert*<sup>®</sup> dołączono do referencji [57]). Wszystkie główne parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, której wyniki w większości testowanych parametrów nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej (potwierdzenie wiarygodności wyników) niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

## 14. Dyskusja

Akromegalia zgodnie z definicją UE (nie więcej niż 5/10 000 osób) należy do chorób rzadkich. W 2012 roku pod koniec 10-letniego okresu wyłączności *Somavert*<sup>®</sup> stracił status leku sierocznego. Jednak zgodnie z pozytywną rekomendacją SMC dla produktu *Somavert*<sup>®</sup> został on zakwalifikowany do ultrasieroczych leków. Ponadto, wskazano, iż w przypadku podejmowania decyzji o refundacji leków tego typu, wyniki analiz ekonomicznych mają mniejszą wagę.

Akromegalia stanowi duże obciążenie, nie tylko dla samego pacjenta, lecz także dla całego systemu opieki medycznej. Nadmierne wydzielanie GH powoduje widoczne zmiany w wyglądzie zewnętrznym chorych – powiększona twarz, ręce, nogi. Widoczne zmiany budowy ciała są przyczyną niskiej samooceny chorych i ich problemów w kontaktach interpersonalnych. Pacjenci częściej chorują na depresję oraz mają wyraźne zmiany nastroju. Jakość życia ulega istotnemu obniżeniu.

Polska jest jednym z bardzo nielicznych krajów, gdzie pacjenci z akromegalią nie mają finansowania leczenia produktem *Somavert*<sup>®</sup> (preparaty zawierające pegwisomant są refundowane w większości krajów europejskich) [56].

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu zbadania opłacalności leczenia pegwisomantem (*Somavert*<sup>®</sup>, 10 i 15 mg) stosowanym u dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii w ramach wykazu leków dostępnych w programach lekowych (lista B). W tym celu skonstruowano model decyzyjny Markowa przedstawiający przebieg analizowanej jednostki chorobowej w 20-letnim horyzoncie czasowym (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro*<sup>®</sup> z możliwością wyboru perspektywy oraz wariantu z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka).

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, preparat *Somavert*<sup>®</sup> może być stosowany u chorych z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii. Chorzy ci, stają w obliczu braku dalszych realnych możliwości terapeutycznych mogących zatrzymać postęp choroby, która istotnie zwiększa ryzyko rozwoju ogólnoustrojowych powikłań, dotyczących głównie układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego oraz metabolizmu glukozy. [22, 33, 49, 69, 70] Dodatkowo, zwiększa się też u tych



chorych ryzyko wystąpienia nowotworów, głównie raka jelita grubego. Wszystkie te powikłania znacząco zwiększają ryzyko przedwczesnego zgonu w tej grupie chorych, a także mają duży wpływ na jakość ich życia. Oznacza to, że lek Somavert®, wykazujący wysoką skuteczność, przejawiającą się w normalizacji stężenia IGF-1, będącego wyznacznikiem kontroli choroby, w zasadzie nie ma alternatywy i jest jedyną opcją terapeutyczną dostępną dla tej grupy chorych. Mimo oczywistej zasadności stosowania pegwisomantu, lek ten, ze względu na swoją wysoką cenę, wynikającą m.in. ze skomplikowanego procesu technologicznego wymaganego w jego produkcji, jest w warunkach polskich trudno dostępny dla pacjentów z akromegalią. Aby więc oszacować rzeczywistą efektywność kosztów tego leku, wykonano analizę ekonomiczną, porównującą dwa scenariusze terapeutyczne: aktualny, w którym chorzy z akromegalią po nieskutecznym zabiegu chirurgicznym i/lub radioterapii, kontynuują również nieskuteczną terapię opartą na analogach somatostatyny oraz scenariusz, w którym chorzy ci mogą rozpocząć leczenie pegwisomantem w ramach programu lekowego i w przypadku wystąpienia normalizacji stężenia IGF-1 w ciągu pierwszego roku leczenia, kontynuować je bez ograniczeń. W przypadku przerwania leczenia pegwisomantem, chorzy wracają do nieskutecznego leczenia opartego na analogach somatostatyny.

W analizie ekonomicznej wykorzystano część założeń modelu ekonomicznego dla pegwisomantu, złożonego przez podmiot odpowiedzialny do *NHS Wales* oraz na jego późniejszych modyfikacjach (*WMP 2005, Connock 2007, Moore 2009* [4, 27, 54]). Z uwagi na różnice w wynikach zdrowotnych dotyczących skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych porównywanych terapii w przygotowanej analizie klinicznej [55] zastosowaną techniką analityczną była analiza koszty-użyteczność, gdzie miarą efektu są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowo przedstawiono wyniki zdrowotne jako zyskane lata życia (LYG). Akromegalia jest chorobą rzadką, u części chorych nieuleczalną, silnie wpływająca na śmiertelność, zatem zgodnie z zaleceniami polskich wytycznych [3], w wykonanej analizie kosztów-użyteczności przyjęto długi, 20-letni horyzont czasowy. Model decyzyjny opracowany na potrzeby analizy ma charakter łańcucha Markowa, przy długości cyklu wynoszącym 1 rok. Zastosowano w nim metodę obliczeniową zwaną jednopoziomową symulacją *Monte Carlo*, czy też mikrosymulacją. Ocena skuteczności leczenia pegwisomantem obejmuje jego wpływ na śmiertelność i jakość życia chorych poprzez normalizację stężenia czynnika IGF-1 zgodnie z wiekiem oraz płcią chorych. W modelu uwzględniono możliwość przerwania leczenia pegwisomantem z powodu nieuzyskania odpowiedzi na leczenie oraz w przypadku rezygnacji z leczenia m.in. z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Aby oszacować śmiertelność wśród analizowanych chorych, zastosowano metodę polegającą na wykonaniu przekształcenia krzywej przeżycia dla populacji ogólnej z wykorzystaniem

standaryzowanego współczynnika umieralności (SMR) wyrażającego względną zmianę ryzyka (hazardu) zgonu w populacji chorych z akromegalią w stosunku do populacji ogólnej (Connock 2007 [27]). Wartości parametru SMR przyjęto za opracowaniem Holdaway 2008 [37] z uwzględnieniem rekalkulacji (włączone 2 nowe badania). Wyrażona za pomocą indeksów użyteczności jakość życia pacjentów w modelu obejmowała dwa główne stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia: u chorych z akromegalią, u których stosowane leczenie nie pozwala uzyskać normalizacji stężenia czynnika IGF-1, z podwyższonym ryzykiem powikłań choroby, w tym zgonu oraz u chorych z akromegalią, którzy dzięki zastosowaniu pegwisomantu uzyskują normalizację IGF-1 i przynajmniej częściową remisję choroby i obniżenie ryzyka powikłań. W przypadku chorych odpowiadających na leczenie pegwisomantem uznano, że ich jakość życia powraca do poziomu z populacji ogólnej (Connock 2007 [27]), dlatego w modelu posłużono się dostępnymi polskimi, zależnymi od wieku indeksami użyteczności (Golicki 2015 [36]). Na podstawie danych przyjętych w modelu walijskim obliczono względną zmianę średniej wartości użyteczności, którą wykorzystano następnie do modyfikacji bieżącej, zależnej od wieku użyteczności dla populacji ogólnej, uzyskując wartość odpowiadającą grupie chorych bez normalizacji stężenia IGF-1. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z akromegalią. W procesie leczenia pacjentów z akromegalią wyróżniono zasoby, których zużycie i wycena wiążą się bezpośrednio z wydatkami płatnika publicznego: pegwisomant oraz jego podanie w programie lekowym, kwalifikacja do PL, diagnostyka i monitorowanie leczenia w programie lekowym, technologia o skuteczności placebo (nieskuteczne analogi somatostatyny) i jej monitorowanie. W modelu nie ujęto kosztów chorób towarzyszących, których ryzyko wystąpienia u chorych z akromegalią jest wyższe niż w populacji ogólnej, gdyż opublikowane dane wskazują, że w praktyce różnice kosztów z tym związanych, między chorymi z i bez normalizacji IGF-1 nie są istotne (Connock 2007 [27]). Z tego względu przyjęto konserwatywne założenie, że leczenie pegwisomantem nie generuje dodatkowych oszczędności w związku ze złagodzeniem lub nawet remisją schorzeń towarzyszących akromegalii u pacjentów uzyskujących normalizację stężenia IGF-1. Ustalenie kosztów jednostkowych dla zasobów zużywanych w procesie leczenia pacjentów z akromegalią oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, z internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. Dla wszystkich kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości oraz zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] analizę probabilistyczną.

