

## Analiza wpływu na budżet

Pegwisomant (Somavert<sup>®</sup>) w leczeniu  
akromegalii

***Budget impact analysis***

Autorzy:

# 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.	Populacja docelowa .....	10
6.2.	Perspektywa.....	11
6.3.	Horyzont czasowy.....	11
6.4.	Porównywane scenariusze .....	12
6.5.	Źródła danych.....	16
6.6.	Założenia dotyczące refundacji leku Somavert® .....	16
6.7.	Dyskontowanie .....	18
6.8.	Współczynnik compliance .....	18
6.9.	Kalkulator.....	18
7.	PARAMETRY UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE .....	19
7.1.	Dane epidemiologiczne.....	19
7.2.	Liczebność populacji docelowej .....	27
7.3.	Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana .....	31
7.4.	Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji .....	32
7.5.	Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej.....	33
7.6.	Koszty i zużyte zasoby.....	38
7.6.1.	Koszty pegwisomantu .....	39
7.6.2.	Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego dla akromegalii.....	41
7.6.3.	Koszty technologii o skuteczności placebo (aktualna praktyka) .....	45
7.6.4.	Zużycie zasobów .....	48
7.7.	Zestawienie kosztów i zużytych zasobów w porównywanych scenariuszach.....	51
7.8.	Proponowany instrument podziału ryzyka .....	51
8.	WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA PUBLICZNEGO .....	52
8.1.	Liczba pacjentów w porównywanych scenariuszach .....	52
8.2.	Wydatki całkowite i inkrementalne .....	54
8.2.1.	Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS .....	55
8.2.2.	Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS .....	59
8.3.	Analiza scenariuszy skrajnych .....	63
8.3.1.	Założenia.....	63
8.3.2.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS .....	64
8.3.3.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS .....	69
8.4.	Analiza wrażliwości.....	74
8.4.1.	Założenia.....	74
8.4.2.	Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS .....	79
8.4.3.	Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS .....	85
8.5.	Analiza racjonalizacyjna .....	91
9.	WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....	92
10.	ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....	93
11.	OGRANICZENIA I Dyskusja .....	96

---

12. WNIOSKI KOŃCOWE .....	98
13. ZAŁĄCZNIKI .....	99
13.1. Ocena zgodności analizy wpływu na budżet z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach .....	99
13.2. Strategie wyszukiwania badań epidemiologicznych.....	101
13.3. Charakterystyka świadczeń specjalistycznych .....	104
13.4. Dane sprzedażowe analogów somatostatyny .....	104
13.5. Przepływ pacjentów w scenariuszu minimalnym i maksymalnym .....	105
14. SPIS TABEL .....	110
15. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW .....	112
16. REFERENCJE.....	113

## 2. Wkład pracy

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

Data zakończenia analizy: 15.02.2018 r.

Autorzy pierwotnej wersji analizy: [REDACTED]	
[REDACTED]	"Somavert® (pegwísomant) u chorych z akromegalią, u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1".
[REDACTED]	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
AOTMIT	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	-	Analiza Weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	<i>Budget Impact Analysis</i>	Analiza wpływu na budżet
ChPL	-	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAN	-	13 cyfrowy identyfikator towaru
GH	<i>Growth hormone</i>	Hormon wzrostu
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor-1</i>	Insulinopodobny czynnik wzrostu-1
MZ	-	Minister Zdrowia
NFZ	-	Narodowy Fundusz Zdrowia
PEG	<i>Pegvisomant</i>	Pegwisomant
PL	-	Program lekowy
s.c.	<i>Subcutaneously</i>	Podskórnie
SSA	<i>Somatostatin analogs</i>	Analogi somatostatyny
WLR	-	Wykaz leków refundowanych

## 4. Streszczenie

<p>Cel analizy</p>	<p>Oszacowanie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce z wprowadzenia refundacji pegwisomantu podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych (Somavert<sup>®</sup>, 10 oraz 15 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowanego w leczeniu dorosłych 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 horyzoncie trzech pierwszych lat od wprowadzenia leku Somavert<sup>®</sup> postać s.c. (ang. <i>subcutaneously</i>) na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”, stosowany w ramach proponowanego programu lekowego (PL) „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10 E22.0)”. [40].</p>
<p>Źródła danych</p>	<p>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. [38].</p> <p>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 [42].</p> <p>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [50].</p> <p>Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami [51, 53, 54, 55, 56].</p> <p>Weryfikację wykorzystanych danych i założeń przeprowadziło 3 ekspertów medycznych [33].</p> <p>Udziały w rynku w scenariuszu nowym dla pegwisomantu założono na poziomie 100% ze względu na to, że jest to leczenie nowej szansy dla pacjentów.</p> <p>Populację docelową skalkulowano w oparciu o odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na akromegalię, dane o skuteczności leczenia poprzednich terapii (rozdział 7.1) oraz dane NFZ o liczbie pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach [3].</p>
<p>Metodyka</p>	<p>Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz, dodatkowo z perspektywy wspólnej.</p> <p>Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje dorosłych od 18 roku życia, z rozpoznaną 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. Pacjenci z populacji docelowej spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [40].</p> <p>Porównywano dwa scenariusze sytuacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Scenariusz „istniejący” (lata 2019-2021), zakładający brak refundacji leku Somavert<sup>®</sup> postać do wstrzyknięć podskórnych (10 lub 15 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w ramach programu lekowego.</li> <li>❖ Scenariusz „nowy” (lata 2019-2021), w którym lek Somavert<sup>®</sup> postać do wstrzyknięć podskórnych uzyskuje refundację w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10 E22.0)” od 1 stycznia 2019 roku.</li> </ul> <p>Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.</p>



Perspektywa NFZ:

Bez uwzględnienia RSS

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej z akromegalią bez uwzględnienia RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie 6,48 mln PLN, 15,49 mln PLN oraz 17,42 mln PLN w kolejnych latach horyzontu (2019-2021). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [REDACTED]

W przypadku wprowadzenia refundacji pegwisomantu (leku Somavert®) w ramach programu lekowego leczenia akromegalii od stycznia 2019 r. bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika publicznego zwiększą się [REDACTED]

[REDACTED]. Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji pegwisomantu będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.

Z uwzględnieniem RSS

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej z akromegalią z uwzględnieniem RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie 6,48 mln PLN, 15,49 mln PLN oraz 17,42 mln PLN w kolejnych latach horyzontu (2019-2021). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [REDACTED]

W przypadku wprowadzenia refundacji pegwisomantu (leku Somavert®) w ramach programu lekowego leczenia akromegalii od stycznia 2019 r. z uwzględnieniem RSS wydatki płatnika publicznego zwiększą się [REDACTED]

[REDACTED]. Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji pegwisomantu będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.

Perspektywa wspólna:

Bez uwzględnienia RSS

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego i pacjenta na leczenie populacji docelowej z akromegalią bez uwzględnienia RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie 6,95 mln PLN, 16,61 mln PLN oraz 18,68 mln PLN w kolejnych latach horyzontu (2019-2021). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [REDACTED]

W przypadku wprowadzenia refundacji pegwisomantu (leku Somavert®) w ramach programu lekowego leczenia akromegalii od stycznia 2019 r. bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika publicznego i pacjenta zwiększą się [REDACTED]

[REDACTED]. Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji pegwisomantu będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.

Z uwzględnieniem RSS

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego i pacjenta na leczenie populacji docelowej z akromegalią z uwzględnieniem RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie 6,95 mln PLN, 16,61 mln PLN oraz 18,68 mln PLN w kolejnych latach horyzontu (2019-2021). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [REDACTED]

W przypadku wprowadzenia refundacji pegwisomantu (leku Somavert®) w ramach programu lekowego leczenia akromegalii od stycznia 2019 r. z uwzględnieniem RSS wydatki płatnika publicznego i pacjenta zwiększą się [REDACTED]

[REDACTED]. Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji pegwisomantu będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.

W analizie uwzględniono także scenariusz minimalny i maksymalny, aby określić wiarygodny zakres zmian obciążeń budżetu NFZ. Analiza scenariuszy skrajnych potwierdza, iż refundacja produktu leczniczego Somavert® spowoduje zwiększenie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w granicach [REDACTED]

Wyniki

**Wnioski**

Akromegalia zgodnie z definicją UE (nie więcej niż 5/10 000 osób) należy do chorób rzadkich. 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).

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku *Somavert*<sup>®</sup> (*Somavert*<sup>®</sup>, 10 oraz 15 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) zawierającego pegwisomant pozwoliłoby na uzyskanie dostępu do skutecznej opcji terapeutycznej dla dorosłych pacjentów z akromegalią, u których dotychczasowe linie leczenia nie doprowadziły do kontroli choroby. Ułatwienie dostępu do tej technologii medycznej poprzez uruchomienie programu terapeutycznego wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika, które będą zauważalne.

Przewidywane roczne, inkrementalne wydatki płatnika publicznego, związane z leczeniem pacjentów z akromegalią, którzy w przypadku refundowania pegwisomantu znaleźliby się w danym roku w programie terapeutycznym, w ciągu najbliższych trzech lat wyniosą 32-34 mln PLN. Pamiętać jednak należy, że chorzy ci, stają w obliczu braku dalszych realnych możliwości terapeutycznych mogących zatrzymać postęp choroby, który istotnie zwiększa ryzyko rozwoju ogólnoustrojowych powikłań, dotyczących głównie układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, kostno-stawowego oraz metabolizmu glukozy, a także 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.



---

## 5. Cel opracowania

---

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce z wprowadzenia refundacji pegwisomantu podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych (Somavert®, 10 oraz 15 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowanego w leczeniu dorosłych 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 horyzoncie trzech pierwszych lat (2019-2021) od wprowadzenia leku Somavert® postać s.c. (ang. *subcutaneously*) na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (WLR)”, stosowanych w ramach proponowanego programu lekowego (PL) „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10 E22.0)”.

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

## 6. Metodyka

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych obejmuje analizę wpływu na budżet płatnika publicznego (ang. *Budget Impact Analysis*, BIA) oraz ocenę konsekwencji organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia, a także możliwych implikacji etycznych i społecznych.

BIA powstała w oparciu o obowiązujące wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z sierpnia 2016 roku [2]) 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 [42] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 13.1).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono metodykę i ogólne założenia analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

### 6.1. Populacja docelowa

Zgodnie z opisem programu lekowego [40] pegwisomant jest stosowany u dorosłych od 18 roku życia, z rozpoznaną akromegalią, u których:

1. reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny (SSA, ang. *somatostatin analogs*) nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje dorosłych z akromegalią, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [40]. Wskazanie rejestracyjne leku Somavert® [16] jest tożsame z PL.

Zgodnie z Rozporządzeniem 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 [42], oszacowano roczną liczebność populacji:

- ❖ docelowej wskazanej we wniosku,
- ❖ obejmującej wszystkich chorych, w których wnioskowana technologia (lek Somavert®) może być zastosowana,
- ❖ w której wnioskowana technologia (lek Somavert®) jest obecnie stosowana,
- ❖ w której wnioskowana technologia (lek Somavert®) będzie stosowana w wyniku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku.

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 6.

## 6.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Dodatkowo przedstawiono wydatki ponoszone z perspektywy pacjenta ze względu na współpłacenie chorych za koszty terapii SSA (odpłatność ryczałtowa za koszty leczenia SSA tj. oktreotydu oraz lanreotydu).

## 6.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono dla lat 2019-2021, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2019 roku. Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego związane jest z proponowanym terminem rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Somavert® 10/15 mg (proszek i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań) oraz jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 ustawy refundacyjnej (dotyczącym wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat [50]). Przyjęty w analizie 3-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMIIT [2], które ustalają tę wartość na minimum 2 lata.

Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu 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 [16]. W przeciwieństwie do analogów somatostatyny Somavert® nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych, a koszt jaki ponosiliby chorzy na leczenie tym lekiem, jest na tyle wysoki, że można przypuszczać, że endokrynolodzy nie przepisują pacjentom pegwisomantu (zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zleceniodawcy firmy Pfizer Polska Sp. z o.o. [REDACTED]).

W przypadku wprowadzenia leku Somavert® na WLR w ramach programu lekowego, lekarze będą postrzegać pegwisomant, jako lek „nowej szansy” dla analizowanej populacji docelowej i w pierwszej kolejności będą kierować pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL na terapię tym produktem, szczególnie, że poprzednie leczenie analogami somatostatyny (oktreotydem, lanreotydem) nie przynosi oczekiwanych korzyści klinicznych.

Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym wydaje się stwierdzenie, że stan równowagi po wprowadzeniu na WLR stosowanych w ramach programu lekowego ustali się w zakładanym horyzoncie czasowym. Mając na uwadze czas do oceny skuteczności wynoszący 1 rok, można wnioskować, że pegwisomant osiągnie docelowy udział w rynku po maksymalnie 2 latach od rozpoczęcia finansowania. Z tego względu trzyletni, szerszy horyzont czasowy, wydaje się być odpowiedni.

Przedział czasowy proponowany w analizie jest, zatem wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją pegwisomantu.

#### 6.4. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”:

- ❖ Scenariusz „istniejący” (lata 2019-2021) obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Somavert®, 10/15 mg (proszek i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań) nie jest finansowany ze środków publicznych (tj. brak refundacji leku w ramach programu lekowego (wykaz B) w leczeniu dorosłych z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.
- ❖ Scenariusz „nowy” (lata 2019-2021), w którym lek Somavert® uzyskuje refundację w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10: E22.0)” od 1 stycznia 2019 r.

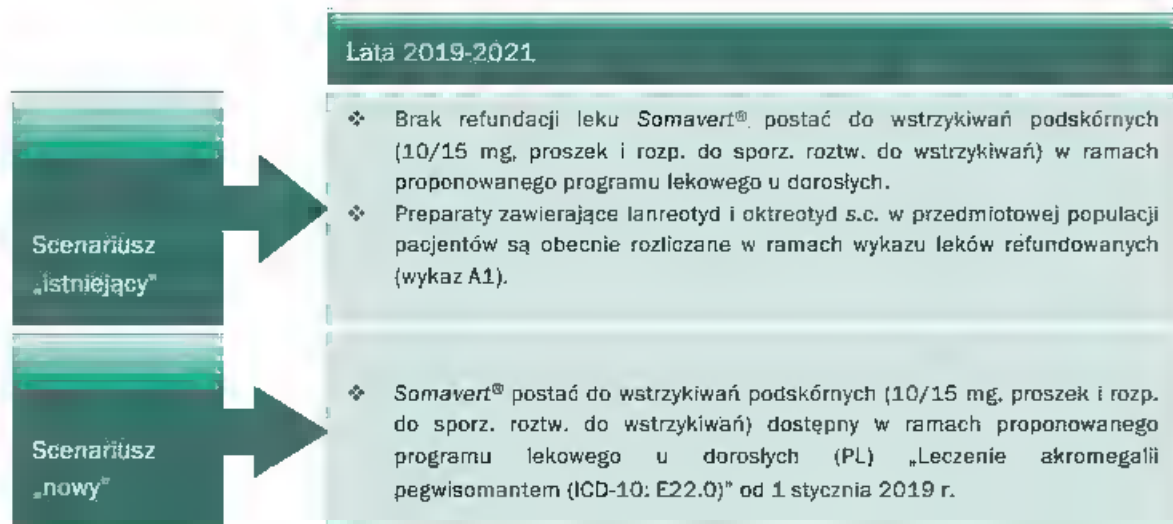


Diagram 1. Zarys ogólnych założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”

Głównym celem leczenia akromegalii jest zmniejszenie śmiertelności pacjentów spowodowanej powikłaniami generowanymi poprzez długotrwałe podwyższone stężenie hormonu wzrostu (ang. *growth hormone*, GH) i IGF-1, jak również poprawa jakości życia pacjentów. Obecnie w leczeniu akromegalii stosuje się: leczenie operacyjne, farmakologiczne oraz rzadziej radioterapię. Szerszy opis aktualnej praktyki leczenia akromegalii znajduje się w analizie problemu decyzyjnego dołączonej do wniosku refundacyjnego [36].