[REDACTED]

[REDACTED] Średnie przeżycie skorygowane o jakość w schemacie z pegwisomantem wynosi 10,75 QALY, a w scenariuszu bez pegwisomantu jest to 9,07 QALY. Obliczona na tej podstawie różnica w efektywności pomiędzy porównywanymi grupami wynosi 1,68 QALY. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] oznacza koszt, który należy ponieść, aby w związku z wdrożeniem programu lekowego z udziałem leku Somavert® w puli pacjentów leczonych uzyskać jeden dodatkowy rok życia w pełnej jakości, w porównaniu do stosowania tylko leczenia opartego na nieskutecznych analogach somatostatyny.

[REDACTED]

[REDACTED]

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości stosowanie preparatu Somavert®, w porównaniu z kontynuacją nieskutecznego SSA, jest strategią generującą dodatkową korzyść kliniczną w populacji osób z akromegalią. Wiąże się to jednak z określonymi nakładami ze strony płatnika za świadczenia zdrowotne, w tym przypadku Narodowego Funduszu Zdrowia.

[REDACTED]

[REDACTED]

Uzyskane w analizie wyniki w postaci kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są dość zbliżone do wyników prezentowanych w odnalezionych innych opracowaniach ekonomicznych oceniających lek Somavert®.

Tabela 47 Zestawienie wartości parametrów ICUR z odnalezionych opracowań

Horyzont czasowy	Kraj	Źródło	ICUR w walucie oryginalnej	ICUR w przeliczeniu na PLN*
20-letni	Walia	Pfizer UK Ltd (WMP 2005)	105 119 £/QALY	492 766
	Walia	West Midlands Health Technology Assessment Group (Connock 2007)	198 621 £/ QALY	931 076
	Walia	West Midlands Health Technology Assessment Group (Moore 2009)	81 000 £/ QALY	379 704
	Polska	Niniejsza analiza	-	██████████
Dożywność	Walia	Pfizer UK Ltd (WMP 2005)	84 265 £/QALY	395 009
	Walia	West Midlands Health Technology Assessment Group (Connock 2007)	141 003 £/QALY	660 980
	Walia	West Midlands Health Technology Assessment Group (Moore 2009)	65 000 £/QALY	304 701
	Polska	Niniejsza analiza	-	██████████

\*wg średniego kursu NBP z dnia 6 lutego 2018 roku: 4,6877 PLN/£; \*wyniki z perspektywy NFZ nie uwzględniające RSS

Należy jednak zaznaczyć, że w modelu polskim przyjęto bardziej rygorystyczne założenia odnośnie głównego elementu modelu (oceny przeżycia oraz odpowiedzi na leczenie), niż w modelu walijskim. Przykładowo, przyjęcie wartości SMR na poziomie pierwotnej wersji analizy producenta, skutkowało uzyskaniem wyniku w postaci ok. ██████████ PLN/QALY, co jest zbliżone do wyniku oryginalnego, przeliczonego na złotówki (493 tys. PLN/QALY). Dowodzi to kluczowego znaczenia oceny przeżycia chorych z akromegalią dla wyników analizy ekonomicznej.

## 15. Wnioski

W przypadku pacjentów z akromegalią, u których reakcja na dotychczasowe leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji iGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii, lek Somavert® stanowi jedyną opcję terapeutyczną, dającą szansę na uzyskanie kontroli choroby, której brak wiąże się z istotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju ogólnoustrojowych powikłań, dotyczących głównie układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego oraz metabolizmu glukozy i nowotworów, a przez to zwiększeniem ryzyka przedwczesnego zgonu w tej grupie chorych [22, 33, 49, 69, 70]. Nie bez znaczenia jest także duży negatywny wpływ tej choroby na jakość życia chorych [15]. Akromegalia stanowi duże obciążenie, nie tylko dla samego pacjenta, lecz także dla całego systemu opieki medycznej. Nadmierne wydzielanie GH powoduje widoczne zmiany w wyglądzie zewnętrznym chorych – powiększona twarz, ręce, nogi. Widoczne zmiany budowy ciała są przyczyną niskiej samooceny chorych i ich problemów w kontaktach interpersonalnych. Pacjenci częściej chorują na depresję oraz mają wyraźne zmiany nastroju. Jakość życia ulega istotnemu obniżeniu.

Akromegalia zgodnie z definicją UE (nie więcej niż 5/10 000 osób) należy do chorób rzadkich. W 2012 roku pod koniec 10-letniego okresu wyłączności Somavert® stracił status leku sierocego. Jednak zgodnie z pozytywną rekomendacją SMC dla produktu Somavert® został on zakwalifikowany do ultrasierocych leków. Ponadto, wskazano, iż w przypadku podejmowania decyzji o refundacji leków tego typu, wyniki analiz ekonomicznych mają mniejszą wagę. [56, 72]

Mimo zasadności klinicznej stosowania pegwisomantu, lek ten, ze względu na swoją wysoką cenę, wynikającą m.in. ze skomplikowanego procesu technologicznego jego produkcji, jest w warunkach polskich trudno dostępny dla pacjentów z akromegalią.

Należy jednak pamiętać, że akromegalia jest schorzeniem rzadkim. Klinicyści polscy podają, że w Polsce, [REDACTED], natomiast w sumie w naszym kraju na tę chorobę cierpi aktualnie ok. 2,5 tys. osób [74]. Dodatkowo, wśród nich chorzy kwalifikujący się do leczenia pegwisomantem stanowią jedynie pewien odsetek, zatem populacja docelowa obejmować będzie niewielu pacjentów. Mimo niskiej efektywności kosztowej pegwisomantu, w rozważaniach nad finansowaniem tego leku wydaje się uzasadnione przyjęcie podejścia egalitarnego. Uruchomienie, bowiem programu lekowego leczenia tej grupy chorych pegwisomantem dzięki zwiększeniu jego dostępności pozwoli uzyskać znaczne korzyści kliniczne, przy stosunkowo nie wygórowanych w związku z ograniczoną liczebnością tej populacji, łącznych wydatkach płatnika. Ponadto Polska jest jednym z bardzo nielicznych krajów, gdzie pacjenci z akromegalią nie mają finansowania leczenia produktem Somavert® (preparaty zawierające pegwisomant są refundowane w większości krajów europejskich).

## 16. Załączniki

### 16.1. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 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 [67].