Scenariusz „istniejący”: Akromegalia należy do rzadkich chorób przewlekłych spowodowanych nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu (GH), spowodowanym najczęściej guzem przysadki. Skutkiem tego są zmiany wyglądu zewnętrznego pacjenta z powiększeniem twarzoczaszki, rąk, stóp, rozrostem tkanek miękkich, kości i narządów wewnętrznych oraz wielu powikłań układowych (sercowo-naczyniowych), które prowadzą do pogorszenia jakości życia i powodują zwiększoną śmiertelność u nieleczonych chorych. [9, 57]. Podstawowym celem leczenia akromegalii jest normalizacja wydzielania GH i IGF-1, co powoduje przywrócenie oczekiwanej długości życia i poprawę jego jakości. [9, 58] Celem drugorzędowym jest usunięcie lub zmniejszenie masy guza przysadki – głównej przyczyny akromegalii. [9] Osiągnięcie tych celów jest możliwe przy zastosowaniu leczenia operacyjnego, farmakologicznego lub radioterapii (najrzadsza metoda leczenia).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE) 2014 [9] leczenie analogami somatostatyny ma miejsce zarówno przed operacyjnym wycięciem guza, jak i po zabiegu, a także u pacjentów, u których nie można wykorzystać leczenia operacyjnego. Analogi somatostatyny normalizują wydzielanie GH (u 60-70% pacjentów), a także zmniejszają wielkość guza (u ok. 50% pacjentów). [9]



W Polsce dostępne są dwa analogi somatostatyny (SSA) – lanreotyd i oktreotyd. Leczenie analogami somatostatyny jest na ogół leczeniem pierwszego rzutu. W przypadku nieskuteczności leczenia analogami somatostatyny należy do leczenia dołączyć agonistów dopaminy lub antagonistę receptora GH – pegwisomant, który u ponad 90% leczonych normalizuje stężenie IGF-1. [9]

Z grupy agonistów dopaminy należy wymienić – bromokryptynę i kabergolinę. Bromokryptyna jednak normalizuje stężenie IGF-1 tylko u 10% chorych na akromegalię, a kabergolina u 40% pacjentów. Agoniści dopaminy mogą znaleźć zastosowanie w przypadku guzów mieszanych wydzielających GH i PRL (prolaktynę).

W oparciu o obowiązujący wykaz leków refundowanych [38] analogi somatostatyny są refundowane w Polsce we wskazaniu akromegalia. Należą do nich preparaty zawierające substancję:

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

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
- 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. [9] Dlatego, mimo, iż jest lekiem w Polsce finansowanym ze środków publicznych uznano, że nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji.

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

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

Drugi preparat z grupy DA – kabergolina, nie jest lekiem refundowanym w Polsce [38]. Ponadto należy zwrócić uwagę, że akromegalia nie jest wskazaniem rejestracyjnym do stosowania kabergoliny [13]. W związku z powyższym kabergolina również nie będzie stanowić komparatora dla ocenianej interwencji.

Inną opcją terapeutyczną zalecaną przez wytyczne kliniczne jest zwiększenie dawki SSA. 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>). Rekomendacją nr 58/2017 z dnia 5 października 2017 Prezes AOTMiT rekomenduje objęcie produktu leczniczego zawierający pasyreotyd, w ramach programu lekowego: leczenie akromegalii pasyreotydem. [41] 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. Wyższa dawka SSA pomimo braku jej skuteczności 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. [39] Wyniki z badania Orlewska 2012 są spójne z liczbą dorosłych pacjentów z akromegalią, którzy otrzymali refundację w latach 2013-2017. 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%).

W związku z powyższym jako komparator dla ocenianej interwencji można uznać standardową terapię SSA z wykorzystaniem oktreotydu 30 mg i lanreotydu 120 mg podawane zgodnie z ChPL (co 4 tygodnie).

Założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej.

Scenariusz „nowy”: lek Somavert<sup>®</sup> (10/15 mg (proszek i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań)) dostępny w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10: E22.0)” [40] od 1 stycznia 2019 r.



Szczegółowy opis założeń przyjętych w porównywanych scenariuszach sytuacyjnych przedstawiono w rozdziale 7. Udziały w rynku uwzględnionych leków w porównywanych scenariuszach zostały przedstawione w rozdziale 7.5.

## 6.5. Źródła danych

Głównym źródłem danych są:

- 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. Zdrów. 2017.129) [38].
- 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 [42].
- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [50].
- Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami [51, 53, 54, 55, 56].
- Weryfikację wykorzystanych danych i założeń przeprowadziło 3 ekspertów medycznych [33].
- Udziały w rynku dla pegwisomantu w scenariuszu nowym założono na poziomie 100 % ze względu na fakt, że jest to terapia nowej szansy dla rozważanej populacji docelowej z tym, że pacjenci będą wchodzić stopniowo do programu lekowego (w podziale na kwartały).

Zaletą wymienionych źródeł danych jest ich aktualność, ogólnodostępność oraz wysoka wiarygodność.

Populację docelową skalkulowano w oparciu o odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na akromegalię, odsetki odpowiedzi na leczenie wcześniejszych linii leczenia (rozdział 7.1) oraz opinię ekspertów medycznych [33].

## 6.6. Założenia dotyczące refundacji leku Somavert®

Produkt leczniczy Somavert®, proszek i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań, 10/15 mg, 1 fiol. nie jest aktualnie refundowany ze środków publicznych oraz nie posiada refundowanych odpowiedników w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym założono umieszczenie leku Somavert® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10 E22.0)” [40] u dorosłych w wieku od 18 lat.

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 [50].

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [50] „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.”. Pegwisomant nie posiada takiej samej nazwy międzynarodowej oraz tego samego przeznaczenia i wskazania w populacji, co aktualnie znajdujące się leki na wykazie, ponadto ma odmienne działanie terapeutyczne i odmienny mechanizm działania a zatem kwalifikuje się do odrębnej grupy limitowej.

W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją leku Somavert®, proszek i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań, 10 oraz 15 mg, 30 fioł. z proszkiem + 30 fioł. z rozp.

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego na dzień wprowadzenia refundacji
Poziom odpłatności	Bezpłatnie*
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowana cena zbytu netto	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

\*spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [50]

Zgodnie z ustawą refundacyjną podstawę limitu w danej grupie limitowej leków, o których mowa w art. 6 ust. 1 pkt 2 i 3 stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 100% szacowanego zapotrzebowania w przypadku leku, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa [50]. Ponieważ w przypadku leków stosowanych w programach lekowych limit finansowania równy jest cenie hurtowej brutto, a w przypadku leku *Somavert*<sup>®</sup> koszt za mg jest jednakowy dla obydwu opakowań, nie ma znaczenia, które opakowanie będzie stanowić podstawę limitu.

#### 6.7. Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [2].

#### 6.8. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę fakt, że lek *Somavert*<sup>®</sup> należy stosować w ramach PL odpowiednio monitorowanego, nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

#### 6.9. Kalkulator

Dokument elektroniczny plik *NUEVO\_BIA\_Somavert.xlsm* umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji w wyniku, których uzyskano oszacowania w niniejszej analizie, zwany kalkulatorem, został wykonany w arkuszu kalkulacyjnym *Excel* należącym do pakietu *Microsoft*<sup>®</sup> *Office 2016*.

W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie *Word* przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

## 7. Parametry uwzględnione w analizie

### 7.1. Dane epidemiologiczne

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania akromegalii są zróżnicowane. W Polsce brak jest kompleksowych badań epidemiologicznych (brak aktualnych danych dotyczących chorobowości oraz zapadalności). Jednakże liczba chorych z akromegalią w Polsce jest szacowana na ok. 2 000 osób (Zgliczyński 2008 [58], Jarząb 2010 [25]). W opracowaniu Śliwczyński 2016 [48] podano oszacowania liczby pacjentów z akromegalią w Polsce w 2015 roku na poziomie 2 390 osób. Są to szacowania na podstawie sprawozdawczości NFZ z realizacji świadczeń w ramach terapii akromegalii. Akromegalia to rzadka, ale bardzo charakterystyczna choroba. Klinicyści polscy podają, że w Polsce, co roku rozpoznawanych jest około 200 nowych przypadków akromegalii, natomiast w sumie w naszym kraju na tę chorobę cierpi aktualnie ok. 2,5 tys. osób.

W celu potwierdzenia wstępnych oszacowań populacji w Polsce przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w bazie *Medline* przez *PubMed* (szczegóły załącznik 13.2). Kryteria włączenia publikacji zestawiono poniżej.

Tabela 2 Kryteria włączenia publikacji dotyczących epidemiologii akromegalii

Parametr	Kryteria	Komentarz
Populacja	Pacjenci z akromegalią.	-
Kraj	W pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich. Jeśli wiarygodne dane nie zostaną zidentyfikowane, selekcja dotyczyć będzie innych krajów.	-
Czas zbierania danych	Bez ograniczeń.	-
Punkty końcowe	Chorobowość (preferowana), zapadalność, śmiertelność.	-
Metodologia badania - populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dane zbierane w populacji ogólnej.</li> <li>▪ Dane zbierane w populacji pacjentów korzystających z porady endokrynologa.</li> <li>▪ Dane zbierane w populacji pacjentów z akromegalią.</li> </ul>	Preferowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd badań epidemiologicznych akromegalii Lavrentaki 2017 [29]. W ramach przeglądu dokonano analizy niedawno opublikowanych danych epidemiologicznych z różnych obszarów geograficznych.



Całkowita chorobowość wynosi od 2,8 do 13,7 przypadków na 100 000 osób, a zapadalność wynosi od 0,2 do 1,1 przypadków na 100 000 na rok. Szczegółowe dane o wskaźnikach chorobowości i zapadalności znajdują się w APD [36].

W tabeli poniżej zestawiono badania włączone do przeglądu *Levrentaki 2017* wraz z danymi o chorobowości na akromegalię z poszczególnych publikacji.

Tabela 3 Chorobowość w akromegalii [29]

ID badania	Chorobowość ogółem (na 100 000 osób)	Chorobowość mężczyźni (na 100 000 osób)	Chorobowość kobiety (na 100 000 osób)
<i>Fernandez, 2010</i>	8,6	4,9	3,7
<i>Daly, 2006</i>	12,5	8,3	4,2
<i>Tjornstrand, 2014</i>	3,3	1,7	1,6
<i>Agustsson, 2015</i>	13,7	9,0	4,7
<i>Hoskuldottir, 2015</i>	13,3	NA	NA
<i>Dal, 2016</i>	8,5	NA	NA
<i>Bex, 2007</i>	4,0	NA	NA
<i>Mestran, 2004</i>	3,4	NA	NA
<i>Gruppetta, 2013</i>	12,4	10,6	14,3
<i>Burton, 2016</i>	7,8	7,7	7,7
<i>Kwon, 2013</i>	2,8	1,3	1,5

NA – nie analizowano

Chorobowość oszacowano jako średnią z 10 badań epidemiologicznych włączonych do przeglądu *Levrentaki 2017* (szczegóły znajdują się w APD [36]). Tak skalkulowana chorobowość na akromegalię wyniosła 8,2 na 100 000, co po przełożeniu na populację Polski w 2017 roku daje 2 587 pacjentów. Wartość ta jest w zupełności zgodna z powyższymi wstępnymi oszacowaniami zaczerpniętymi z publikacji polskich.

Badania wskazują, iż SMR (standaryzowany współczynnik śmiertelności) jest około dwukrotnie wyższy u osób z akromegalią niż w populacji ogólnej. Jednocześnie oczekiwana długość życia u osób z akromegalią jest o 10 lat krótsza niż w populacji ogólnej. [5]

Zgodnie ze wskazaniem leku *Somavert®* może on być stosowany u pacjentów z akromegalią, u których reakcja na 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. Oszacowanie populacji docelowej dla programu lekowego przeprowadzono kilkietapowo ograniczając populację całkowitą pacjentów z akromegalią do subpopulacji przy założeniu kolejnych linii leczenia i odnalezionych w literaturze danych na temat ich skuteczności.

Przyjęto, że pierwszą linię leczenia akromegalii stanowi zabieg chirurgiczny. Jeśli chodzi o radioterapię, wykonuje się ją albo, jako uzupełnienie zabiegu operacyjnego lub bez zabiegu operacyjnego w 1 linii leczenia, albo też, jako leczenie ostatniej linii [APD; rysunek 1]. W Polsce w niektórych przypadkach stosuje się radioterapię w pierwszej linii leczenia (bez uprzedniej operacji) – u 1,54% pacjentów z akromegalią [10]. W obliczeniach przyjęto ten pierwszy wariant (radioterapia stosowana w 1 linii leczenia albo, jako uzupełnienie leczenia operacyjnego), ponieważ zgodnie ze wskazaniami dla leku *Somavert*<sup>®</sup>, chorzy, którzy go otrzymują powinni mieć podjęte próby uzyskania kontroli choroby metodami chirurgicznymi bez lub w połączeniu z radioterapią. Następnym krokiem ograniczającym populację docelową jest ocena odpowiedzi na leczenie analogami somatostatyny. Oktreotyd i lanreotyd stosowane są w zasadzie na każdym etapie leczenia akromegalii – jako leczenie przed zabiegiem operacyjnym celem zmniejszenia wielkości guza oraz jako leczenie uzupełniające po nieskutecznym zabiegu zwykle w formie długo działającej i/lub w skojarzeniu z innymi lekami. W obliczeniach przyjęto, zatem ogólną skuteczność tych leków w przypadku ich przewlekłego stosowania, tym bardziej, że ich skuteczność wydaje się nie zależeć od kolejności ich zastosowania (Ayuk 2004 [5]). Dalej przedstawiono wyniki wyszukiwania odsetków stosowania operacji, odpowiedzi na operację oraz SSA (poszczególne etapy leczenia), odnalezione w ramach przeglądu bazy *Medline* oraz przeglądu internetu.

Dla danych dotyczących częstości stosowania poszczególnych technologii medycznych, 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 strategię wyszukiwania rozszerzano o dane dla innych krajów z naciskiem na kraje europejskie.

Dla danych dotyczących skuteczności stosowania poszczególnych technologii medycznych nadrzędnym kryterium wyboru była wiarygodność wewnętrzna dowodów naukowych. A zatem w pierwszej kolejności wyszukiwano przeglądy systematycznych. Jedynie dla oceny skuteczności operacji poszukiwano w pierwszej kolejności danych polskich (umiejętności chirurga, doświadczenie ma istotne znaczenie w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania sukcesu terapeutycznego). Operacja chirurgiczna jest preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z akromegalią. Częstość jej stosowania różni się jednak pomiędzy krajami, na co wpływ ma dostęp do wykwalifikowanych chirurgów czy podejście pacjentów do operacji (rezygnacja pacjenta jest częstym powodem rezygnacji z zabiegu). W Belgii u 68% pacjentów operacja jest przeprowadzana, natomiast we Włoszech, Hiszpanii czy Finlandii odsetek ten wynosi odpowiednio 80, 83,6 oraz 86,8%. [4, 8, 27, 44]

Kluczowe jest, zatem uwzględnienie w kalkulacjach populacji docelowej danych polskich. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie dzięki zastosowanej operacji zależy: od przyjętych kryteriów remisji, wielkości guza czy jego inwazyjności. Jednak to doświadczenie zespołu chirurgicznego jest kluczowym determinantem w osiągnięciu sukcesu terapeutycznego. [26] Z tego względu do kalkulacji populacji docelowej w pierwszej kolejności poszukiwano polskich danych dotyczących skuteczności operacji.

Szczegółowe kryteria wyboru parametrów zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4 Kryteria włączenia

Parametr	Kryteria	Komentarz
Odsetek pacjentów z akromegalią, u których zastosowano operację		
Populacja	Pacjenci z akromegalią.	-
Kraj	W pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich.	Jeśli dane nie zostaną zidentyfikowane, selekcja dotyczyć będzie krajów europejskich.
Punkty końcowe	Odsetek pacjentów, u których zastosowano procedurę operacyjną.	-
Metodologia badania	Preferowane dowody o najwyższej wiarygodności czyli przeglądy systematyczne.	Nadrzędnym kryterium wyboru jest jednak kraj pochodzenia danych (Polska). Jeśli te nie zostaną zidentyfikowane poszukiwane będą dane z innych krajów. W tym przypadku w pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych, jeśli nie zostaną zidentyfikowane to do analizy zostaną włączone pojedyncze badania/publikacje.
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na operację		
Populacja	Pacjenci z akromegalią.	-
Kraj	W pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich.	Jeśli dane nie zostaną zidentyfikowane, selekcja dotyczyć będzie krajów europejskich.
Punkty końcowe	Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano sukces terapeutyczny.	-
Metodologia badania	Preferowane dowody o najwyższej wiarygodności czyli przeglądy systematyczne.	Nadrzędnym kryterium wyboru jest jednak kraj pochodzenia danych (Polska). Jeśli te nie zostaną zidentyfikowane poszukiwane będą dane z innych krajów. W tym przypadku w pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych, jeśli nie zostaną zidentyfikowane to do analizy zostaną włączone pojedyncze badania/publikacje.
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na SSA (IGF-1)		



Parametr	Kryteria	Komentarz
Populacja	Pacjenci z akromegalią.	-
Kraj	Brak restrykcji.	-
Punkty końcowe	Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano sukces terapeutyczny.	-
Metodologia badania	Preferowane dowody o najwyższej wiarygodności czyli przeglądy systematyczne.	W tym przypadku w pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych, jeśli nie zostaną zidentyfikowane to do analizy zostaną włączone pojedyncze badania/publikacje.
<b>Odsetek pacjentów stosujących radioterapię</b>		
Populacja	Pacjenci z akromegalią.	-
Kraj	W pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich.	Jeśli dane nie zostaną zidentyfikowane, selekcja dotyczyć będzie krajów europejskich.
Punkty końcowe	Odsetek pacjentów, u których zastosowano radioterapię.	Poszukiwano odsetka pacjentów, u których zastosowano radioterapię zamiast zabiegu operacyjnego.
Metodologia badania	Preferowane dowody o najwyższej wiarygodności czyli przeglądy systematyczne.	Nadrzędnym kryterium wyboru jest jednak kraj pochodzenia danych (Polska). Jeśli te nie zostaną zidentyfikowane poszukiwane będą dane z innych krajów. W tym przypadku w pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych, jeśli nie zostaną zidentyfikowane to do analizy zostaną włączone pojedyncze badania/publikacje.
<b>Odsetek pacjentów, u których odnotowano odpowiedź po zastosowaniu radioterapii</b>		
Populacja	Pacjenci z akromegalią.	-
Kraj	Brak restrykcji.	-
Punkty końcowe	Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano sukces terapeutyczny.	-
Metodologia badania	Preferowane dowody o najwyższej wiarygodności czyli przeglądy systematyczne.	W tym przypadku w pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych, jeśli nie zostaną zidentyfikowane to do analizy zostaną włączone pojedyncze badania/publikacje.

W tabeli poniżej zestawiono dane wyszukane w przeglądzie literatury zgodnym z kryteriami selekcji podanymi powyżej.

Tabela 5 Dane populacyjne oraz dane dotyczące skuteczności technologii medycznych stosowanych u pacjentów z akromegalią

Parametr	Kraj	Rodzaj badania	Odsetek (n/N)	Źródło	
Odsetek pacjentów z akromegalią, u których zastosowano operację	Polska	Badanie obserwacyjne, 1990-2004	88,5% (115/130)	Bolanowski 2006	
Odsetek pacjentów z odpowiedzią po operacji	Polska	Badanie obserwacyjne, 1990-2004	64,3% (74/115)	Bolanowski 2006	
	Polska	Badanie obserwacyjne 2001-2003, kontrola biochemiczna	79,6% (78/98)	Zieliński 2004	
	Polska	Badanie obserwacyjne, 2003-2010, kontrola biochemiczna	35,0% (14/40)	Fuss Chmielewska 2014	
	Polska	Badanie obserwacyjne, 1986-2009, kontrola biochemiczna	37,6% (32/85)	Krzentowska 2011	
				54,1%	Średnia
				58,6%	Średnia ważona liczebnością populacji
		Świat	Przegląd systematyczny, remisja chirurgiczna	54,8% (kryteria remisji 2010) 72,2% (kryteria remisji 2000)	Starnoni 2016
Odsetek pacjentów stosujących radioterapię	Polska 2003-2010	Badanie obserwacyjne	23% (9/40)	Fuss Chmielewska 2014	
	Polska 1990-2004	Badanie obserwacyjne	Ogółem: 8,5% (11/130)  (9 pts po niepowodzeniu operacji, 2 pts (1,54%) bez operacji)	Bolanowski 2006	
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na radioterapię	Świat	Przegląd systematyczny	Kontrola guza: 93-100% (5-10 follow up) Kontrola biochemiczna: 40-60% (5 letni follow up)	Gheorghiu 2016	
	Świat	Przegląd systematyczny	Kontrola biochemiczna: 52% (radioterapia), 36% (radiochirurgia) Follow up 12-240 msc	Abu Dabrh 2015	
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na SSA (IGF-1)	Świat	Przegląd systematyczny	Średni ważony odsetek: 49,87%	Colao 2016	

## Operacje

Wykonany przegląd doprowadził do zidentyfikowania polskiego badania *Bołanowski 2006* [10], w których dokonano oceny rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z akromegalią. Operację chirurgiczną przeprowadzono u zdecydowanej większości pacjentów 88,8%. Skuteczność zabiegu chirurgicznego uzależniona jest od inwazyjności i wielkości guzaka, przy czym jest wyższa u pacjentów z guzami nieinwazyjnymi oraz o mniejszych rozmiarach [19]. U pacjentów z mikrogruczolakiem skuteczność szacuje się na 61-91%, z makrogruczolakiem na 23-53% [28]. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 polskie badania, w których oceniano skuteczność operacji u pacjentów z akromegalią. Wyniki charakteryzuje pewna rozbieżność w zakresie sukcesu terapeutycznego u około 35-79,6% (średnia ważona liczebnością populacji: 58,6% pacjentów). Z tego względu dokonano dodatkowej walidacji poprzez identyfikację przeglądów systematycznych uwzględniających dane z innych krajów. Zidentyfikowano przegląd *Starnoni 2016* [46], którego celem była ocena skuteczności procedury chirurgicznej u pacjentów z akromegalią. Analiza statystyczna wykonana w oparciu o 13 badań wykazała, prawdopodobieństwo wystąpienia remisji u 54,8 % (kryteria remisji 2010), co stanowi zbliżony odsetek z kalkulacjami w oparciu wyłącznie o polskie badania (58,6%).

Odpowiedź na leczenie analogami somatostatyny.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano przegląd systematyczny *Colao 2016* [17], do którego włączono 33 badania oceniające skuteczność analogów somatostatyny u pacjentów z akromegalią.

Mając na uwadze rozbieżności będące z dużym prawdopodobieństwem konsekwencją heterogeniczności klinicznej oraz metodologicznej (przedział 23-84%) w zakresie raportowanych w badaniach klinicznych odpowiedzi w związku ze stosowaną terapią SSA, w ramach przeprowadzanego badania ankietowego z polskimi ekspertami z doświadczeniem praktycznym w zakresie leczenia pacjentów z akromegalią, zebrano dane dotyczące odsetka pacjentów kwalifikujących się do terapii pegwisomantem. Z trzech ekspertów uczestniczących w badaniu dwóch udzieliło odpowiedzi (szczegółowe odpowiedzi dołączone zostały do referencji [33]). Wg ekspertów [REDACTED] [REDACTED] przyjmujących analogi somatostatyny kwalifikować się będzie do włączenia do programu lekowego z udziałem pegwisomantu. Mając na uwadze, iż celem analizy jest jak najbardziej precyzyjne oszacowanie populacji docelowej, spójne odpowiedzi ekspertów uzasadniają oparcie dalszych kalkulacji na ich oszacowaniach.

## Radioterapia

Według danych NFZ w 2015 roku radioterapię (zastosowaną łącznie z zabiegiem chirurgicznym) wykonano u 1% pacjentów. Według polskich badań obserwacyjnych radioterapię (łącznie lub nie z operacją) stosowano od 8,5-23% pacjentów. W publikacji *Bolanowski 2006* radioterapię zastosowano u 2 pacjentów (1,54%), bez uprzedniej procedury chirurgicznej.

Zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne *Gheorghiu 2016* [20] oraz *Abu Dabrh 2015* [1], których celem była ocena skuteczności radioterapii. Biochemiczną kontrolę osiągnięto, u około 50% pacjentów, przy czym odpowiedź taką obserwowano w długim *follow up*. W przeglądzie *Gheorghiu 2016* podano dane dotyczące czasu do wystąpienia remisji. Średni czas (dane dla 18 badań) wyniósł 43 miesiące. Z tego też powodu np. zgodnie z ChPL *Sandostatin LAR* podaje się u pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii. A zatem prawidłowym postępowaniem w kalkulacjach będzie w tym przypadku założenie braku odpowiedzi u pacjentów przyjmujących radioterapię (wszyscy pacjenci, u których zastosowano radioterapię otrzymują analogi somatostatyny).

Tabela poniżej zawiera zestawienie danych epidemiologicznych i o skuteczności poszczególnych linii leczenia wykorzystanych w kalkulacji populacji osób dorosłych z akromegalią kwalifikujących się do leczenia pegwisomantem.

Tabela 6 Akromegalia – dane epidemiologiczne wraz z danymi o skuteczności I i II linii leczenia

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Źródło
Chorobowość na akromegalię	0,000082	-	-	<i>Levrentaki 2017</i> [29]
Odsetek pacjentów z akromegalią, u których zastosowano operację	88,5%	-	-	<i>Bolanowski 2006</i> [10]
Odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi po operacji	41,4% (=1-58,6%)	20,4% (=1-79,6%)	65,0% (=1-35,0%)	średnia ważona liczebnością populacji z badań: <i>Krzentowska-Korek 2011</i> [28], <i>Fuss-Chmielewska 2014</i> [19], <i>Bolanowski 2006</i> [10], <i>Zieliński 2004</i> [59]
Odsetek pacjentów z akromegalią, u których zastosowano wyłącznie radioterapię	1,5%	-	-	<i>Bolanowski 2006</i> [10]
Odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi na radioterapię	100%	-	-	Założenie na podstawie długiego okresu oczekiwania na odpowiedź na radioterapię oraz faktu, że w czasie radioterapii wszyscy pacjenci stosują SSA; argumentacja



Parametr	Wartość podstawowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Źródło
				popierająca to założenie znajduje się powyżej
Odsetek pacjentów przyjmujących SSA, którzy kwalifikować się będą do leczenia pegwisomantem	■	-	-	opinia dwóch ekspertów [33]

## 7.2. Liczebność populacji docelowej

Podsumowanie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych:

- Aktualnie w Polsce brak jest kompleksowych (dużych, prospektywnych, ogólnopopulacyjnych) badań epidemiologicznych w zakresie identyfikacji danych dotyczących określenia współczynników chorobowości oraz zapadalności, a tym samym liczba chorych z akromegalią jest bardzo trudna do oszacowania.
- Jedynym oraz najbardziej wiarygodnym źródłem polskich danych dotyczących częstości występowania akromegalii (chorobowości) są wartości oszacowane na podstawie próby danych z NFZ zawartych w badaniu Śliwczyński 2016 [48]. Dane te wskazują na liczbę pacjentów w 2015 r. z akromegalią w Polsce wynoszącą 2 390 osób [48].
- Obecnie w kraju nie ma również prowadzonego rejestru chorych na akromegalię.
- Zidentyfikowano zagraniczne dane dotyczące chorobowości akromegalii.
- Zagraniczne dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania akromegalii są mocno zróżnicowane.

Duże zróżnicowanie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych oraz wynikające z tego ograniczenia (wskazane powyżej) były powodem, dla którego autorzy analizy zdecydowali się przedstawić możliwe sposoby (warianty) kalkulacji populacji docelowej w zależności od wykorzystanych danych wyjściowych.

- W pierwszej kolejności określono wyjściowe dane dotyczące chorobowości na akromegalię w Polsce.
- Następnie zaprezentowano dane dotyczące skuteczności leczenia poszczególnych linii leczenia poprzedzających stosowanie pegwisomantu – w ten sposób skalkulowano liczebność populacji docelowej opartej na danych epidemiologicznych oraz danych o skuteczności wcześniejszego leczenia.
- Dodatkowo przeprowadzono kalkulację populacji docelowej wychodząc od danych NFZ o liczbie pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach w latach 2013–2017 zaprezentowanych w AWA dla pasyreotydu (AOTM OT.4351.28.2017 [3]).

W kolejnym etapie oceniono przedstawione powyżej dane oraz dokonano wyboru sposobu kalkulacji populacji docelowej wykorzystane w analizie podstawowej wpływu na budżet. Skrajne oszacowania natomiast zostały wykorzystane w analizie scenariuszy skrajnych: scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Szczegóły kalkulacji wszystkich wariantów zostały przedstawione w kalkulatorze dołączonych do analizy (plik *NUEVO\_BIA\_Somavert.xlsm*, arkusz „Populacja”).

Aktualne polskie dane demograficzne dotyczące wielkości populacji ogólnej, prognozowanej w przyjętym horyzoncie czasowym zaczerpnięto z materiałów Głównego Urzędu Statystycznego [22].

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację prognozowanej liczby osób w Polsce (populacja ogółem) z akromegalią w 2018 r. potencjalnie kwalifikujących się do programu lekowego leczenia pegwisomantem. Do wyliczeń wykorzystano odsetki epidemiologiczne i dane o skuteczności leczenia poszczególnych etapów leczenia zestawione w Tabela 6.

Tabela 7 Kalkulacja populacji docelowej - wariant 1

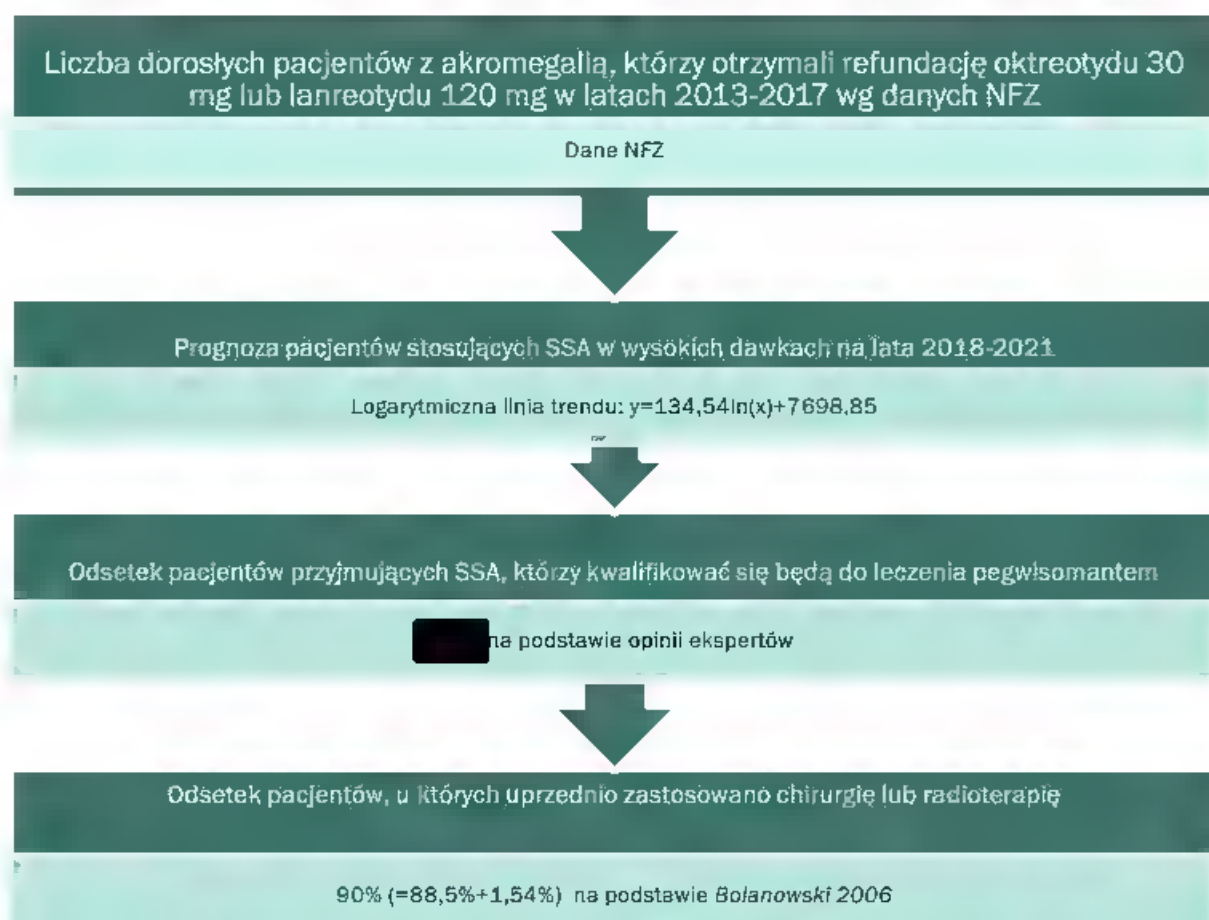
Parametr	2018 rok	Źródła danych
Liczba osób w Polsce powyżej 18 roku życia	31 490 346	GUS [22]
Chorobowość na akromegalię w Polsce	Współczynnik chorobowości: 0,0082%; (średnia chorobowość z badań włączonych do przeglądu badań epidemiologicznych):	[29]
Liczba osób z akromegalią w Polsce	2 585	Kalkulacja <sup>^</sup>
Odsetek pacjentów poddawanych chirurgii	88,5%	[9]
Liczba pacjentów z akromegalią poddawanych leczeniu chirurgicznemu w Polsce	2 287	Kalkulacja <sup>^</sup>
Odsetek nieskutecznych zabiegów operacyjnych	41,4% (zakres: 20,4%; 60,0%)	[28, 19, 10, 59]
Liczba chorych po zabiegu z aktywną chorobą	średnia	947
	min	467
	max	1 486
Odsetek pacjentów z akromegalią poddawanych tylko radioterapii, (u których operacja jest przeciwwskazana)	1,54%	[10]
Liczba chorych poddawanych radioterapii (bez uprzedniej chirurgii)	40	Kalkulacja <sup>^</sup>
Odsetek nieskutecznych zabiegów radioterapii	100%	Założenie; argumentacja rozdział 7.1
Liczba chorych po radioterapii z niekontrolowaną chorobą	40	Kalkulacja <sup>^</sup>
Liczba chorych stosujących SSA w Polsce	średnia	987
	min	506
	max	1 526
Odsetek pacjentów przyjmujących SSA, którzy kwalifikować się będą do leczenia pegwisomantem	■	opinia ekspertów [33]