Parametr	Komentarz
Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 10):	
- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.3
▪ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.3
Analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 1)	
1) analizę podstawową	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.2
2) analizę wrażliwości	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 12
▪ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 5. Ust. 12);	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 16.7
▪ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 5. Ust. 12).	<input checked="" type="checkbox"/> Diagram 2
Analiza podstawowa zawiera (§ 5. Ust. 2)	
1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku z wyszczególnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1, 10.2
▪ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii;	<input checked="" type="checkbox"/> (Tabela 28-
▪ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii.	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 30)

Parametr	Komentarz
2. Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o Jakość (bądź kosztu uzyskania dodatkowego roku życia), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią.	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 31, Tabela 32
3. Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o Jakość (bądź koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ICUR/ICER)) jest równy wysokości progu opłacalności (111 381 PLN).	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 31, Tabela 32
4. Zestawienia tabelaryczne wartości na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 1- Tabela 27
5. Wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6 i 8 Rozdział 9.2
6. Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Plik <i>Model_pegwisomant.trex</i>
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w pkt 2. (§ 5. Ust. 3)	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 3. (§ 5. Ust. 4)	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka oszacowania i kalkulacje o których mowa w pkt 1, 2 i 3 powinny być przedstawione w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 5): ▪ z uwzględnieniem proponowanego Instrumentu RS; ▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS).	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> Tabela 31, Tabela 32
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 6): 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5. Ust. 7).	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.5



Parametr	Komentarz
Jeżeli wartości w analizie ekonomicznej obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. Ust. 8). Do przeglądów stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;</li> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu.</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 12; <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 16.8, <input checked="" type="checkbox"/> Diagram 3
Analiza wrażliwości zawiera (§ 5. Ust. 9):	
7. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11.1.1, rozdział 11.2.1
8. Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 7.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11.1.1, rozdział 11.2.1
9. Oszacowania, o których mowa w pkt 1, 2 i 3, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 7, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11.1.2, rozdział 11.2.1
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–3, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. Ust. 11).	<input checked="" type="checkbox"/> Horyzont roczny, rozdział 10.2
Analiza musi zawierać:	
1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 1)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 19
2) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. Ust. 2)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 19 i 2. [57], dostępne na życzenie

## 16.2. Skale oceny jakości życia wykorzystywane w badaniach klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę najczęściej wykorzystywanych skal oceny jakości życia akromegalii w badaniach klinicznych.

Tabela 48 Skale wykorzystywane w badaniach

Skala	Informacje ogólne / oceniany obszar	Interpretacja wyniku
AcroQoL (Acromegaly Quality of Life Questionnaire) [8, 77]	Kwestionariusz oceniający jakość życia pacjentów z akromegalią, zawierający 22 pytania: 8 z zakresu sprawności fizycznej oraz 14 oceniających sprawność psychiczną. Każda z domen oceniana była za pomocą 5-stopniowej skali Likerta, oceniającej częstość występowania (zawsze; przez większość czasu; czasem; rzadko; nigdy) lub stopień, w jakim ankietowany zgadza się ze stwierdzeniem (całkowicie się zgadzam; raczej się zgadzam; ani się zgadzam, ani się nie	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Maksymalna liczba punktów wynosi 110 pkt. (100%), a minimalna to wynik 22 pkt. (0%). Wyższy wynik oznacza lepszą, jakość życia.

Skala	Informacje ogólne / oceniany obszar	Interpretacja wyniku
	zgadzam; raczej się nie zgadzam; całkowicie się nie zgadzam).	
SSSA (Scores for Symptoms and Signs of Acromegaly) [7. 48]	Skala oceniająca nasilenie objawów akromegalii, takie jak: ból głowy, zmęczenie, nadmierna potliwość, parestezje, ból stawów, zespół cieśni nadgarstka. Każda z domen (symptomów) oceniana jest według 5-stopniowej skali (0, brak; 1, łagodne; 2, średnie; 3, ciężkie, ale niepowodujące niesprawności; 4, ciężkie i powodujące niesprawność).	Wyższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia.

### 16.3. Charakterystyka świadczeń specjalistycznych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych świadczeń specjalistycznych, które posłużyły do kalkulacji kosztów monitorowania leczenia pegwisomantem w ramach programu lekowego [91].

Tabela 49 Charakterystyka wybranych świadczeń specjalistycznych [91]

Nazwa świadczenia	Szczegółowa charakterystyka
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)	Zgodnie z definicją świadczenia tj. świadczenie obejmujące ocenę stanu zdrowia świadczeniobiorcy lub ocenę przebiegu leczenia w oparciu o badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz posiadane lub przedstawione wyniki badań dodatkowych oraz uwzględniające w uzasadnionych medycznie przypadkach: a) realizację procedur medycznych: diagnostycznych (w tym laboratoryjnych), terapeutycznych, rehabilitacyjnych, według aktualnej wersji klasyfikacji ICD-9, będących kontynuacją rozpoczętych wcześniej, lub b) pozyskiwanie w drodze skierowania niezbędnych, uzupełniających wyników badań dodatkowych, lub c) wydanie orzeczenia lub zaświadczenia, z prawa do uzyskania, którego świadczeniobiorca nie jest wykluczony na podstawie art. 16 ust. 1-4 ustawy o świadczeniach, lub d) wydanie karty diagnostyki i leczenia onkologicznego, zgodnie z art. 32a ustawy o świadczeniach;
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	Konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 , lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2, lub konieczne wykazanie do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W5

### 16.4. Dane sprzedażowe analogów somatostatyny

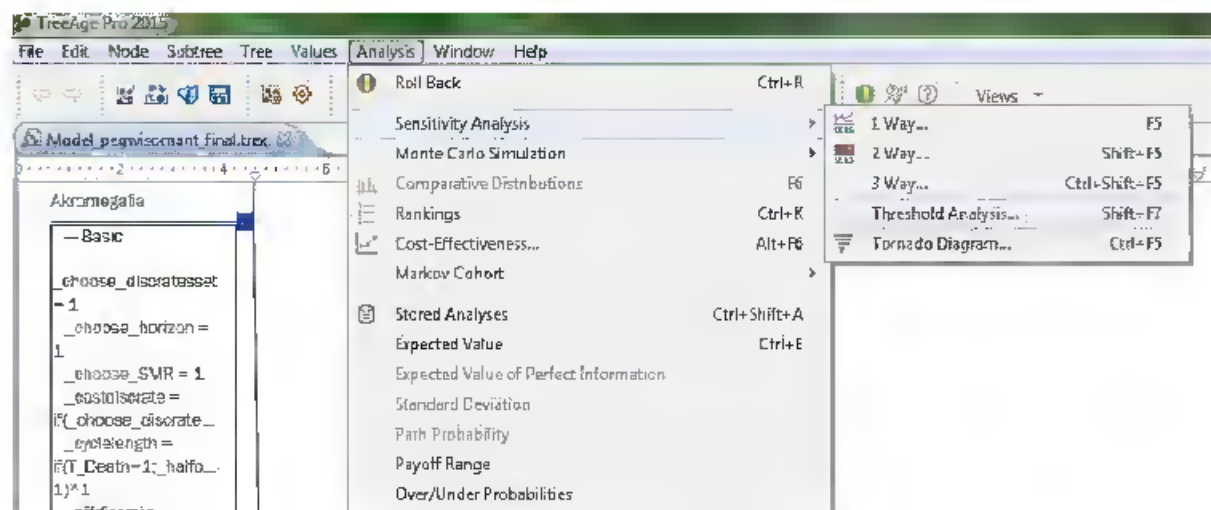
W przypadku analogów somatostatyny, w obliczeniach kosztów uwzględniono rynkowe proporcje obu preparatów, opierając się na najbardziej aktualnej liczbie sprzedanych opakowań (*Sandostatin LAR 30 mg* i *Somatuline Autogel 120 mg*), uzyskanej na podstawie danych z komunikatów DGL za okres styczeń-październik 2017 [39].