Parametr		2018 rok	Źródła danych
Liczba chorych po zabiegu i (lub) radioterapii oraz leczeniu SSA z brakiem normalizacji IGF-1	średnia	247	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	137	
	max	391	

<sup>^</sup> szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO\_BIA\_Somavert.xlsm*, arkusz „Populacja”)

## Wariant 2

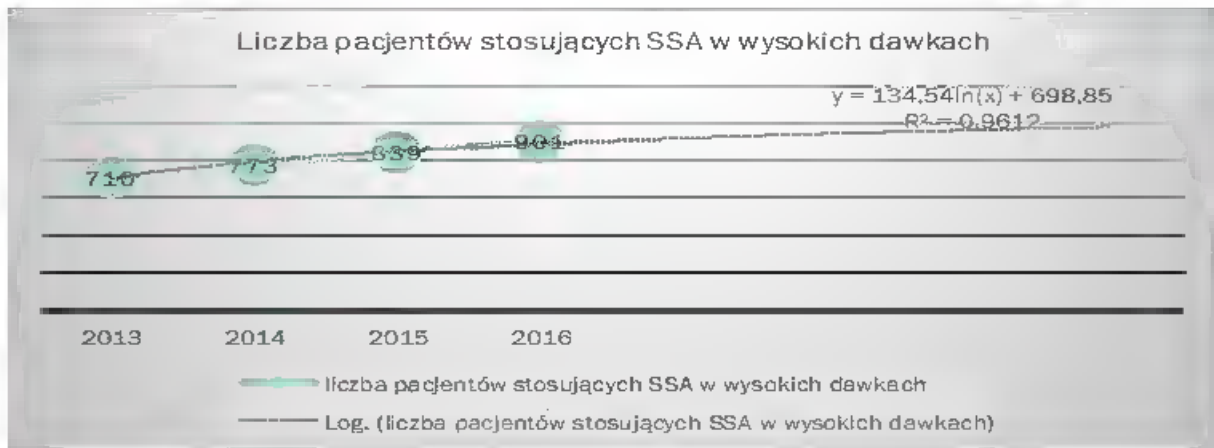
Schemat przedstawiony poniżej przedstawia szczegółową strukturę populacji docelowej dla wariantu 2.



Oszacowania populacji docelowej w przypadku wariantu 2 dokonano w następujący sposób:

- Kalkulacja populacji polskiej stosująca wysokie dawki SSA na podstawie danych NFZ w latach 2013-2017 [3] i prognozy na dalsze lata horyzontu czasowego analizy;





Wykres 1 Liczba pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach wraz z linią trendu na kolejne lata

- Kalkulacja nieskuteczności leczenia SSA u chorych, którzy kwalifikować się będą do leczenia pegwisomantem na poziomie [ ] na podstawie opinii ekspertów [33].
- Zastosowano następnie odsetek pacjentów, którzy mieli uprzednio chirurgię lub radioterapię wynoszącą 90% (=88,5%+1,54%). Uwzględniony odsetek jest tożsamy z odsetkami przedstawionymi w wariancie 1.

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację prognozowanej liczby pacjentów kwalifikującą się do proponowanego programu lekowego [40].

Tabela 8 Kalkulacja populacji docelowej - wariant 2

Parametr	2018	2019	2020	2021	Źródła danych
Prognozowana liczba pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach w Polsce	940	961	979	994	NFZ [3], prognoza na podstawie trendu logarymicznego
Odsetek pacjentów przyjmujących SSA, którzy kwalifikować się będą do leczenia pegwisomantem					opinia ekspertów [33]
Liczba pacjentów, u których kontrola SSA była niewystarczająca	235	240	245	249	Kalkulacja <sup>^</sup>
Odsetek pacjentów poddawanych uprzednio chirurgii lub radioterapii		90% (=88,5%+1,54%)			[10]
Liczba chorych po zabiegu i (lub) radioterapii oraz leczeniu SSA z brakiem kontroli	211	216	220	224	Kalkulacja <sup>^</sup>

<sup>^</sup> szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik NUEVO\_BIA\_Somavert.xlsm, arkusz „Populacja”)

### Wybór danych do kalkulacji populacji docelowej

Przedstawione w powyższych wariantach dane zostały ocenione oraz dokonano wyboru sposobu kalkulacji populacji docelowej wykorzystanej w analizie podstawowej na podstawie następujących kryteriów:

- aktualność,
- spójność (porównywano poszczególne źródła danych między sobą),
- wiarygodność zewnętrzna (polskie dane).

Dane NFZ są najbardziej wiarygodnym oraz aktualnym źródłem polskich danych dotyczących częstości stosowania SSA w wysokich dawkach w leczeniu akromegalii. Co najważniejsze, dane NFZ przedstawiają realne liczby pacjentów faktycznie leczonych, co pozwala w wiarygodny sposób oszacować rzeczywiste nakłady płatnika publicznego ponoszone na realizację proponowanego programu lekowego [40].

Za wariant podstawowy przyjęto oszacowanie z wariantu 2 (na podstawie danych NFZ). Warto podkreślić, że wariant ten jest spójny z oszacowaniami wartości podstawowych w wariantcie 1 opartym na danych epidemiologicznych. W scenariuszu minimalnym uwzględniono minimalną wartość oszacowań wariantu 1 (wariant minimalny), a w scenariuszu maksymalnym uwzględniono maksymalne wartości oszacowane w wariantcie 1 (wariant maksymalny).

Tabela 9 Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego [40]

Rok	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
1 rok (2019)	216	137	391
2 rok (2020)	220	137	390
3 rok (2021)	224	136	389

Ponadto przeprowadzona została konfrontacja otrzymanych oszacowań liczebności populacji docelowej z opinią ekspertów medycznych wg. których liczba około 200 pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego jest realną wartością.

### 7.3. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Somavert® jest wskazany w [16]:

1. 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.

Populacja, u której wnioskowana technologia może zostać zastosowana, jest tożsama z populacją, której dotyczy wniosek refundacyjny. Zatem zestawienie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana znajduje się w Tabeli 9.

#### 7.4. Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji

Populacja docelowa wskazana we wniosku

Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym obejmuje populację docelową zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego dołączonego do wniosku o objęcie refundacją [40] tj. dorosłych z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii.

Tabela 10 Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego [40]

Rok	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
1 rok (2019)	216	137	391
2 rok (2020)	220	137	390
3 rok (2021)	224	136	389

Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana



Na podstawie informacji od Zleceniodawcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.) aktualnie  pacjentów stosuje produkt Somavert®.

Tabela 11 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Stan aktualny
Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	

Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją skalkulowano w oparciu o prognozowane udziały w rynku w scenariuszu „nowym”. Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO\_BIA\_Somavert.xlsm*, arkusz „Populacja\_docelowa”). Opis założeń na podstawie, których dokonano oszacowań zamieszczono w rozdziale 7.5.

Tabela 12 Liczebność populacji docelowej, której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Parametr	1 rok	2 rok	3 rok
Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	216	220	224

## 7.5. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej

Pegwisomant jest lekiem nowej szansy dla pacjentów z brakiem kontroli choroby przy zastosowaniu dotychczasowych opcji terapeutycznych. W celu oszacowania udziałów w rynku technologii medycznych (SSA oraz pegwisomantu) stosowanych w populacji docelowej wykorzystano założenie, że po wprowadzeniu refundacji pegwisomantem wszyscy pacjenci, którzy obecnie nie odpowiadają na leczenie SSA w zakresie kontroli IGF-1 a z braku alternatywnego leczenia kontynuujący nieskuteczną terapię będą kandydatami do nowego programu lekowego.

Założono, że kształt analizowanego rynku będzie względnie stabilny. Należy zwrócić uwagę na pozytywną opinię Prezesa AOTMiT dotyczącą kolejnego analogu somatostatyny – pasyreotydu (*Signifor*<sup>®</sup>). Rekomendacją nr 58/2017 z dnia 5 października 2017 Prezes AOTMiT rekomenduje objęcie produktu leczniczego zawierający pasyreotydu, w ramach programu lekowego: leczenie akromegalii pasyreotydem. [115] 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. Ponadto wprowadzenie refundacji kolejnego SSA ewentualnie zmniejszyłoby liczebność populacji docelowej, gdyż uwzględni ona pacjentów po niepowodzeniu SSA (w zakresie kontroli IGF-1) lub też spowoduje podział rynku po niepowodzeniu SSA między pasyreotydu a pegwisomant.

Z uwagi na powyższe założono konserwatywnie, że udziały poszczególnych technologii medycznych (SSA oraz pegwisomant) w kolejnych latach pozostaną na takim samym poziomie.

### Scenariusz „istniejący”

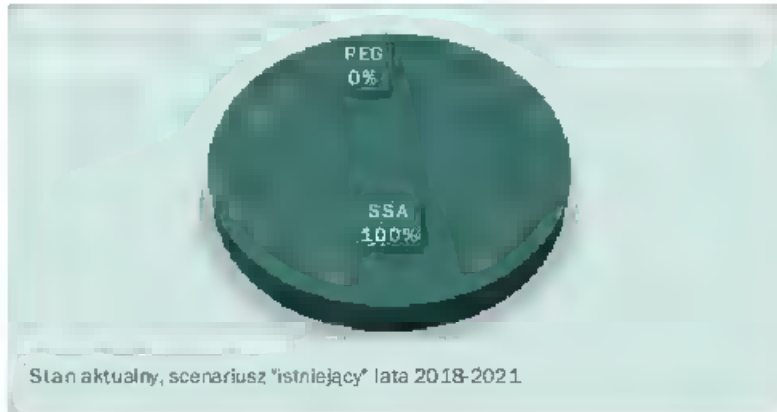
W scenariuszu „istniejącym” założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą stosować monoterapię analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu. Udział w leczeniu SSA za pomocą lanreotydu lub oktreotydu określono w oparciu o najnowsze dane sprzedażowe (zużycie SSA w jednostkach opakowań za okres 01-10.2017 r.; szczegóły plik *NUEVO\_BIA\_Somavert.xlsm*, arkusz „Koszty”).

Tabela 13 Udział terapii stosowanych w leczeniu akromegalii – stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Parametr	Stan aktualny (rok 2018)	Scenariusz „istniejący”		
		1 rok	2 rok	3 rok
SSA	100%	100%	100%	100%
Oktreotydu	33,58%	33,58%	33,58%	33,58%
Lanreotydu	66,42%	66,42%	66,42%	66,42%



Graficzne przedstawienie udziałów uwzględnionych schematów leczenia w populacji docelowej pacjentów z akromegalią przedstawiono poniżej (wyników nie prezentowano w podziale na lata 2018-2021, z uwagi na takie same udziały w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego).



Wykres 2 Udziały w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w leczeniu akromegalii – stan aktualny, scenariusz „istniejący” (lata 2018-2021)

W scenariuszu „istniejącym” uwzględniono tylko tych chorych, którzy w przypadku zaistnienia scenariusza „nowego”, znajdowaliby się w programie lekowym. Nie uwzględniono pozostałych chorych, którzy w obu scenariuszach otrzymują leczenie standardowe – w scenariuszu „nowym” będą to chorzy z populacji docelowej, którzy jeszcze nie rozpoczęli leczenia pegwisomantem.

#### Scenariusz „nowy”

Analiza kliniczna wskazuje, że 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 AOTMiT z 2011 [115]) 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 [114], jako rekomendowana opcja terapeutyczna w leczeniu akromegalii. Podsumowując, biorąc pod uwagę korzyści terapeutyczne, lekarze będą chcieli kierować swoich pacjentów na terapię pegwisomantem w ramach proponowanego programu lekowego. Tak, więc w scenariuszu nowym założono, że wszyscy pacjenci (100%) kwalifikujący się do programu lekowego zaczną korzystać z nowej terapii.

Tabela 14 Udział terapii stosowanych w leczeniu akromegalii – scenariusz „nowy”

Parametr	Scenariusz „nowy”		
	1 rok	2 rok	3 rok
Pegwisomant	100%	100%	100%
SSA	0%	0%	0%
Łącznie	100%	100%	100%

Graficzne przedstawienie udziałów uwzględnionych schematów leczenia w populacji docelowej pacjentów z akromegalią przedstawiono poniżej (wyników nie prezentowano w podziale na lata 2019-2021, z uwagi na takie same udziały w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego).

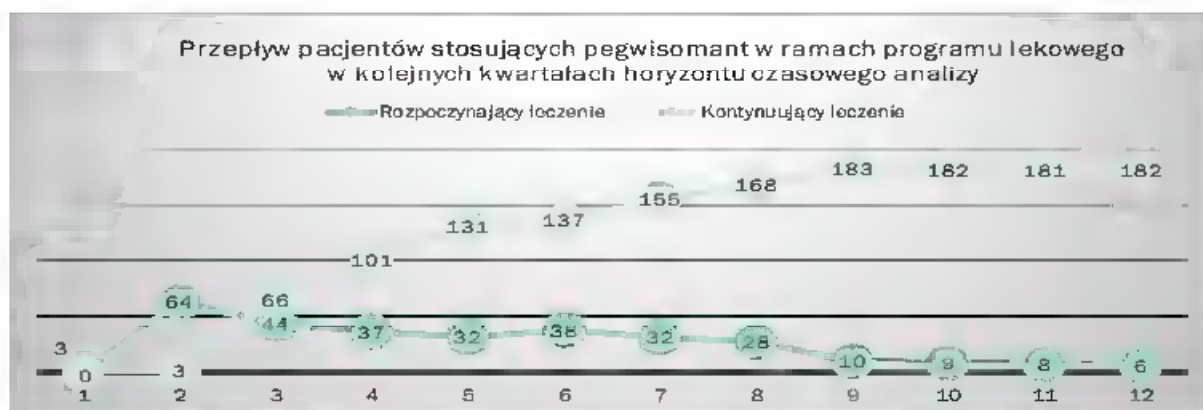


Wykres 3 Udziały w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w leczeniu akromegalii –scenariusz „nowy” (lata 2019-2021)

W celu określenia populacji, w której będzie stosowana oceniana technologia w przypadku objęcia jej refundacją wzięto pod uwagę stopień wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym. Chorzy z akromegalią spełniający kryteria włączenia do programu lekowego przechodzą wcześniej kilka etapów leczenia i już obecnie funkcjonują w systemie opieki zdrowotnej, dlatego też bardzo szybko mogliby zostać do tego programu zakwalifikowani. Biorąc jednak pod uwagę formalności związane z wdrożeniem nowego programu lekowego należy się spodziewać, że w pierwszym kwartale rozpoczęcia finansowania PŁ liczba pacjentów, którzy zostaną objęci nowym PŁ będzie niewielka. Z tego względu założono, że w I kwartale objętych leczeniem będzie [REDAKTOWANE], którzy wg informacji od Zleceniodawcy (firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.), aktualnie stosują pegwisomant. Natomiast w następnych kwartałach chorzy szybko będą włączani do programu lekowego (w ciągu pierwszego roku), a trend ten będzie hamował i w ciągu dwóch pierwszych lat osiągnięte zostanie wysycenie populacji docelowej.

Ponadto w analizie uwzględniono populację o charakterze otwartym (zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2]). Oznacza to, że poszczególni chorzy są włączani do populacji albo wyłączani, zależnie od tego, czy aktualnie spełniają zdefiniowane kryteria włączenia. Przy tych założeniach oszacowano liczby pacjentów z akromegalią rozpoczynających leczenie oraz kontynuujących w kolejnych kwartalnych okresach funkcjonowania tego programu, z uwzględnieniem ich wypadania w pierwszym roku z powodu braku odpowiedzi na leczenie lub z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz przede wszystkim śmiertelności w tej populacji. Wszystkie założenia prawdopodobieństwa zdarzeń: odpowiedzi na leczenie (62%), przerwania terapii (13%) oraz zgon założono na tym samym poziomie jak miało to miejsce w analizie ekonomicznej (szczegóły Analiza ekonomiczna rozdział 9.3.1.2.). Analogicznie jak w analizie ekonomicznej oraz w zgodzie z zapisami projektu programu lekowego [40] dla kohorty pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie terapia ta jest jeszcze kontynuowana przez rok i po tym czasie pacjent zostaje wykluczony z programu lekowego (przy utrzymującym się braku odpowiedzi na leczenie) lub kontynuuje terapię w ramach programu, gdy ta odpowiedź na leczenie po roku terapii wystąpi. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie pegwisomantem lub w przypadku przerwania terapii pegwisomantem z przyczyn ogólnych, pacjenci powracają do leczenia standardowego za pomocą SSA. Śmiertelność została uwzględniona na takim samym poziomie jak w analizie ekonomicznej, tj. wychodząc od śmiertelności ogólnej w populacji polskiej z uwzględnieniem średniego wieku chorych 52 lata, rozkładu kobiet i mężczyzn 52% vs 48%, założeniem SMR na poziomie 2,0 dla populacji z nieunormowanym IGF-1 oraz 1,0 z normalizacją IGF-1. Szczegóły szacowania śmiertelności w populacji docelowej znajdują się w analizie ekonomicznej rozdział 9.3.1.2.