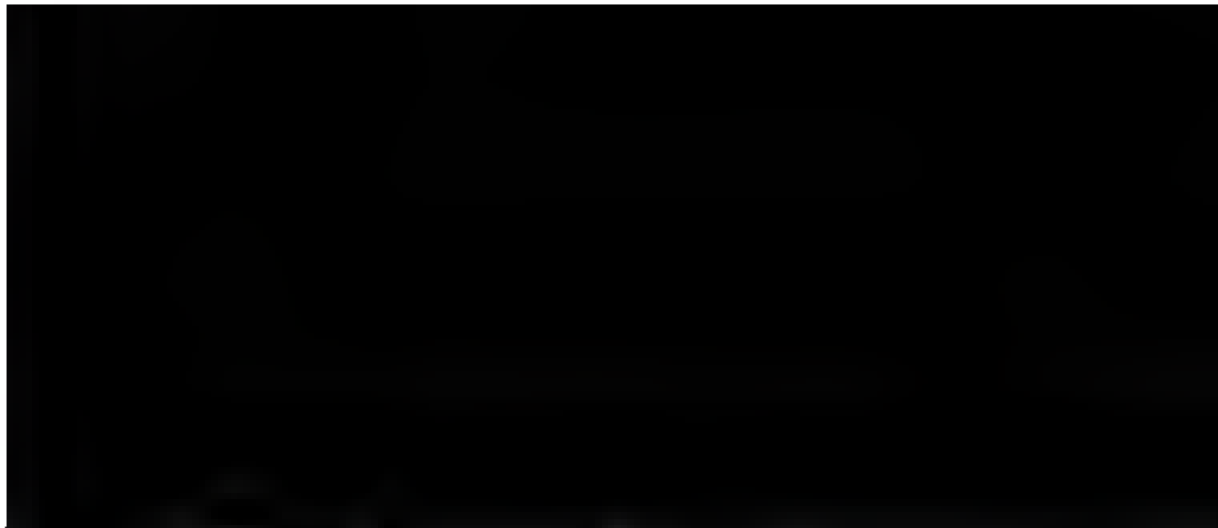
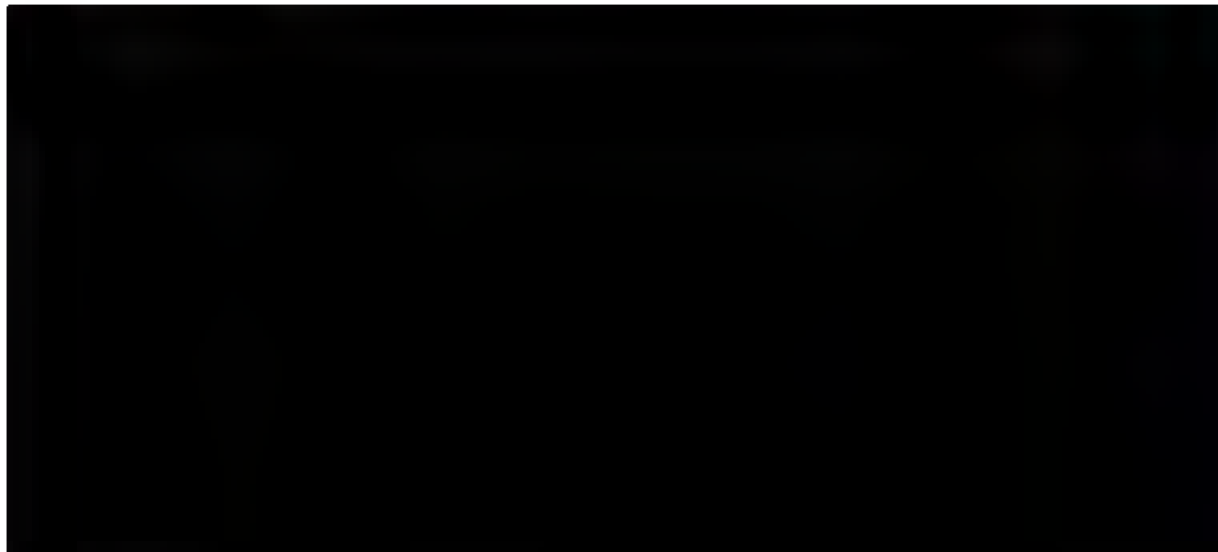
Tabela 50 Dane sprzedażowe na podstawie komunikatów DGL oktreotydy 30 mg i lanreotydy 120 mg [39]

Produkt	Kod EAN	Liczba sprzedanych opakowań (01-10.2017 r.)	Wielkość refundacji 01-10.2017 r. [PLN]	Kwota refundacji na podstawie danych DGL [PLN]	Udział
Oktreotydy - Sandostatin LAR, 30 mg	5909990459513	2 711,00	18 741 088,78	6 912,98	33,58%
Lanreotydy - Somatuline Autogel, 120 mg	5909991094614	5 362,00	30 865 912,36	5 756,42	66,42%

### 16.5. Analiza progowa z wykorzystaniem programu TreeAge

Poniżej przedstawiono sposób w jaki wykonano analizę progową dla leku Somavert® z wykorzystaniem programu TreeAge.





W tabeli poniżej przedstawiono analizę progową dla ocenianych opakowań leku Somavert® oraz za 1 mg pegwisomantu.

Tabela 51 Analiza progowa

Parametr	Cena zbytu netto pegwisomantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] z perspektywy NFZ			Cena zbytu netto pegwisomantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] z perspektywy wspólnej		
	10 mg, 30 fiolek	15 mg, 30 fiolek	za 1 mg	10 mg, 30 fiolek	15 mg, 30 fiolek	za 1 mg
Stan podstawowy						
Zużycie pełnych fiolek PEG						
Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)						
Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)						
Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)						

Parametr	Cena zbytu netto pegwisomantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] z perspektywy NFZ			Cena zbytu netto pegwisomantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] z perspektywy wspólnej		
	10 mg, 30 folek	15 mg, 30 folek	za 1 mg	10 mg, 30 folek	15 mg, 30 folek	za 1 mg
Brak uwzględnienia dawki nasycającej PEG	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	■	■	■	■	■	■
Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko lanreotyd)	■	■	■	■	■	■
Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko oktreotyd)	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	■	■	■	■	■	■
Wiek chorych (45 lat)	■	■	■	■	■	■
Rozkład płci (K: 43,75%; M: 56,25%)	■	■	■	■	■	■
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 59%	■	■	■	■	■	■
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 68%	■	■	■	■	■	■
Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 84%	■	■	■	■	■	■
Minimalny odsetek przerwania leczenia (pegwisomant): 3%	■	■	■	■	■	■
Maksymalny odsetek przerwania leczenia (pegwisomant): 29%	■	■	■	■	■	■
SMR (1,00; 1,22)	■	■	■	■	■	■
SMR (1,39; 3,29)	■	■	■	■	■	■
SMR (1,00; 2,63)	■	■	■	■	■	■
SMR (1,00; 3,60)	■	■	■	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Connock 2007 [27])	■	■	■	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (AWA Signifor [2])	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	■	■	■	■	■	■
Horizont czasowy 2 lata	■	■	■	■	■	■
Horizont dożywni (48 lat)	■	■	■	■	■	■

## 16.6. Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu

W celu identyfikacji kluczowych danych wejściowych modelu ekonomicznego (standaryzowany współczynnik umieralności, SMR, polskie dane dotyczące akromegalii) przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie *Medline* przez *PubMed*.