Podsumowując powyższe przeptyw pacjentów w czasie trwania programu w wariancie podstawowym analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

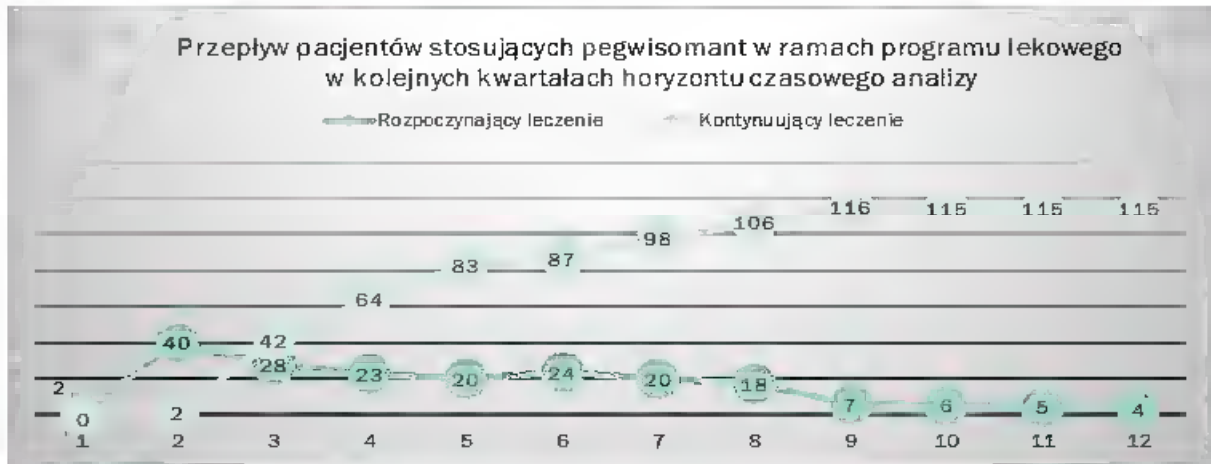


Wykres 4 Przeptyw pacjentów w programie lekowym – wariant podstawowy



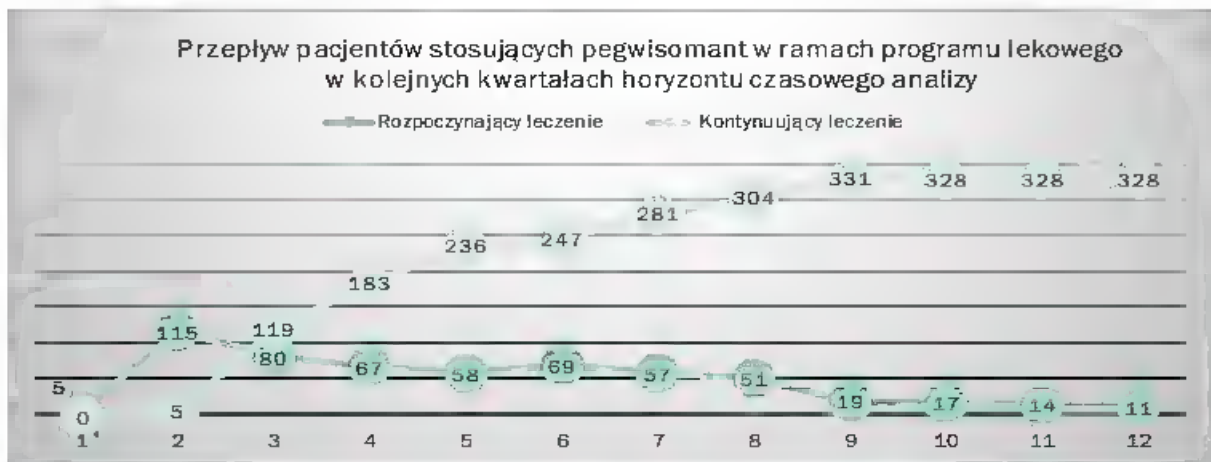
Po trzech latach trwania programu lekowego objętych leczeniem pegwisomantem będzie 188 pacjentów z akromegalią – 182 kontynuujących leczenie oraz 6, którzy rozpoczęli leczenie w ostatnim kwartale. Powyższe dane uwzględniają już śmiertelność oraz wycofania pacjentów z programu lekowego.

Podobnie kształtuje się przepływ chorych w programie lekowym, przy założeniach scenariusza minimalnego i maksymalnego.



Wykres 5 Przepływ pacjentów w programie lekowym – wariant minimalny

Po trzech latach trwania programu lekowego objętych leczeniem pegwisomantem w scenariuszu minimalnym będzie 119 pacjentów z akromegalią – 115 kontynuujących leczenie oraz 4, którzy rozpoczęli leczenie w ostatnim kwartale.



Wykres 6 Przepływ pacjentów w programie lekowym - wariant maksymalny

Po trzech latach trwania programu lekowego objętych leczeniem pegwisomantem będzie 339 pacjentów z akromegalią – 328 kontynuujących leczenie oraz 11, którzy rozpoczęli leczenie w ostatnim kwartale.

## 7.6. Koszty i zużyte zasoby

### ➤ 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, czyli kontynuacja nieskutecznego leczenia analogami somatostatyny).

Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycznych 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 [12, 21, 31, 43, 44]. Schorzenia te z kolei bezpośrednio wymagają dodatkowych interwencji medycznych lub zwiększają ryzyko wystąpienia dalszych powikłań. W analizie ekonomicznej Connock 2007 [18] 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 15 Wycena punktowa NFZ

Parametr	Wycena punktowa (pkt)	Źródła danych
Wycena świadczeń	1 pkt = 1 PLN	[55, 56]

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

Ponieważ w przypadku programów lekowych należy uwzględniać tylko te koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii (tj. rzeczywiste zużycie leków przypadające na pojedynczego pacjenta, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2]) 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 wykorzystanych w analizie.

### 7.6.1. 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 [38]. 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 [37] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [50].

W sytuacji wprowadzenia refundacji pegwisomantu (Somavert®) 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 6.6), aktualnie brak jest programu lekowego dla pacjentów dorosłych z akromegalią).

Tabela 16 Kalkulacja ceny hurtowej leku Somavert®

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, 10 mg (30 fioł. z proszkiem + 30 fioł. z rozp.)	██████████	██████████	██████████	██████████	[firma Ziecająca, 37, 50]
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 (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 [23]), a koszt 1 mg leku oszacowano na ██████████.

██████████  
 ██████████  
 ██████████  
 ██████████  
 ██████████  
 ██████████  
 ██████████  
 ██████████  
 ██████████

Tabela 17 Kalkulacja ceny hurtowej leku Somavert® 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]*	Źródła danych
Somavert®, proszek i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań, 10 mg (30 fioł. z proszkiem + 30 fioł. z rozp.)	██████████	██████████	██████████	██████████	[firma Ziecająca, 37, 50]



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 mierzyć 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 wieku i uzyskać optymalną odpowiedź terapeutyczną. Maksymalna dawka wynosi 30 mg/dobę. [16]

Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek (mg) leku zamieszczono w rozdziale 7.6.4.

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

Tabela 18 Koszty jednostkowe pegwisomantu - zestawienie

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN/1 mg]*	Źródła danych
Koszt jednostkowy pegwisomantu [PLN/mg]	██████████	[37, 50]
Koszt jednostkowy pegwisomantu [PLN/mg] z uwzględnieniem RSS	██████████	

\*koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej; ██████████

### 7.6.2. 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.



### 7.6.2.1. Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonistą receptora hormonu wzrostu [16]. 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 2018r. [51]

Tabela 19 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	[51, 52]

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

### 7.6.2.2. 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. [16] 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 20 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	[51, 33]

\* koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

### 7.6.2.3. Koszty monitorowania w programie lekowym

Zgodnie z opisem projektu programu lekowego monitorowanie leczenia pegwisomantem obejmuje [40]:

- 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 (AIAT) 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 AIAT i AspAT, oraz u pacjentów leczonych uprzednio analogami somatostatyny;
- badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żywej 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 [40].

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 [53, 54]. Szczegółową charakterystykę wymienionych poniżej świadczeń zamieszczono w załączniku (załącznik 13.3, Tabela 47).

Tabela 21 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	[54]

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 22 Częstość wykonywania poszczególnych świadczeń w ramach monitorowania leczenia akromegalii pegwisomantem [40, 53]

Rodzaj badania	Miesiąc											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Stężenie IGF-1 w surowicy	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Rézonans 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 23 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	[53, 54]. 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 [56].

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

Aktualną praktyką w analizowanej populacji pacjentów jest kontynuacja terapii (nieskutecznymi) analogami somatostatyny (technologia o skuteczności placebo, 6.4).

#### 7.6.3.1. Koszty oktreotydu i lanreotydu

W Polsce w leczeniu akromegalii stosowane są obecnie dwa analogi somatostatyny – oktreotyd (*Sandostatin®*) i lanreotyd (*Somatuline®*) [9, 38, 39].

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 [9]). Analogiczne założenie dotyczące dawkowania oktreotydu przyjęli autorzy analizy dla pasyreotydu, która została zweryfikowana przez analityków AOTMIIT w 2017 r. [3] („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 AOTMIIT 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 [39].

Tabela 6 Charakterystyka refundowanych produktów zawierających okterotydu w dawce 30 mg i lanreotydu w dawce 120 mg [38]

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 fioł. + 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 Autogel</i> , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg; 1 amp.-strz. po 0,5 ml z automatycznym 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 [24] (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 [24] (szczegóły – załącznik 13.3, Tabela 48).

Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych dawek w ciągu roku zamieszczono w rozdziale 7.6.4.

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 24 Koszty jednostkowe technologii o skuteczności placebo

Produkt	Dawka jednostkowa	Udział leku (na podst. DGL za okres 01-09.2017) [24], szczegóły - załącznik 13.3, Tabela 48	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

### 7.6.3.2. 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* [39], 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 [53, 54].

Tabela 25 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*	4,77	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	65,00	310,05	[39, 53, 54],
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

\*biorąc pod uwagę definicję przypisanego świadczenia (Tabela 47) 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 [115] (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).

#### 7.6.4. Zużycie zasobów

Liczba zużytych mg pegwisomantu w ciągu roku

Przeżycie jednego roku przez chorego z akromegalią oznacza stosowanie całorocznej terapii. W BIA okres roczny podzielony jest na kwartały i dokonywana jest ocena przeżycia. Po rocznym 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® rozpuszczonego w 1 ml rozpuszczalnika należy podawać raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Dawki należy dostosowywać na podstawie zmierzonego stężenia IGF-1 w surowicy. [16]

W dwóch badaniach początkowa dawka nasycająca (80 mg) była podawana w pierwszym dniu [49, 58]. W badaniu RCT *Trainer 2000* [49] 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 [34] pod kątem średniego dziennego dawkowania, które uwzględniałoby dostosowanie dawki w zależności od uzyskania poziomu kontroli choroby (zgodnie z dawkowaniem z ChPL oraz opisem programu lekowego). Biorąc pod uwagę jednostkę czasową naliczania kosztów w BIA (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 zależne od poziomu kontroli choroby dla 12 miesięcy obserwacji.

Tabela 26 Średnie dzienne dawkowanie pegwisomantu w badaniach klinicznych dla 12 miesięcy obserwacji

Badanie	Długość obserwacji	Liczba chorych	Średnia dawka mg/d
ACROSTUDY ( <i>Strasburger 2018</i> ) [47]	12 miesięcy	366*	15,6 mg/d*
		230**	16,9 mg/d** średnio 15,8 mg/d
GPOS ( <i>Berg 2010</i> ) [7]	12 miesięcy	133	16,8 mg/d
<i>Buhk 2010</i> [11]	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* [47] 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 analizy. 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 [7, 11, 47])).

Uwzględniając koszt jednostkowy pegwisomantu oraz średnie zużycie leku obliczono średni roczny koszt terapii. 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. W analizie wrażliwości testowano również brak uwzględnienia dawki nasycającej.

Tabela 27 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 w zależności od poziomu odpowiedzi na leczenie mieści się w granicach [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]

**Liczba zużytych dawek technologii o skuteczności placebo**

W rozdziale 7.6.3.1 skalkulowano średni koszt dawki technologii o skuteczności placebo (w analizowanej populacji docelowej taką technologią jest kontynuacja terapii (nieskutecznymi) analogami somatostatyny tj. oktreatydu i lanreotydu). W analizie uwzględniono dawkowania tych leków, odpowiednio 120 mg i 30 mg, co 4 tygodnie zgodnie z dawkowaniem z ChPL uwzględnionych produktów [14, 15], badaniem *Lanro-Study* [39] oraz założeniami z analizy dla leku pasyreotyd pozytywnie zweryfikowanych przez AOTMIT [3].

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 29 Roczne koszty technologii o skuteczności placebo

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







## 8. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego

### 8.1. Liczba pacjentów w porównywanych scenariuszach

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem pegwisomantu oraz SSA u dorosłych 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 posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów w zależności od przebiegu terapii w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szacowaną liczbę pacjentów dla stanu aktualnego (rok 2018), scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, przedstawiono poniżej. Uwzględniono kwartalny przepływ pacjentów ze względu na odpowiedź na leczenie, rezygnację z leczenia, śmiertelność oraz stopień wdrażania terapii w horyzoncie czasowym analizy. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 7 oraz kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO\_BIA\_Somavert.xlsx*).

Tabela 31. Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych kwartałach rozważanego horyzontu czasowego

Kwartał	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie
Rozkład populacji odpowiadającej na leczenie pegwisomantem				
1	0	0	2	0
2	0	0	40	2
3	0	0	27	41
4	0	0	20	63
5	0	0	20	79
6	0	0	16	96
7	0	0	13	109
8	0	0	12	120
9	0	0	3	129
10	0	0	3	130
11	0	0	2	131
12	0	0	1	132
Rozkład populacji nieodpowiadającej na leczenie pegwisomantem				
1	0	0	1	0
2	0	0	24	1
3	0	0	17	25

Kwartał	Scenariusz „Istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie
4	0	0	17	39
5	0	0	11	52
6	0	0	9	40
7	0	0	9	33
8	0	0	7	27
9	0	0	2	23
10	0	0	2	16
11	0	0	1	10
12	0	0	1	4
<b>Rozkład populacji kontynuujących leczenie pegwisomantem, u których odpowiedź na leczenie wystąpiła po roku terapii (z kohorty pacjentów uprzednio nieodpowiadających na leczenie)</b>				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	1	0
6	0	0	13	1
7	0	0	9	13
8	0	0	9	22
9	0	0	6	30
10	0	0	5	36
11	0	0	5	41
12	0	0	4	45
<b>Rozkład populacji kwalifikującej się do pegwisomantu, ale w przypadku przerwania leczenia z przyczyn ogólnych (po dwóch kwartałach leczenia) powracających do leczenia standardowego (SSA)</b>				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	8	0
5	0	0	6	8
6	0	0	5	14
7	0	0	4	19
8	0	0	3	22
9	0	0	3	25
10	0	0	2	28
11	0	0	1	30
12	0	0	1	30
<b>Rozkład populacji kwalifikującej się do pegwisomantu, ale w przypadku braku odpowiedzi po roku terapii powracających do leczenia standardowego (SSA) w scenariuszu „nowym”</b>				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0

Kwartał	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie
6	0	0	8	0
7	0	0	5	8
8	0	0	5	13
9	0	0	4	18
10	0	0	3	22
11	0	0	3	24
12	0	0	2	27
<b>Rozkład populacji kwalifikującej się do pegwisoriantu, ale w przypadku braku programu terapeutycznego (scenariusz „istniejący”) otrzymującej tylko leczenie standardowe (SSA)</b>				
1	3	0	0	0
2	64	3	0	0
3	44	66	0	0
4	32	109	0	0
5	26	140	0	0
6	21	164	0	0
7	19	183	0	0
8	17	199	0	0
9	2	214	0	0
10	3	214	0	0
11	3	214	0	0
12	3	213	0	0

## 8.2. Wydatki całkowite i inkrementalne

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (budżet pacjenta oraz NFZ). Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt całkowity leczenia docelowej populacji pacjentów w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w latach 2019-2021, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2019 r. Przedstawiono również aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (stan aktualny, rok 2018). Wyniki zostały wyrażone w wartościach bezwzględnych i procentowych. Wyniki przedstawiono bez i z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

---

### 8.2.1. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (pacjenta i NFZ) bez uwzględnienia RSS, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

Tabela 32 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględniania RSS

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Perspektywa NFZ											
Koszty pegwisonantu* [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty SSA [PLN]	16 893 760	6 426 787	15 350 263	17 266 520	178 516	1 618 876	2 397 114	-6 248 271	-13 731 387	-14 869 406	
Koszty kwalifikacji do programu lekowego[PLN]	0	0	0	0	50 134	33 688	4 953	50 134	33 688	4 953	
Koszty monitorowania w programie lekowym [PLN]	0	0	0	0	145 751	330 115	348 475	145 751	330 115	348 475	
Koszt monitorowania leczenia SSA [PLN]	148 535	56 506	134 964	151 812	1 570	14 234	21 076	-54 937	-120 730	-130 736	
Całkowite wydatki	17 042 294	6 483 293	15 485 227	17 418 332	■	■	■	■	■	■	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	-	■	■	■	■	■	■	
Perspektywa wspólna											
Koszty pegwisonantu* [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	



Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) / Inkrementalne [PLN]		
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok
Koszty SSA [PLN]	18 128 229	6 896 413	16 471 955	18 528 239	191 561	1 737 172	2 572 279	-6 704 852	-14 734 783	-15 955 960
Koszty kwalifikacji do programu lekowego[PLN]	0	0	0	0	50 134	33 688	4 953	50 134	33 688	4 953
Koszty monitorowania w programie lekowym [PLN]	0	0	0	0	145 751	330 115	348 475	145 751	330 115	348 475
Koszt monitorowania leczenia SSA [PLN]	148 535	56 506	134 964	151 812	1 570	14 234	21 076	-54 937	-120 730	-130 736
Całkowite wydatki	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052						
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	-						

\* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii





Wykres 8 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS

### 8.2.2. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (pacjenta oraz NFZ) z uwzględnieniem RSS (opis w rozdziale 7.8), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

Tabela 33 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS

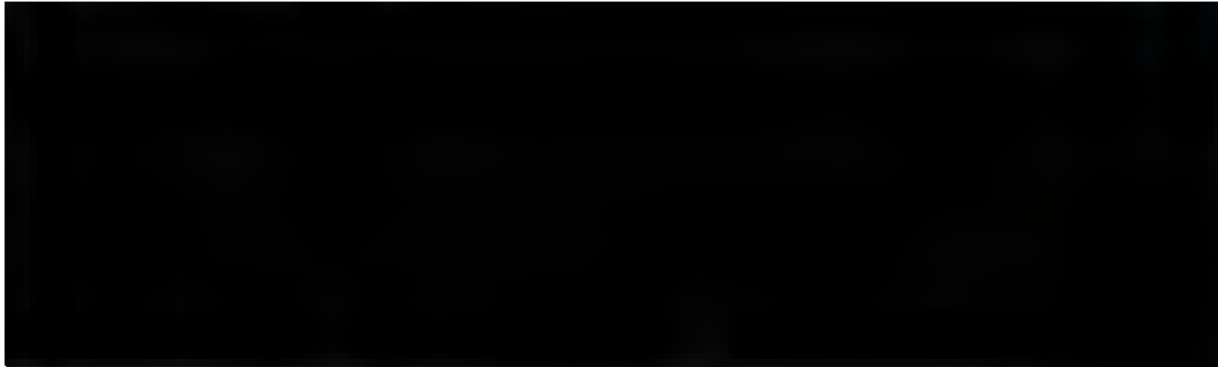
Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Perspektywa NFZ											
Koszty pegwisoniantu* [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty SSA [PLN]	16 893 760	6 426 787	15 350 263	17 266 520	178 516	1 618 876	2 397 114	-6 248 271	-13 731 387	-14 869 406	
Koszty kwalifikacji do programu lekowego[PLN]	0	0	0	0	50 134	33 688	4 953	50 134	33 688	4 953	
Koszty monitorowania w programie lekowym [PLN]	0	0	0	0	145 751	330 115	348 475	145 751	330 115	348 475	
Koszt monitorowania leczenia SSA [PLN]	148 535	56 506	134 964	151 812	1 570	14 234	21 076	-54 937	-120 730	-130 736	
Całkowite wydatki	17 042 294	6 483 293	15 485 227	17 418 332	■	■	■	■	■	■	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]					■	■	■	■	■	■	
Perspektywa wspólna											
Koszty pegwisoniantu* [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok
Koszty SSA [PLN]	18 128 229	6 896 413	16 471 955	18 528 239	191 561	1 737 172	2 572 279	-6 704 852	-14 734 783	-15 955 960
Koszty kwalifikacji do programu lekowego[PLN]	0	0	0	0	50 134	33 688	4 953	50 134	33 688	4 953
Koszty monitorowania w programie lekowym [PLN]	0	0	0	0	145 751	330 115	348 475	145 751	330 115	348 475
Koszt monitorowania leczenia SSA [PLN]	148 535	56 506	134 964	151 812	1 570	14 234	21 076	-54 937	-120 730	-130 736
Całkowite wydatki	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052						
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	-						

\* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii







Wykres 10 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS

### 8.3. Analiza scenariuszy skrajnych

Analizę przeprowadzono dodatkowo w przypadku realizacji scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego, tj. generujących największe (scenariusz maksymalny) bądź najmniejsze (scenariusz minimalny) wydatki z punktu widzenia płatnika publicznego zbudowanych w oparciu o liczebność populacji docelowej.

#### 8.3.1. Założenia

Jednym z głównych parametrów wpływających na wielkość wydatków NFZ jest populacja pacjentów, którzy będą kwalifikowani do proponowanego programu lekowego „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10 E22.0)”. Minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej wykorzystaną w analizie scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 7.2 (Tabela 9).

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem pegwisomantu oraz SSA u dorosłych 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 posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów w zależności od przebiegu terapii w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szacowaną liczbę pacjentów w scenariuszu maksymalnym i minimalnym dla stanu aktualnego (rok 2018), scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, przedstawiono w załączniku 13.5. Uwzględniono kwartalny przepływ pacjentów ze względu na odpowiedź na leczenie, rezygnację z leczenia, śmiertelność oraz stopień wdrażania terapii w horyzoncie czasowym analizy. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 7 oraz kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO\_BIA\_Somavert.xlsx*).

### 8.3.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków świadczeniodawcy (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta) bez uwzględnienia RSS, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza minimalnego i maksymalnego oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 34 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględnienia RSS – scenariusz minimalny

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Perspektywa NFZ											
Koszty pegwisomantu* [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty SSA [PLN]	10 943 896	4 068 771	9 718 185	10 931 360	113 018	1 024 903	1 517 603	-3 955 753	-8 693 282	-9 413 757	
Koszty kwalifikacji do programu lekowego[PLN]	0	0	0	0	31 740	21 328	3 136	31 740	21 328	3 136	
Koszty monitorowania w programie lekowym [PLN]	0	0	0	0	92 274	208 994	220 618	92 274	208 994	220 618	
Koszt monitorowania leczenia SSA [PLN]	96 222	35 774	85 445	96 112	994	9 011	13 343	-34 780	-76 434	-82 769	
Całkowite wydatki	11 040 118	4 104 545	9 803 631	11 027 471	■	■	■	■	■	■	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]					■	■	■	■	■	■	
Perspektywa wspólna											
Koszty pegwisomantu* [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok
Koszty SSA [PLN]	11 743 601	4 366 089	10 428 324	11 730 149	121 276	1 099 796	1 628 499	-4 244 813	-9 328 528	-10 101 650
Koszty kwalifikacji do programu lekowego[PLN]	0	0	0	0	31 740	21 328	3 136	31 740	21 328	3 136
Koszty monitorowania w programie lekowym [PLN]	0	0	0	0	92 274	208 994	220 618	92 274	208 994	220 618
Koszt monitorowania leczenia SSA [PLN]	96 222	35 774	85 445	96 112	994	9 011	13 343	-34 780	-76 434	-82 769
Całkowite wydatki	11 839 823	4 401 863	10 513 769	11 826 261						
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	-						

\* Składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii



Tabela 35 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględnienia RSS – scenariusz maksymalny

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Perspektywa NFZ											
Koszty pegwisomantu* [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty SSA [PLN]	31 234 038	11 612 332	27 735 843	31 198 260	322 555	2 925 089	4 331 260	-11 289 778	-24 810 754	-26 867 000	
Koszty kwalifikacji do programu lekowego[PLN]	0	0	0	0	90 586	60 870	8 949	90 586	60 870	8 949	
Koszty monitorowania w programie lekowym [PLN]	0	0	0	0	263 352	596 472	629 646	263 352	596 472	629 646	
Koszt monitorowania leczenia SSA [PLN]	274 619	102 099	243 862	274 304	2 836	25 718	38 082	-99 263	-218 143	-236 223	
Całkowite wydatki	31 508 657	11 714 432	27 979 705	31 472 565	■	■	■	■	■	■	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	-	■	■	■	-	-	-	
Perspektywa wspólna											
Koszty pegwisomantu* [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok
Koszty SSA [PLN]	33 516 408	12 460 883	29 762 589	33 478 016	346 125	3 138 835	4 647 759	-12 114 758	-26 623 754	-28 830 257
Koszty kwalifikacji do programu lekowego[PLN]	0	0	0	0	90 586	60 870	8 949	90 586	60 870	8 949
Koszty monitorowania w programie lekowym [PLN]	0	0	0	0	263 352	596 472	629 646	263 352	596 472	629 646
Koszt monitorowania leczenia SSA [PLN]	274 619	102 099	243 862	274 304	2 836	25 718	38 082	-99 263	-218 143	-236 223
Całkowite wydatki	33 791 027	12 562 982	30 006 451	33 752 321						
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]										

\* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

#### Scenariusz minimalny

W scenariuszu minimalnym z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS w latach 2019-2021 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

W scenariuszu minimalnym z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS w latach 2019-2021 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

#### Scenariusz maksymalny

W scenariuszu maksymalnym z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS w latach 2019-2021 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

W scenariuszu maksymalnym z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS w latach 2019-2021 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

### 8.3.3. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków świadczeniodawcy (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta) z uwzględnieniem RSS, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza minimalnego i maksymalnego oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 36 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS – scenariusz minimalny

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Perspektywa NFZ											
Koszty pegwisomantu* [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty SSA [PLN]	10 943 896	4 068 771	9 718 185	10 931 360	113 018	1 024 903	1 517 603	-3 955 753	-8 693 282	-9 413 757	
Koszty kwalifikacji do programu lekowego[PLN]	0	0	0	0	21 740	21 328	3 136	31 740	21 328	3 136	
Koszty monitorowania w programie lekowym [PLN]	0	0	0	0	92 274	208 994	220 618	92 274	208 994	220 618	
Koszt monitorowania leczenia SSA [PLN]	96 222	35 774	85 445	96 112	994	9 011	13 343	-34 780	-76 434	-82 769	
Całkowite wydatki	11 040 118	4 104 545	9 803 631	11 027 471	■	■	■	■	■	■	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]					■	■	■	■	■	■	
Perspektywa wspólna											
Koszty pegwisomantu* [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok
Koszty SSA [PLN]	11 743 601	4 366 089	10 428 324	11 730 149	121 276	1 099 796	1 628 499	-4 244 813	-9 328 628	-10 101 650
Koszty kwalifikacji do programu lekowego[PLN]	0	0	0	0	31 740	21 328	3 136	31 740	21 328	3 136
Koszty monitorowania w programie lekowym [PLN]	0	0	0	0	92 274	208 994	220 618	92 274	208 994	220 618
Koszt monitorowania leczenia SSA [PLN]	96 222	35 774	85 445	96 112	994	9 011	13 343	-34 780	-76 434	-82 769
Całkowite wydatki	11 839 823	4 401 863	10 513 769	11 826 261						
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	-						

\* Składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii



Tabela 37 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS – scenariusz maksymalny

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Perspektywa NFZ											
Koszty pegwisomantu* [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty SSA [PLN]	31 234 038	11 612 332	27 735 843	31 198 260	322 555	2 925 089	4 331 260	-11 289 778	-24 810 754	-26 867 000	
Koszty kwalifikacji do programu lekowego [PLN]	0	0	0	0	90 586	60 870	8 949	90 586	60 870	8 949	
Koszty monitorowania w programie lekowym [PLN]	0	0	0	0	263 352	596 472	629 646	263 352	596 472	629 646	
Koszt monitorowania leczenia SSA [PLN]	274 619	102 099	243 862	274 304	2 836	25 718	38 082	-99 263	-218 143	-236 223	
Całkowite wydatki	31 508 657	11 714 432	27 979 705	31 472 565	■	■	■	■	■	■	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	-	■	■	■	-	-	-	
Perspektywa wspólna											
Koszty pegwisomantu* [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok
Koszty SSA [PLN]	33 516 408	12 460 883	29 762 589	33 478 016	346 125	3 138 835	4 647 759	-12 114 758	-26 623 754	-28 830 257
Koszty kwalifikacji do programu lekowego[PLN]	0	0	0	0	90 586	60 870	8 949	90 586	60 870	8 949
Koszty monitorowania w programie lekowym [PLN]	0	0	0	0	263 352	596 472	629 646	263 352	596 472	629 646
Koszt monitorowania leczenia SSA [PLN]	274 619	102 099	243 862	274 304	2 836	25 718	38 082	-99 263	-218 143	-236 223
Całkowite wydatki	33 791 027	12 562 982	30 006 451	33 752 321						
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	-						

\* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

#### Scenariusz minimalny

W scenariuszu minimalnym z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS w latach 2019-2021 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

W scenariuszu minimalnym z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS w latach 2019-2021 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

#### Scenariusz maksymalny

W scenariuszu maksymalnym z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS w latach 2019-2021 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

W scenariuszu maksymalnym z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS w latach 2019-2021 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

## 8.4. Analiza wrażliwości

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej.

### 8.4.1. Założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia uwzględniono trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny (analiza podstawowa), uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,

- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

W ramach dodatkowej analizy wrażliwości oceniano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy podstawowej:

- zużycie pełnych fiolek pegwisomantu wraz z niewykorzystaną częścią produktów (szczegóły rozdział 7.6.4, ██████████);
- 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 [35]).
- brak uwzględnienia dawki nasycającej [35];
- wielkość ryczałtu diagnostycznego dla innego programu lekowego („Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) hormonem wzrostu”) wynosząca 1 784,64 PLN [56];
- 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);
- prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie na podstawie dolnego i górnego przedziału ufności wyznaczonego na podstawie metaanalizy z badań (szczegóły analiza ekonomiczna [35]) oraz maksymalnej odpowiedzi z badania *Marazuela 2009* [30] (84%) obliczona przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® 3;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia pegwisomantem na podstawie dolnego i górnego przedziału ufności wyznaczonego na podstawie metaanalizy z badań obliczona przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® 3 (szczegóły analiza ekonomiczna [35]);
- dolna i górna granica przedziału ufności współczynnika SMR obliczona na podstawie metaanalizy dostępnych danych obliczona przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® 3 (szczegóły analiza ekonomiczna [35]);
- wsycenie populacji docelowej w 1 i 3 roku trwania programu lekowego.

W tabeli poniżej przedstawiono opis scenariuszy analizy wrażliwości wraz z odpowiednim komentarzem.