Na podstawie tytułów oraz abstraktów dokonano wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych, a następnie przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Przeprowadzono również przeszukanie biorąc pod uwagę cytowane źródła danych, które nie zostały odnalezione we wcześniejszych etapach wyszukiwania.

Tabela 52 Strategia wyszukiwania przeglądów systematycznych zawierających dane na temat SMR w akromegalii w bazie *Medline* przez *PubMed* (data wyszukiwania 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search acromegaly	9 874
#2	Search "Acromegaly"[Mesh]	8 071
#3	#1 Or #2	9 874
#4	Search systematic review	2 374 510
#5	Search metaanalysis	136 797
#6	Search meta-analysis	136 797
#7	Search systematic literature	101 164
#8	#4 or #5 or #6 or #7	2 463 425
#9	Search mortality	1 078 994
#10	Search death	743 003
#11	Search standardized mortality ratio	4 386
#12	Search survival	1 701 015
#13	#9 or #10 or #11 or #12	2 214 729
#14	#3 and #8 and #13	255

Wyszukiwanie uzupełniające badań po dacie odnalezionego przeglądu systematycznego.

Tabela 53 Strategia wyszukiwania badań zawierających dane na temat SMR w akromegalii w bazie *Medline* przez *PubMed* (data wyszukiwania 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search acromegaly	9 874
#2	Search "Acromegaly"[Mesh]	8 071

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#3	#1 Or #2	9 874
#4	Search mortality	1 078 994
#5	Search death	743 003
#6	Search standardized mortality ratio	4 386
#7	Search survival	1 701 015
#8	#4 or #5 or #6 or #7	2 214 729
#9	#3 and #8, Filters: Publication date from 2008/01/01	333

Tabela 54 Strategia wyszukiwania polskich danych dotyczących akromegalii w bazie *Medline* przez *PubMed* (data wyszukiwania 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search polish	198 365
#2	Search poland	170 074
#3	#1 or #2	317 165
#4	Search "Acromegaly"[Mesh]	8 071
#5	Search acromegaly	9 874
#6	#4 or #5	9 874
#7	#3 and #6	195

## 16.7. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 55 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *PubMed* (data ostatniego wyszukiwania 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	pegvisomant [Supplementary Concept]	339
#2	pegvisomant	493
#3	Somavert	495
#4	B2036-PEG	497
#5	B-2036 PEG	493
#6	b 2036	9
#7	b 2036 peg	493

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#8	b2036	25
#9	b2036 peg	497
#10	Trovert	2
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	513

Tabela 56 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	pegvisomant:ti,ab,kw	56
#2	pegvisomant [Mesh]	0
#3	B2036-PEG:ti,ab,kw	3
#4	B-2036 PEG:ti,ab,kw	0
#5	Somavert:ti,ab,kw	3
#6	b 2036:ti,ab,kw	1
#7	b 2036 peg:ti,ab,kw	0
#8	b2036:ti,ab,kw	4
#9	b2036 peg:ti,ab,kw	0
#10	Trovert:ti,ab,kw	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	58

Tabela 57 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	pegvisomant	4
#2	Somavert	1
#3	B2036-PEG	0
#4	B-2036 PEG	0
#5	b 2036	0
#6	b 2036 peg	0
#7	b2036	0
#8	b2036 peg	0



Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#9	Trovert	0
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4

Tabela 58 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (data 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	pegvisomant	1
#2	Somavert	0
#3	#1 OR #2	1

Tabela 59 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie NIHR (data 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	pegvisomant	0
#2	Somavert	0
#3	#1 OR #2	0

## 16.8. Strategie wyszukiwania użyteczności

Tabela 60 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (data 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	acromegaly	9 874
#2	acromegalic	2 521
#3	#1 OR #2	10 144
#4	(utility OR utilities OR QALY OR EQ-5D OR EQ5D OR "eq 5d" OR euroqol OR SF-36 OR "SF 36" OR SF-6D OR "SF 6D" OR "time trade off" OR tto OR "standard gamble" OR HUI-3)	200 793
#5	#3 AND #4	96

Tabela 61 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (data 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	acromegaly	25
#2	acromegalic	1
#3	#1 OR #2	25

Tabela 62 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (data 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników (utility weight)
#1	acromegaly	2 (2 publikacje)
#2	acromegalic	0
#3	#1 OR #2	2 (2 publikacje)

## 17. Spis tabel

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
Tabela 2 Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy [79] .....	19
Tabela 3 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [79] .....	20
Tabela 4 Wycena punktowa NFZ .....	32
Tabela 5 Kalkulacja ceny hurtowej leku Somavert® .....	33
Tabela 6 Kalkulacja ceny hurtowej leku Somavert® uwzględniająca proponowany RSS.....	33
Tabela 7 Koszty jednostkowe pegwisomantu - zestawienie .....	34
Tabela 8 Kwalifikacja i weryfikacja leczenia hormonem wzrostu w ramach programu lekowego .....	35
Tabela 9 Koszty podania leku w ramach programu lekowego.....	35
Tabela 10 Wycena uwzględnionych w analizie świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej .....	36
Tabela 11 Częstość wykonywania poszczególnych świadczeń w ramach monitorowania leczenia akromegalii pegwisomantem [62, 91].....	37
Tabela 12 Ryczałt roczny za diagnostykę w programie lekowym dla pegwisomantu .....	38
Tabela 13 Koszty monitorowania terapii o skuteczności placebo w ciągu roku .....	40
Tabela 14 Średnie dzienne dawkowanie pegwisomantu w badaniach klinicznych dla 12 miesięcy obserwacji.....	42
Tabela 15 Roczny koszt terapii pegwisomantem w programie lekowym .....	42
Tabela 16 Roczny koszt terapii pegwisomantem w programie lekowym – zużycie pełnych fiolek leku – analiza wrażliwości.....	43
Tabela 17 Charakterystyka wyjściowa populacji - płeć .....	50
Tabela 18 Charakterystyka wyjściowa populacji - wiek .....	51
Tabela 19 Wyniki skuteczności klinicznej: normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy (populacja ogólna), PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (Trainer 2000 [77]) .....	52
Tabela 20 Wyniki skuteczności klinicznej: normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy - analiza w podgrupie pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, PEG (10 mg, 15 mg i 20 mg) vs grupa kontrolna (dane nieopublikowane [47]) .....	53
Tabela 21 Analiza skuteczności praktycznej: normalizacja stężenia IGF-1 w surowicy z badań dla PEG w monoterapii..	54
Tabela 22 Liczba i odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie.....	57
Tabela 23 Roczne ryzyko zgonu w polskiej populacji w podziale na płeć i wiek – dane na 2016 r. [35].....	59
Tabela 24 Kryteria włączenia (SMR w zależności od stężenia IGF-1).....	60
Tabela 25 Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu .....	65
Tabela 26 Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa .....	66
Tabela 27 Zestawienie wyników dotyczących przeżycia z badania <i>Bołanowski 2006</i> [16] oraz wyników niniejszej analizy .....	69
Tabela 28 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych .....	70
Tabela 29 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów bez uwzględnienia RSS.....	71
Tabela 30 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów z uwzględnieniem RSS.....	71