Tabela 38 Opis scenariuszy analizy wrażliwości

Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia	Uzasadnienie
AW1: Zużycie pełnych fiolek PEG	Scenariusz prawdopodobny	Wydatki odpowiadające rzeczywistości dokonywanym opłatom przez płatnika publicznego czy pacjenta.
AW2: Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	Scenariusz mało prawdopodobny	Dawki należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy w zakresie właściwym dla wieku i płci [40]. Mało prawdopodobnym wydaje się, aby pacjenci, którzy uzyskują kontrolę stężenia IGF-1 w surowicy na początkowym etapie leczenia mieli jednakowe dawkowanie co pacjenci jej nie uzyskujący.
AW3: Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	Scenariusz mało prawdopodobny	
AW4: Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	Scenariusz mało prawdopodobny	
AW5: Brak uwzględnienia dawki nasycającej PEG	Scenariusz mało prawdopodobny	Zgodnie z opisem programu lekowego początkową, nasycającą dawkę 80 mg pegwisomantu należy podać podskórnie pod nadzorem lekarza [40].
AW6: Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	Scenariusz mało prawdopodobny	Parametr testowany w celu zbadania wpływu skalkulowanych kosztów monitorowania i diagnostyki.
AW7: Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko lanreotyd)	Scenariusz mało prawdopodobny	W Polsce aktualnie dostępne są dwa analogi somatostatyny o przedłużonym działaniu [38]. Mało prawdopodobne wydaje się biorąc pod uwagę dane sprzedażowe [24], że wszyscy pacjenci będą stosowali tylko lanreotyd.
AW8: Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko oktreotyd)	Scenariusz mało prawdopodobny	W Polsce aktualnie dostępne są dwa analogi somatostatyny o przedłużonym działaniu [38]. Mało prawdopodobne wydaje się biorąc pod uwagę dane sprzedażowe [24], że wszyscy pacjenci będą stosowali tylko oktreotyd.
AW9: Koszt monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	Scenariusz mało prawdopodobny	Parametr testowany w celu zbadania wpływu skalkulowanych kosztów monitorowania.
AW10: Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 59%	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych. Odpowiedź na leczenie jest indywidualną reakcją u każdego pacjenta.
AW11: Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 66%	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych. Odpowiedź na leczenie jest indywidualną reakcją u każdego pacjenta.
AW12: Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 84%	Scenariusz mało prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych. Odpowiedź na leczenie jest indywidualną reakcją u każdego pacjenta.
AW13: Minimalny odsetek przerwania leczenia (pegwisomant): 3%	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych. Przerwanie leczenia jest indywidualną reakcją u każdego pacjenta.
AW14: Maksymalny odsetek przerwania leczenia (pegwisomant): 29%	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych. Przerwanie leczenia jest indywidualną reakcją u każdego pacjenta.
AW15: SMR (1,00; 1,22)	Scenariusz mało prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych.
AW16: SMR (1,39; 3,29)	Scenariusz mało prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych.
AW17: Wysłycenie populacji docelowej w 1 roku trwania programu	Scenariusz mało prawdopodobny	Biorąc pod uwagę formalności związane z wdrożeniem nowego programu lekowego należy się spodziewać, że w pierwszym roku od rozpoczęcia finansowania PL liczba pacjentów, którzy zostaną objęci nowym PL będzie wzrastać stopniowo. Mało prawdopodobnym wydaje się, zatem, aby wszyscy chorzy kwalifikujący się do PL otrzymali go w pierwszym roku jego trwania. Wysłycenie populacji docelowej w trzecim roku trwania programu wydaje się również założeniem mało prawdopodobnym.
AW18: Wysłycenie populacji docelowej w 3 roku trwania programu	Scenariusz mało prawdopodobny	



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

Tabela 39 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/zalożenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Zużycie pełnych fiolek pegwisomantu	<ul style="list-style-type: none"> <li>realne zużycie jednostek (mg) pegwisomantu (Tabela 27)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zużycie pełnych fiolek PEG (Tabela 28)</li> </ul>	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.
Dawkowanie pegwisomantu	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z normalizacją IGF-1: 15,6 mg/dobę</li> <li>chorzy bez normalizacji IGF-1: 16,9 mg/dobę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) średnia ważona z badań: 16,38 mg/dobę</li> <li>b) minimalne: 15,6 mg/d;</li> <li>c) maksymalne: 18,1 mg/d</li> </ul>	Średnie dawkowanie z dużego rejestru (ACROSTUDY, Strasburger 2018 [47]) 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 [35])).
Dawka nasycająca	<ul style="list-style-type: none"> <li>uwzględnienie dawki nasycającej 80 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak uwzględnienia dawki nasycającej</li> </ul>	Zgodnie z dawkowaniem z ChPL [16], projektem programu lekowego./ Brak uwzględnienia dawki nasycającej [35].
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym	1 830 PLN	1 784,64 PLN	Kalkulacja na podstawie projektu programu lekowego (szczegóły rozdział 7.6.2.3)./ Wielkość ryczałtu diagnostycznego dla innego programu lekowego („Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) hormonem wzrostu”) [56].
Koszt technologii o skuteczności placebo	persp. NFZ: 79 882,45 PLN persp. wspólna: 85 719,71 PLN	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Lanreotyd: persp. NFZ: 74 833,43 PLN persp. wspólna: 83 591,95 PLN</li> <li>b) Oktreotyd: persp. NFZ: 89 868,74 PLN persp. wspólna: 89 928,15 PLN</li> </ul>	Średni koszt uwzględniający rynkowe proporcje preparatów lanreotydu i oktreotydu, opierając się na najbardziej aktualnej liczbie sprzedanych opakowań (Sandostatın LAR 30 mg i Somatulın Autogel 120 mg) [24, 38]./ Koszty oszacowane na podstawie ceny lanreotydu lub oktreotydu w celu zbadania parametru na wyniki analizy.

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
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> [39, 53, 54, rozdział 7.6.3.2]. /Koszt taki sam jak dla programu lekowego dla pegwisomantu w celu zbadania parametru na wyniki analizy.
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1)	62%	a) 59% b) 66% c) 84%	Metaanaliza dostępnych danych, szczególnie analiza ekonomiczna [35] / Częstość odpowiedzi na podstawie uzyskanego z metaanalizy przedziału ufności (59%, 66%) oraz maksymalnej odpowiedzi z badania <i>Marazuela 2009</i> [30] (84%).
Przerwanie leczenia (pegwisomant)	13%	a) 3% b) 29%	Średni ważony odsetek utraty pacjentów ogółem na podstawie metaanalizy badań szczególnie analiza ekonomiczna [35]. / Dołna i górna granica przedziału ufności dla parametru przerwanie leczenia w okresie 12 miesięcy (szczególnie analiza ekonomiczna [35]).
SMR	chorzy z normalizacją IGF-1: SMR=1,0 chorzy bez normalizacji IGF-1: SMR=2,00	chorzy z normalizacją a) SMR=1,0 b) SMR=1,39 chorzy bez normalizacji IGF-1: a) SMR=1,22 b) SMR=3,29	Metaanaliza dostępnych danych szczególnie analiza ekonomiczna [35]. / Dołna i górna granica przedziału ufności dla parametru SMR (szczególnie analiza ekonomiczna [35]).
Wysycenie populacji docelowej	2 rok trwania programu	1 rok trwania programu, 3 rok trwania programu	Biorąc pod uwagę formalności związane z wdrożeniem nowego programu lekowego należy się spodziewać, że w pierwszym roku od rozpoczęcia finansowania PL liczba pacjentów, którzy zostaną objęci nowym PL będzie wzrastać stopniowo. / Testowano w celu zbadania parametru na wyniki analizy.

Powyższe parametry wykorzystano w analizie wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej zarówno dla wariantu bez uwzględnienia RSS jak i z uwzględnieniem RSS.

#### 8.4.2. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Realizacja wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego oraz płatnika i świadczeniobiorcy (pacjenta).

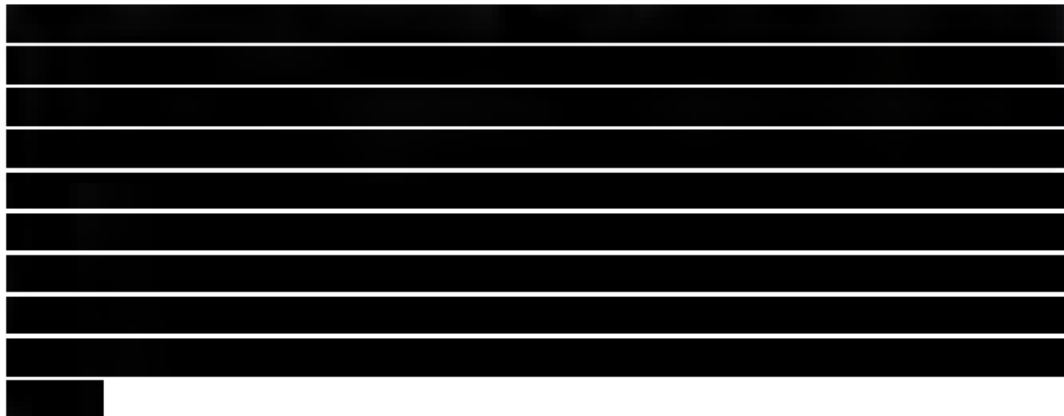


Tabela 40 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – dodatkowa analiza wrażliwości – bez uwzględnienia RSS

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Perspektywa NFZ											
Analiza podstawowa	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
Scenariusz minimalny	11 040 118	4 104 545	9 803 631	11 027 471							
Scenariusz maksymalny	31 508 657	11 714 432	27 979 705	31 472 565							
AW1: Zużycie pełnych fiolek PEG	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW2: Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW3: Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW4: Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW5: Brak uwzględnienia dawki nasycalności PEG	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW6: Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie Jekowym (1.784.64 PLN)	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
AW7: Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko laneołyd)	15 974 505	6 077 084	14 515 004	16 326 991							
AW8: Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko okueołyd)	19 164 211	7 286 721	17 404 199	19 576 860							
AW9: Koszt monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	17 280 763	6 574 016	15 701 917	17 662 073							
AW10: Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 59%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW11: Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 66%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW12: Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 84%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW13: Minimalny odsetek przetrwania leczenia (pegwisomantny) 3%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							



Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
AW14: Maksymalny odsetek przzerwania leczenia (pegwisomant): 29%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW15: SMR (1,00; 1,22)	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW16: SMR (1,39; 3,29)	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
Wysycenie populacji docelowej w 1 roku trwania programu	17 042 284	10 043 483	17 418 332	17 418 332							
Wysycenie populacji docelowej w 3 roku trwania programu	17 042 284	4 166 944	12 155 121	16 252 200							
Perspektywa wspólna											
Analiza podstawowa	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
Scenariusz minimalny	11 839 823	4 401 863	10 513 769	11 826 261							
Scenariusz maksymalny	33 791 027	12 562 982	30 006 451	33 752 321							
AW1: Zużycie pełnych fiolek PEG	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
AW2: Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
AW3: Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052	■	■	■	■	■	■	■
AW4: Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052	■	■	■	■	■	■	■
AW5: Brak uwzględnienia dawki nasycającej PEG	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052	■	■	■	■	■	■	■
AW6: Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052	■	■	■	■	■	■	■
AW7: Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko antretyd)	17 826 779	6 781 734	16 198 047	18 220 137	■	■	■	■	■	■	■
AW8: Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko oktreotyd)	19 166 775	7 291 500	17 415 615	19 589 701	■	■	■	■	■	■	■
AW9: Koszt monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	18 515 243	7 043 642	16 823 609	18 923 792	■	■	■	■	■	■	■
AW10: Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalności IGF-1): 59%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
AW11: Odpowiedź na leczenie (użytkanie normalizacji IG-1): 66%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
AW12: Maksymalna odpowiedź na leczenie (użytkanie normalizacji IG-1): 84%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
AW13: Minimalny odsetek przetrwania leczenia (pegwisomant): 3%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
AW14: Maksymalny odsetek przetrwania leczenia (pegwisomant): 29%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
AW15: SMR (1,00: 1,22)	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
AW16: SMR (1,39: 3,29)	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
Wysycenie populacji docelowej w 1 roku trwania programu	18 276 764	10 770 996	18 680 052	18 680 052							
Wysycenie populacji docelowej w 3 roku trwania programu	18 276 764	4 468 782	13 035 593	17 429 449							

### 8.4.3. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Realizacja wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego oraz płatnika i świadczeniobiorcy (pacjenta).

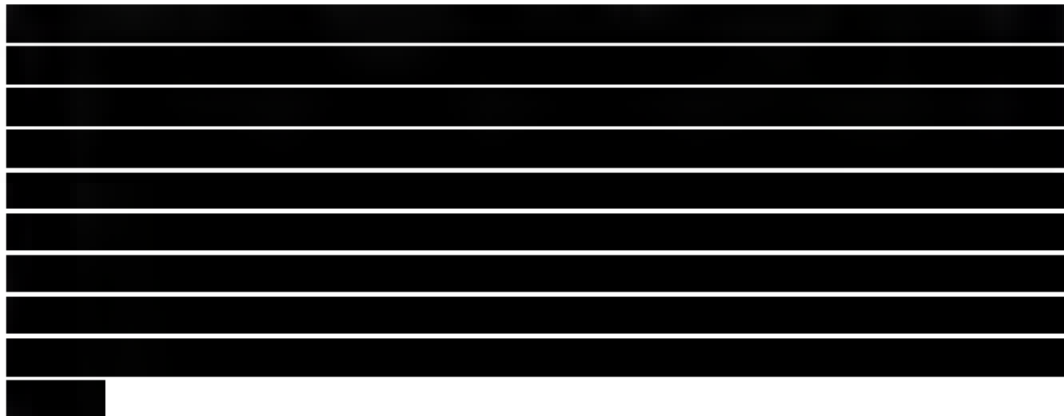


Tabela 41 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – dodatkowa analiza wrażliwości – z uwzględnieniem RSS

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Perspektywa NFZ											
Analiza podstawowa	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
Scenariusz minimalny	11 040 118	4 104 545	9 803 631	11 027 471							
Scenariusz maksymalny	31 508 657	11 714 432	27 979 705	31 472 565							
AW1: Zużycie pełnych fiolek PEG	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW2: Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW3: Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW4: Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW5: Brak uwzględnienia dawki nasycalności PEG	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW6: Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie Jekowym (1.784.64 PLN)	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							



Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
AW7: Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko inneotyp)	15 974 505	6 077 084	14 515 004	16 326 991							
AW8: Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko okucioły)	19 164 211	7 286 721	17 404 199	19 576 860							
AW9: Koszt monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	17 280 763	6 574 016	15 701 917	17 662 073							
AW10: Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 59%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW11: Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 66%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW12: Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 84%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW13: Minimalny odsetek przetrwania leczenia (pegwisomantny): 3%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
AW14: Maksymalny odsetek przzerwania leczenia (pegwisomant): 29%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW15: SMR (1,00; 1,22)	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW16: SMR (1,39; 3,29)	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
Wysycenie populacji docelowej w 1 roku trwania programu	17 042 284	10 043 483	17 418 332	17 418 332							
Wysycenie populacji docelowej w 3 roku trwania programu	17 042 284	4 166 944	12 155 121	16 252 200							
Perspektywa wspólna											
Analiza podstawowa	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
Scenariusz minimalny	11 839 823	4 401 863	10 513 769	11 826 261							
Scenariusz maksymalny	33 791 027	12 562 982	30 006 451	33 752 321							
AW1: Zużycie pełnych fiolek PEG	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
AW2: Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
AW3: Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052	■	■	■	■	■	■	■
AW4: Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052	■	■	■	■	■	■	■
AW5: Brak uwzględnienia dawki nasycającej PEG	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052	■	■	■	■	■	■	■
AW6: Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052	■	■	■	■	■	■	■
AW7: Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko antretyd)	17 826 779	6 781 734	16 198 047	18 220 137	■	■	■	■	■	■	■
AW8: Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko oktretyd)	19 166 775	7 291 500	17 415 615	19 589 701	■	■	■	■	■	■	■
AW9: Koszt monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	18 515 243	7 043 642	16 823 609	18 923 792	■	■	■	■	■	■	■
AW10: Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 59%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
AW11: Odpowiedź na leczenie (użytkanie normalizacji IG-1): 66%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
AW12: Maksymalna odpowiedź na leczenie (użytkanie normalizacji IG-1): 84%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
AW13: Minimalny odsetek przetrwania leczenia (pegwisomant): 3%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
AW14: Maksymalny odsetek przetrwania leczenia (pegwisomant): 29%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
AW15: SMR (1,00: 1,22)	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
AW16: SMR (1,39: 3,29)	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052							
Wysycenie populacji docelowej w 1 roku trwania programu	18 276 764	10 770 996	18 680 052	18 680 052							
Wysycenie populacji docelowej w 3 roku trwania programu	18 276 764	4 468 782	13 035 593	17 429 449							

---

## 8.5. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) wykazała wzrost kosztów refundacji [50], w osobnym dokumencie przedstawiono również analizę racjonalizacyjną.



---

## 9. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

---

W wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady leczenia akromegalii zdefiniowane w opisie programu lekowego.

## 10. Aspekty etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja o finansowaniu leku Somavert® nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujących ten lek.

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku Somavert® zawierającego pegwisomant pozwoliłoby na uzyskanie jedynej skutecznej opcji terapeutycznej dla pacjentów z akromegalią, u których wcześniejsze linie leczenia nie doprowadziły do normalizacji poziomu IGF-1. Preparat Somavert® stanowi jedyną opcję terapeutyczną, która może okazać się skuteczna w docelowej populacji chorych z akromegalią. Uruchomienie programu lekowego leczenia chorych z akromegalią, u których dostępne leczenie standardowe jest nieskuteczne spowoduje wygenerowanie w tej grupie korzyści istotnych zarówno z punktu widzenia jednostki, jak i całego społeczeństwa, nieosiągalnych w inny sposób.

Akromegalia zgodnie z definicją UE (nie więcej niż 5/10 000 osób) należy do chorób rzadkich. 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.

Utworzenie programu lekowego pozwoli w istotny sposób wpłynąć na rokowanie, przebieg choroby oraz poprawić jakość życia pacjentów. Terapia pegwisomantem jest z powodzeniem stosowana w wielu krajach na całym świecie. 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) [36].