Tabela 31 Wyniki analizy podstawowej – bez uwzględnienia RSS .....	73
Tabela 32 Wyniki analizy podstawowej – z uwzględnieniem RSS .....	74
Tabela 33 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów .....	77
Tabela 34 Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS – perspektywa płatnika publicznego (NFZ).....	81
Tabela 35 Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta).....	83
Tabela 36 Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS – perspektywa płatnika publicznego (NFZ).....	86
Tabela 37 Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta).....	88
Tabela 38 Parametry rozkładu beta dla prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie oraz przerywania leczenia .....	91
Tabela 39 Parametry rozkładu log-normalnego dla SMR.....	92
Tabela 40 Parametry rozkładu trójkątnego dla zużycia dziennego pegwisomantu .....	92
Tabela 41 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja <i>Monte Carlo</i> – bez uwzględnienia RSS.....	92
Tabela 42 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja <i>Monte Carlo</i> – z uwzględnieniem RSS .....	95
Tabela 43 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy – analizy ekonomiczne .....	100
Tabela 44 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy – użyteczności.....	101
Tabela 45 Opublikowane analizy ekonomiczne.....	103
Tabela 46 Charakterystyka publikacji analizowanych po pełnych tekstach .....	106
Tabela 47 Zestawienie wartości parametrów ICUR z odnalezionych opracowań .....	116
Tabela 48 Skale wykorzystywane w badaniach .....	121
Tabela 49 Charakterystyka wybranych świadczeń specjalistycznych [91].....	122
Tabela 50 Dane sprzedażowe na podstawie komunikatów DGL oktreatyd 30 mg i lanreotyd 120 mg [39].....	123
Tabela 51 Analiza progowa.....	124
Tabela 52 Strategia wyszukiwania przeglądów systematycznych zawierających dane na temat SMR w akromegalii w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 06.02.2018 r.).....	126
Tabela 53 Strategia wyszukiwania badań zawierających dane na temat SMR w akromegalii w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 06.02.2018 r.) .....	126
Tabela 54 Strategia wyszukiwania polskich danych dotyczących akromegalii w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 06.02.2018 r.).....	127
Tabela 55 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>PubMed</i> (data ostatniego wyszukiwania 06.02.2018 r.).....	127
Tabela 56 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>COCHRANE</i> (data ostatniego wyszukiwania 06.02.2018 r.).....	128
Tabela 57 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (data 06.02.2018 r.) .....	128
Tabela 58 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEA Registry</i> (data 06.02.2018 r.) .....	129
Tabela 59 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>NIHR</i> (data 06.02.2018 r.).....	129
Tabela 60 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>PubMed</i> (data 06.02.2018 r.) .....	129
Tabela 61 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (data 06.02.2018 r.).....	129
Tabela 62 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (data 06.02.2018 r.).....	130

## 18. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Struktura modelu farmakoeconomicznego .....	47
Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący etapy selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [52].....	102
Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący etapy selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [52] .....	105
Wykres 1 Metaanaliza odsetka przypadków normalizacji stężenia IGF-1 dla 12-miesięcznego okresu obserwacji; pegwisomant w monoterapii ( <i>Buhk 2010, ACROSTUDY, GPOS</i> ) .....	56
Wykres 2 Metaanaliza współczynników SMR – brak normalizacji IGF-1 ( <i>Holdaway 2008, Wu 2010, Mercado 2014</i> ) ...	61
Wykres 3 Metaanaliza współczynników SMR – normalizacja IGF-1 ( <i>Holdaway 2008, Mercado 2014</i> ) .....	61
Wykres 4 Struktura kosztów w analizowanej populacji – bez uwzględnienia RSS .....	71
Wykres 5 Struktura kosztów w analizowanej populacji – z uwzględnieniem RSS .....	72
Wykres 6 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej – bez uwzględnienia RSS .....	85
Wykres 7 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz wspólnej – z uwzględnieniem RSS .....	90
Wykres 8 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania PEG vs SSA (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa NFZ .....	93
Wykres 9 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania PEG vs SSA (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa wspólna .....	94
Wykres 10 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia akromegalii (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa NFZ.....	94
Wykres 11 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia akromegalii (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa wspólna.....	95
Wykres 12 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania PEG vs SSA (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa NFZ .....	96
Wykres 13 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania PEG vs SSA (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa wspólna .....	97
Wykres 14 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia akromegalii (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa NFZ.....	97
Wykres 15 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia akromegalii (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa wspólna.....	98

## 19. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Somavert® (pegwisomant) w leczeniu akromegalii – Raport ws. Oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Nr: AOTM-OT-0,96), Warszawa, styczeń 2011: [http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-09-2011-pegwisomant/OT\\_0396\\_SOMAVERT\\_\[Pegwisomant\].pdf](http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-09-2011-pegwisomant/OT_0396_SOMAVERT_[Pegwisomant].pdf) [dostęp 06.02.2018.]
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego: „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10: E22.0). Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.28.2017. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5062-090-2017-zlc>
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
4. All Wales Medicines Strategy Group. Pegvisomant (Somavert®). Dokumenty dostępne na: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/sitesearch.jsessionid=17a53c9595dd3966bada794c16fe?execution=e1s1> [dostęp 06.02.2018.]
5. Andela CD, Biermasz NR, Kaptein AA, i in. More concerns and stronger beliefs about the necessity of medication in patients with acromegaly are associated with negative illness perceptions and impairment in quality of life. *Growth hormone & IGF research: official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2015;cf; 25(5):219–226."
6. Andela CD1, Scharloo M2, Ramondt S3, Tiemensma J3, Husson O4, Llahana S5, Pereira AM6, Kaptein AA2, Kammínga NG7, Biermasz NR6. The development and validation of the Leiden Bother and Needs Questionnaire for patients with pituitary disease: the LBNQ-Pituitary. *Pituitary*. 2016 Jun;19(3):293-302. doi: 10.1007/s11102-016-0707-4.
7. Badía X, Trainer P, Biermasz NR, Tiemensma J, Carreño A, Roset M, Forsythe A, Webb SM. Mapping AcroQoL scores to EQ-5D to obtain utility values for patients with acromegaly. *J Med Econ*. 2018 Jan 5:1-8. doi: 10.1080/13696998.2017.1419960. [Epub ahead of print]
8. Badía X1, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Feb 27;2:13.
9. Baldys-Waligórska A, Krzentowska A, Gołkowski F, Sokołowski G, Hubalewska-Dydejczyk A. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Pol J Endocrinol* 2010; 61 (1): 29-34.
10. Basavilbaso García N, Guitelman M, Nagelberg A et al. Experience from the Argentine Pegvisomant Observational Study: preliminary data. *Front Horm Res*. 2010;38:42-9.
11. Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry (ostatni dostęp 06.02.2018 r.): <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
12. Berg C, Petersenn S, Lahner H et al.; Investigative Group of the Heinz Nixdorf Recall Study and the German Pegvisomant Observational Study Board and Investigators. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug;95(8):3648-56.
13. Bernabeu I, Pico A, Venegas E et al.; Spanish ACROSTUDY Group. Safety of long-term treatment with Pegvisomant: analysis of Spanish patients included in global ACROSTUDY. *Pituitary*. 2016 Apr;19(2):127-37.
14. Bianchi A, Valentini F, Iuorio R et al. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013 Jun 21; 32:40.
15. Bolanowski M., Ruchała M., Zgliczyński W., i inni. Akromegalia – nowe spojrzenie na pacjenta. Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii w świetle aktualnych doniesień. *Endokrynologia Polska* 2014; 65 (4): 326–331.

16. Bolarowski M1, Zatonka K, Kaluzny M, Zielinski G, Bednarek-Tupikowska G, Bohdanowicz-Pawlak A, Daroszewski J, Szymczak J, Podgorski JK. A follow-up of 130 patients with acromegaly in a single centre. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006 Dec;27(6):828-32.
17. Bonapart IE1, van Domburg R, ten Have SM, de Herder WW, Erdman RA, Janssen JA, van der Lely AJ. The 'bio-assay' quality of life might be a better marker of disease activity in acromegalic patients than serum total IGF-I concentrations. *Eur J Endocrinol.* 2005 Feb;152(2):217-24.
18. Brue T, Castinetti F, Lundgren F et al.; ACROSTUDY investigators. Which patients with acromegaly are treated with pegvisomant? An overview of methodology and baseline data in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2009 Nov;161 Suppl 1, S11-7.
19. Buhk JH, Jung S, Psychogios MN et al. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):552-8.
20. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res* 2001;10:621-635.
21. Chanson P, Brue T, Delemer B et al.; Médecins de l'Étude ACROSTUDY. Pegvisomant treatment in patients with acromegaly in clinical practice: The French ACROSTUDY. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015 Dec;76(6):664-70.
22. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Acromegaly. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23 (2009) 555-574.
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Dostinex®* (kabergolina).
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Sandostatín LAR®* (oktreotyd).
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Somatuline Autogel®* (lanreotyd).
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Somavert®* (pegvisomant).
27. Connock M, Adi Y, Bayliss S, Moore D. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic re-view. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration. Department of Public Health and Epidemiology. The University of Birmingham 2007. Report number 64.
28. Dantas RA, Passos KE, Porto LB, Zakir JC, Reis MC, Naves LA. Physical activities in daily life and functional capacity compared to disease activity control in acromegalic patients: impact in self-reported quality of life. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013 Oct;57(7):550-7.
29. Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N et al. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Endocr Pract.* 2015 Mar;21(3):264-74.
30. Fujio S1, Arimura H, Hirano H, Habu M, Bohara M, Moinuddin FM, Kinoshita Y, Arita K. Changes in quality of life in patients with acromegaly after surgical remission - A prospective study using SF-36 questionnaire. *Endocr J.* 2017 Jan 30;64(1):27-38. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0182. Epub 2016 Sep 29.
31. Fujio S1, Tokimura H, Hirano H, Hanaya R, Kubo F, Yunoue S, Bohara M, Kinoshita Y, Tominaga A, Arimura H, Arita K. Severe growth hormone deficiency is rare in surgically-cured acromegalics. *Pituitary.* 2013 Sep;16(3):326-32. doi: 10.1007/s11102-012-0424-6.
32. Geraedts VJ1, Dimopoulou C2, Auer M2, Schopohl J3, Stalla GK2, Sievers C2. Health Outcomes in Acromegaly: Depression and Anxiety are Promising Targets for Improving Reduced Quality of Life. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015 Jan 6;5:229. doi: 10.3389/fendo.2014.00229. eCollection 2014.
33. Gierach M, Gierach J, Pujanek M, Skowrońska A, Rutkowska E, Junik R. Aberrations in carbohydrate metabolism in patients with diagnosed acromegaly, hospitalized in the Endocrinology and Diabetology Department of Collegium Medicum University of Nicolaus Copernicus in Bydgoszcz in the years 2001–2009. *Pol J Endocrinol* 2010; 61 (3): 260-263.
34. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2017 r. : <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2017-r-,7,14.html>
35. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Tablice trwania życia 2016 rok: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>

36. Golicki D., Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. Arch Med Sci, DOI: 10.5114/aoms.2015.52126.
37. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-1 on mortality in acromegaly. European Journal of Endocrinology 2008;159 89-95.
38. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2018 (stan na 06.02.2018 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
39. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Komunikaty DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-październik 2017): <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7104.html>
40. Johnson MD1, Woodburn CJ, Vance ML. Quality of life in patients with a pituitary adenoma. Pituitary. 2003 Sep;6(2):81-7.
41. King, J T, Aron, D C, Justice, A C, Management of incidental pituitary microadenomas: a cost-effectiveness analysis., J Clin Endocrinol Metab,1997-Nov; 82(11):3625-32.
42. Kreitschmann-Andermahr I, Buchfelder M, Kleist B, Kohlmann J, Menzel C, Buslei R, Kottowska-Häggström M, Strasburger C, Siegel S. PREDICTORS OF QUALITY OF LIFE IN 165 PATIENTS WITH ACROMEGALY: RESULTS FROM A SINGLE-CENTER STUDY. Endocr Pract. 2017 Jan;23(1):79-88. doi: 10.4158/EP161373.OR. Epub 2016 Oct 17."
43. Kyriakakis N1, Lynch J1, Gilbey SG1, Webb SM2, Murray RD1. Impaired quality of life in patients with treated acromegaly despite long-term biochemically stable disease: Results from a 5-years prospective study.. Clin Endocrinol (Oxf). 2017 Jun;86(6):806-815. doi: 10.1111/cen.13331. Epub 2017 Apr 18.
44. Marazuela M, Lucas T, Alvarez-Escolá C et al. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. Eur J Endocrinol. 2009 Apr;160(4):535-42.
45. Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, Lucas T, Alvarez-Escolá C, Manzanares R, Cameselle-Teijeiro J, Luque-Ramirez M, Luque RM, Fernandez-Rodriguez E, Castaño JP, Bernabeu I. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):E251-9.
46. Marko NF1, LaSota E, Hamrahian AH, Weil RJ. Comparative effectiveness review of treatment options for pituitary microadenomas in acromegaly. J Neurosurg. 2012 Sep;117(3):522-38. doi: 10.3171/2012.4.JNS11739. Epub 2012 Jun 22.
47. Materiały udostępnione przez Firmę Ziecająca (data of file).
48. Mercado M1, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, López-Félix B, Guinto G. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec;99(12):4438-46. doi: 10.1210/jc.2014-2670.
49. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, Gilibert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). Eur J Endocrinol. 2004 Oct;151(4):439-46.
50. Milian M1, Honegger J, Gerlach C, Psaras T. Health-related quality of life and psychiatric symptoms improve effectively within a short time in patients surgically treated for pituitary tumors—a longitudinal study of 106 patients. Acta Neurochir (Wien). 2013 Sep;155(9):1637-45; discussion 1645. doi: 10.1007/s00701-013-1809-7. Epub 2013 Jul 9.
51. Miller A1, Doll H, David J, Wass J. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. Eur J Endocrinol. 2008 May;158(5):587-93. doi: 10.1530/EJE-07-0838.
52. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PloS Med 6(6). [http://www.google.pl?url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&ei=myS0UqH3GdCVhQeAm4CwBA&usq=AFQjCNEQ-pXB7KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJSjd\\_IStwVA&bvm=bv.58187178,d.ZG4](http://www.google.pl?url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&ei=myS0UqH3GdCVhQeAm4CwBA&usq=AFQjCNEQ-pXB7KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJSjd_IStwVA&bvm=bv.58187178,d.ZG4)



53. Moore D, Meads C, Roberts L, Song F. The effectiveness and cost-effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration (WMHTAC). DPHE Report No. 37. 2002.
54. Moore DJ, Adi Y, Connock MJ, Bayliss S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation. *BMC Endocr Disord.* 2009 Oct 8;9:20. doi: 10.1186/1472-6823-9-20.
55. NUEVO HTA. Analiza efektywności klinicznej: Somavert® (pegwisomant) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
56. NUEVO HTA. Analiza problemu decyzyjnego Somavert® (pegwisomant) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
57. NUEVO HTA. Opinie ekspertów medycznych wykorzystane w analizie. Kraków 2017 r.
58. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 10 maja 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz.U. 2016 poz. 710.
59. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.129): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.
60. Orlewska E., Kos-Kudła B., Sowiński J. Wyniki fazy retrospektywnej badania obserwacyjnego Lanro-Study oceniającego zużycie zasobów ochrony zdrowia w populacji polskich pacjentów z akromegalią, leczonych preparatem Somatuline AUTOGEL. *Borgis - Nowa Medycyna* 3/2012, s. 39-46.
61. Paisley AN1, Rowles SV, Roberts ME, Webb SM, Badia X, Prieto L, Shalet SM, Trainer PJ. Treatment of acromegaly improves quality of life, measured by AcroQoL. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Sep;67(3):358-62. Epub 2007 Jun 6.
62. Projekt programu lekowego dla pegwisomantu dostarczony przez firmę Zlecającą (Pfizer Polska Sp z o.o.).
63. Psaras T1, Honegger J, Gallwitz B, Milian M. Are there gender-specific differences concerning quality of life in treated acromegalic patients? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011 May;119(5):300-5. doi: 10.1055/s-0030-1267912. Epub 2010 Oct 28.
64. Rekomendacja nr 58/2017 z dnia 5 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg (1 fiołka proszku + 1 amp.- strzyk. rozp.); Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg (1 fiołka proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.); Signifor (pasyreotyd), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 60 mg (1 fiołka proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.), w ramach programu lekowego: leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0).
65. Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health and Quality of Life Outcomes.* 2009;q; 7:27.
66. Rowles SV1, Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM, Trainer PJ. Quality of life (QoL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QoL: acromegaly quality of life questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3337-41. Epub 2005 Mar 8.
67. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
68. Rynek Zdrowia: Specjaliści: chorzy z akromegalią zbyt długo czekają na diagnozę. Czerwiec 2016. <http://www.rynekzdrowia.pl/Uslugi-medyczne/Specjalisci-chorzy-z-akromegalia-zbyt-dlugo-czekaja-na-diagnoze,162763,8.html>
69. Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary* (2006) 9:297-303.
70. Sesmió G, Fairfield WP, Katznelson L, Pulaski K, Freda PU, Bonert V, Dimaraki E, Stavrou S, Vance ML, Hayden D: Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002, 87:1692-1699.

71. Sievers C, Brübach K, Saller Bet al.; German Pegvisomant Investigators. Change of symptoms and perceived health in acromegalic patients on pegvisomant therapy: a retrospective cohort study within the German Pegvisomant Observational Study (GPOS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jul;73(1):89-94.
72. SMC. Rekomendacja dla leku Somavert<sup>®</sup>, 2017.
73. Strasburger CJ, Mattsson AF, Wilton P, Aydin F, Hey-Hadavi J, Biller BMK. Increasing Frequency of Combination Medical Therapy in the Treatment of Acromegaly with the GH Receptor Antagonist Pegvisomant. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jan 25. pii: EJE-17-0996. doi: 10.1530/EJE-17-0996. [Epub ahead of print]
74. Śliwczynski A, Brzozowska M, Labenda A, Orlewska K, Milkowski M, Orlewska E. Real-World Comorbidities, Treatment Pattern and Cost of Patients with Acromegaly in Poland Based on Retrospective Analysis Of Administrative Claims Data. *Value in Health*, November 2016 Volume 19, Issue 7, Pages A682–A683.
75. Tiemensma J, Pereira AM, Romijn JA, i in. Persistent negative illness perceptions despite long-term biochemical control of acromegaly: novel application of the drawing test. *European Journal of Endocrinology* European Federation of Endocrine Societies. 2015;pg; 172(5):583–593.
76. Tiemensma J1, Kaptein AA, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Biermasz NR. Affected illness perceptions and the association with impaired quality of life in patients with long-term remission of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):3550-8. doi: 10.1210/jc.2011-1645. Epub 2011 Sep 14.
77. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*. 2000 Apr 20;342(16):1171-7.
78. Trainer PJ. ACROSTUDY: the first 5 years. *Eur. J. Endocrinol*. 2009;161 Suppl 1:S19-24.
79. 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 z późn. zm.
80. Valassi E1, Brick DJ, Johnson JC, Biller BM, Klibanski A, Miller KK. Effect of growth hormone replacement therapy on the quality of life in women with growth hormone deficiency who have a history of acromegaly versus other disorders. *Endocr Pract*. 2012 Mar-Apr;18(2):209-18. doi: 10.4158/EP11134.OR.
81. Van der Klaauw AA1, Biermasz NR, Hofstijzer HC, Pereira AM, Romijn JA. Previous radiotherapy negatively influences quality of life during 4 years of follow-up in patients cured from acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jul;69(1):123-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03169.x. Epub 2008 Jul 1.
82. Van der Klaauw AA1, Kars M, Biermasz NR, Roelfsema F, Dekkers OM, Corssmit EP, van Aken MO, Havekes B, Pereira AM, Pijl H, Smit JW, Romijn JA. Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov;69(5):775-84. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03288.x. Epub 2008 Apr 29.
83. Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet*. 2001 Nov 24;358(9295):1754-9.
84. Wassenaar MJ1, Biermasz NR, Kloppenburg M, van der Klaauw AA, Tiemensma J, Smit JW, Pereira AM, Roelfsema F, Kroon HM, Romijn JA. Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. *Growth Horm IGF Res*. 2010 Jun;20(3):226-33. doi: 10.1016/j.ghir.2010.02.003. Epub 2010 Mar 2.
85. Webb SM1, Badia X, Surinach NL; Spanish AcroQoL Study Group. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2006 Aug;155(2):269-77.
86. Webb SM1, Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2015;103(1):106-11. doi: 10.1159/000375451. Epub 2015 Feb 5.
87. Wexler T1, Gunnell L, Omer Z, Kuhlthau K, Beauregard C, Graham G, Utz AL, Biller B, Nachtigall L, Loeffler J, Swearingen B, Klibanski A, Miller KK. Growth hormone deficiency is associated with decreased quality of life in patients with prior acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul;94(7):2471-7. doi: 10.1210/jc.2008-2671. Epub 2009 Apr 14.
88. Wu TE1, Lin HD, Lu RA, Wang ML, Chen RL, Chen HS. The role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in the mortality of patients with acromegaly after trans-sphenoidal surgery. *Growth Horm IGF Res*. 2010 Dec;20(6):411-5. doi: 10.1016/j.ghir.2010.09.003. Epub 2010 Oct 12.

- 
89. Załącznik nr 1 (1k) do zarządzenia Nr 3/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 stycznia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) – Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe).
  90. Zarządzenie Nr 3/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 stycznia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) wraz z załącznikami.
  91. 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 wraz z załącznikami.
  92. 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 wraz z załącznikami.
  93. Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
  94. Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
  95. Zgliczyński W. Zdunowski P. Pegvisomant – antagonistą receptora hormonu wzrostu w leczeniu akromegalii. *Endokrynol Pol* 2007; 58 (5): 408–416, s. 64-68.