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej (wymień które)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy niekwestionowany jest równy dostęp technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Technologia lekowa będzie dostępna w ramach programu lekowego, co powoduje, że jest skierowana do wąskiej populacji chorych.
Czy spodziewana jest korzyść mała, ale powszechna?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wprowadzenie pegwisomantu to jedyna szansa na osiągnięcie kontroli akromegalii w zakresie normalizacji stężenia IGF-1.
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:			
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Grozić niez zaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Powodować lub zmieniać stygmatyzację	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
wywoływać lęk	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować dylematy moralne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Finansowanie pegwisomantu jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w wykazie leków refundowanych (Obwieszczenia MZ) – stworzenia programu dla dorosłych z akromegalią.
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pacjenci leczeni produktem leczniczym Somavert® powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i zapoznać się z instrukcją dotyczącą rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem. Ponadto pierwsza dawka leku powinna być podana pod nadzorem lekarza.

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeby czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Terapia wymaga czynnego udziału chorego w leczeniu, szczególnie w przypadku leku podawanego w warunkach szpitalnych w określonych odstępach czasu.

## 11. Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano roczne wydatki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatników (NFZ i świadczeniobiorcy) związane z wprowadzeniem do refundacji pegwisomantu podawanego w postaci wstrzyknięć podskórnych (Somavert®, 10 oraz 15 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) stosowanego w leczeniu dorosłych 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 horyzoncie trzech pierwszych lat (2019-2021) od wprowadzenia leku Somavert® postaci s.c. (ang. *subcutaneously*) na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (WLR)”, stosowanych w ramach proponowanego programu lekowego (PL) „Leczenie akromegalii pegwisomantem (ICD-10 E22.0)”.

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania akromegalii są zróżnicowane. W Polsce brak jest kompleksowych badań epidemiologicznych (brak aktualnych danych dotyczących chorobowości oraz zapadalności). Jednakże liczba chorych z akromegalią w Polsce jest szacowana na ok. 2 000 osób (Zgliczyński 2008 [58], Jarząb 2010 [25]). W opracowaniu Śliwczyński 2016 [48] podano oszacowania liczby pacjentów z akromegalią w Polsce w 2015 roku na poziomie 2 390 osób. Są to szacowania na podstawie sprawozdawczości NFZ z realizacji świadczeń w ramach terapii akromegalii. Akromegalia to rzadka, ale bardzo charakterystyczna choroba. Klinicyści polscy podają, że w Polsce, co roku rozpoznawanych jest około 200 nowych przypadków akromegalii, natomiast w sumie w naszym kraju na tę chorobę cierpi aktualnie ok. 2,5 tys. osób.

Autorzy analizy zdecydowali się przedstawić możliwe sposoby (warianty) kalkulacji populacji docelowej w zależności od wykorzystanych danych wyjściowych.

- W pierwszej kolejności określono wyjściowe dane dotyczące chorobowości na akromegalię w Polsce.
- Następnie zaprezentowano dane dotyczące skuteczności leczenia poszczególnych linii leczenia poprzedzających stosowanie pegwisomantu – w ten sposób skalkulowano liczebność populacji docelowej opartej na danych epidemiologicznych oraz danych o skuteczności wcześniejszego leczenia.



- Dodatkowo przeprowadzono kalkulację populacji docelowej wychodząc od danych NFZ o liczbie pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach w latach 2013–2017 zaprezentowanych w AWA dla pasyreotydu (AOTM OT.4351.28.2017 [3]).

Przedstawione w powyższych wariantach dane zostały ocenione oraz dokonano wyboru sposobu kalkulacji populacji docelowej wykorzystanej w analizie podstawowej na podstawie następujących kryteriów:

- aktualność,
- spójność (porównywano poszczególne źródła danych między sobą),
- wiarygodność zewnętrzna (polskie dane).

Dane NFZ są najbardziej wiarygodnym oraz aktualnym źródłem polskich danych dotyczących częstości stosowania SSA w wysokich dawkach w leczeniu akromegalii. Co najważniejsze, dane NFZ przedstawiają realne liczby pacjentów faktycznie leczonych, co pozwala w wiarygodny sposób oszacować rzeczywiste nakłady płatnika publicznego ponoszone na realizację proponowanego programu lekowego.

Ponadto przeprowadzona została konfrontacja otrzymanych oszacowań liczebności populacji docelowej z opinią ekspertów medycznych wg, których liczba około 200 pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego jest realną wartością. Podobnie wielkość populacji docelowej (ok. 200 pacjentów) ocenili eksperci wskazani w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla leku pasyreotydu [3], który ma zbliżone wskazanie do pegwisomantu (leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub nie spowodowało wyleczenia, i którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli nad chorobą podczas leczenia innym analogiem somatostatyny).

Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, że liczebność populacji docelowej została oszacowana prawidłowo.

## 12. Wnioski końcowe

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku Somavert® (10/15 mg, proszek i rozp. do sporz. roztw. do wstrzykiwań) zawierającego pegwisomant pozwoliłoby na uzyskanie dostępu do skutecznej opcji terapeutycznej dla 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.

Rozpoczęcie u tych chorych leczenia pegwisomantem to jedyna szansa na osiągnięcie kontroli akromegalii w zakresie normalizacji poziomu IGF-1.

Utworzenie programu lekowego pozwoli w istotny sposób wpłynąć na rokowanie, przebieg choroby oraz poprawić jakość życia pacjentów. Terapia pegwisomantem jest z powodzeniem stosowana w wielu krajach na całym świecie. 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)

## 13. Załączniki

### 13.1. Ocena zgodności analizy wpływu na budżet z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy wpływu na budżet podmiotu do finansowania świadczeń ze środków publicznych 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 [42].

Parametr	Komentarz
BIA zawiera (§ 6. Ust. 1)	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;</li> <li>▪ docelowej, wskazanej we wniosku;</li> <li>▪ w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.3 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.4. <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.4
2. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.5, 8.1 (Tabela 31)
3. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.2.1 (Tabela 32)
4. Ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, MZ nie wyda decyzji o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.2.1 (Tabela 32)
5. Ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.2.1 (Tabela 32)

Parametr		Komentarz
6.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.2.1 (Tabela 32)
	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.3
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt. 4 i 5.	<input checked="" type="checkbox"/> Od Tabela 5 do Tabela 37
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt. 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.6, Rozdział 7
10.	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5.	<input checked="" type="checkbox"/> Plik <i>NUEVO_BIA_Somavert.rsm</i>
	Oszacowań, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5, dokonuje się w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet. (§ 6. Ust. 2)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.3, Rozdział 7.4, Rozdział 7.6, Rozdział 8
	Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w pkt. 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane. (§ 6. Ust. 3)	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach (§ 6. Ust. 4): <ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego Instrumentu RS;</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS).</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.2.1, 8.3.2 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.2.2, 8.3.3
	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. Ust. 5)	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 (tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane: podobnej skuteczności) i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (dopuszcza się tworzenie wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków). (§ 6. Ust. 6)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.6

Parametr	Komentarz
<p>Analiza musi zawierać:</p> <p>1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 1)</p> <p>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)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 16</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 16 i 2 [33], dostępne na życzenie</p>

### 13.2. Strategie wyszukiwania badań epidemiologicznych

Tabela 42 Strategia wyszukiwania badań epidemiologicznych w bazie PubMed (data 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search ((acromegaly) OR "Acromegaly"[Mesh])	9 874
#2	((((("Epidemiology"[Mesh] AND "epidemiology" [Subheading]))) AND (("prevalance" [Mesh]) OR prevalence))) OR (("incidence" [Mesh]) OR incidence)) OR ((mortality) OR "mortality" [Mesh])) Filters: English; Polish	2 745 888
#3	#1 AND #2	1 056

Tabela 43 Strategia wyszukiwania odsetka stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych akromegalii w bazie PubMed (data 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	9 874
#5	Search "Acromegaly"[Mesh]	8 071
#6	#4 or #5	9 874
#7	#3 and #6	195

Tabela 44 Strategia wyszukiwania odpowiedzi na leczenie analogami somatostatyny w bazie PubMed (data 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search lanreotide	971
#2	Search somatulin*	63
#3	Search somatostatin analogues	2 243
#4	Search somatostatin analog	2 016
#5	Search octreotide	9 650



Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#6	Search "Octreotide"[Mesh]	7 081
#7	Search sandostatln	9 740
#8	Search "lanreotide" [Supplementary Concept]	634
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	12 205
#10	Search acromegaly	9 874
#11	Search "Acromegaly"[Mesh]	8 071
#12	#10 or #11	9 874
#13	Search systematic review	2 374 510
#14	Search meta analysis	136 797
#15	Search meta-analysis	136 797
#16	Search systematic literature	101 164
#17	#13 or #14 or #15 or #16	2 463 425
#18	#9 and #12 and #17	345

Tabela 45 Strategia wyszukiwania odpowiedzi na radioterapię w bazie PubMed (data 06.02.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search radiotherap*	300 332
#2	Search "Radiotherapy"[Mesh]	165 398
#3	Search radiat*	640 717
#4	Search radio*	186 525
#5	Search therap*	2 840 298
#6	#3 or #4	788 636
#7	#5 and #6	95 889
#8	#1 or #2 or #7	369 393
#9	Search acromegaly	9 874
#10	Search "Acromegaly"[Mesh]	8 071
#11	#9 or #10	9 874
#12	Search systematic review	2 374 510
#13	Search meta analysis	136 797
#14	Search meta-analysis	136 797

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#15	Search systematic literature	101 164
#16	#12 or #13 or #14 or #15	2 463 425
#17	#8 and #11 and #16	270

Tabela 46 Strategia wyszukiwania wskaźnika SMR dla pacjentów z akromegalią w bazie PubMed (data 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 meta analysis	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

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search acromegaly	9 874
#2	Search "Acromegaly"[Mesh]	8 071
#3	#1 or #2	9 874
#4	Search mortality	1 078 994
#5	Search death	743 003
#6	Search standardized mortality ratio	4 386

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#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

### 13.3. Charakterystyka świadczeń specjalistycznych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych świadczeń specjalistycznych, które posłużyły do kalkulacji kosztów monitorowania leczenia pegwisomantem w ramach programu lekowego [53].

Tabela 47 Charakterystyka wybranych świadczeń specjalistycznych [53]

Nazwa świadczenia	Szczegółowa charakterystyka
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) realizację procedur medycznych: diagnostycznych (w tym laboratoryjnych), terapeutycznych, rehabilitacyjnych, według aktualnej wersji klasyfikacji ICD-9, będących kontynuacją rozpoczętych wcześniej, lub</li> <li>b) pozyskiwanie w drodze skierowania niezbędnych, uzupełniających wyników badań dodatkowych, lub</li> <li>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</li> <li>d) wydanie karty diagnostyki i leczenia onkologicznego, zgodnie z art. 32a ustawy o świadczeniach;</li> </ul>
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	<p>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</p>

### 13.4. 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 [24].

Tabela 48 Dane sprzedażowe na podstawie komunikatów DGL oktreotydy 30 mg i lanreotydy 120 mg [24]

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%

### 13.5. Przepływ pacjentów w scenariuszu minimalnym i maksymalnym

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność pacjentów w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 49 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych kwartałach rozważanego horyzontu czasowego – scenariusz minimalny

Kwartał	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie
Rozkład populacji odpowiadającej na leczenie pegwisomantem				
1	0	0	1	0
2	0	0	25	1
3	0	0	17	26
4	0	0	13	40
5	0	0	13	50
6	0	0	10	61
7	0	0	9	69
8	0	0	8	76
9	0	0	2	82
10	0	0	2	82
11	0	0	2	83
12	0	0	1	84
Rozkład populacji nieodpowiadającej na leczenie pegwisomantem				
1	0	0	1	0
2	0	0	15	1
3	0	0	11	16
4	0	0	11	24
5	0	0	7	33
6	0	0	6	25
7	0	0	6	21
8	0	0	5	17
9	0	0	1	15
10	0	0	1	10
11	0	0	0	6

Kwartał	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie
12	0	0	1	2
Rozkład populacji kontynuujących leczenie pegwisomantem, u których odpowiedź na leczenie wystąpiła po roku terapii (z kohorty pacjentów uprzednio nieodpowiadających na leczenie)				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	8	0
7	0	0	6	8
8	0	0	6	14
9	0	0	4	19
10	0	0	3	23
11	0	0	3	26
12	0	0	2	29
Rozkład populacji kwalifikującej się do pegwisomantu, ale w przypadku przerwania leczenia z przyczyn ogólnych (po dwóch kwartałach leczenia) powracających do leczenia standardowego (SSA)				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	5	0
5	0	0	4	5
6	0	0	3	9
7	0	0	3	12
8	0	0	2	14
9	0	0	2	16
10	0	0	2	18
11	0	0	0	19
12	0	0	0	19
Rozkład populacji kwalifikującej się do pegwisomantu, ale w przypadku braku odpowiedzi po roku terapii powracających do leczenia standardowego (SSA) w scenariuszu "nowym"				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	5	0
7	0	0	3	5
8	0	0	3	8
9	0	0	2	12
10	0	0	2	14
11	0	0	2	15
12	0	0	1	17
Rozkład populacji kwalifikującej się do pegwisomantu, ale w przypadku braku programu terapeutycznego (scenariusz "istniejący") otrzymującej tylko leczenie standardowe (SSA)				



Kwartał	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie
1	2	0	0	0
2	40	2	0	0
3	28	42	0	0
4	20	69	0	0
5	16	89	0	0
6	14	104	0	0
7	12	116	0	0
8	11	126	0	0
9	2	135	0	0
10	2	135	0	0
11	2	135	0	0
12	2	135	0	0

Tabela 50 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych kwartałach rozważanego horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny

Kwartał	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie
<b>Rozkład populacji odpowiadającej na leczenie pegwisomantem</b>				
1	0	0	3	0
2	0	0	72	3
3	0	0	49	74
4	0	0	36	113
5	0	0	37	142
6	0	0	29	174
7	0	0	24	197
8	0	0	22	216
9	0	0	5	234
10	0	0	5	235
11	0	0	4	237
12	0	0	2	239
<b>Rozkład populacji nieodpowiadającej na leczenie pegwisomantem</b>				
1	0	0	2	0
2	0	0	44	2
3	0	0	31	45
4	0	0	31	70
5	0	0	20	94
6	0	0	17	73
7	0	0	17	60
8	0	0	13	48
9	0	0	3	42
10	0	0	4	29
11	0	0	1	17
12	0	0	2	7

Kwartał	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie
<b>Rozkład populacji kontynuujących leczenie pegwisomantem, u których odpowiedź na leczenie wystąpiła po roku terapii (z kohorty pacjentów uprzednio nieodpowiadających na leczenie)</b>				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	1	0
6	0	0	23	1
7	0	0	16	24
8	0	0	16	39
9	0	0	10	55
10	0	0	9	65
11	0	0	9	73
12	0	0	7	82
<b>Rozkład populacji kwalifikującej się do pegwisomantu, ale w przypadku przerwania leczenia z przyczyn ogólnych (po dwóch kwartałach leczenia) powracających do leczenia standardowego (SSA)</b>				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	1	0
4	0	0	15	1
5	0	0	10	15
6	0	0	9	25
7	0	0	7	33
8	0	0	6	40
9	0	0	5	46
10	0	0	5	50
11	0	0	1	54
12	0	0	1	55
<b>Rozkład populacji kwalifikującej się do pegwisomantu, ale w przypadku braku odpowiedzi po roku terapii powracających do leczenia standardowego (SSA) w scenariuszu „nowym”</b>				
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	1	0
6	0	0	14	1
7	0	0	10	14
8	0	0	10	24
9	0	0	6	33
10	0	0	5	39
11	0	0	5	44
12	0	0	4	49
<b>Rozkład populacji kwalifikującej się do pegwisomantu, ale w przypadku braku programu terapeutycznego (scenariusz „istniejący”) otrzymującej tylko leczenie standardowe (SSA)</b>				
1	5	0	0	0

Kwartał	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie	Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie
2	115	5	0	0
3	60	119	0	0
4	58	197	0	0
5	46	253	0	0
6	39	296	0	0
7	34	331	0	0
8	30	360	0	0
9	5	386	0	0
10	5	386	0	0
11	5	386	0	0
12	5	386	0	0

## 14. Spis tabel

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	17
Tabela 2 Kryteria włączenia publikacji dotyczących epidemiologii akromegalii .....	19
Tabela 3 Chorobowość w akromegalii [29].....	20
Tabela 4 Kryteria włączenia .....	22
Tabela 5 Dane populacyjne oraz dane dotyczące skuteczności technologii medycznych stosowanych u pacjentów z akromegalią.....	24
Tabela 6 Akromegalia – dane epidemiologiczne wraz z danymi o skuteczności I i II linii leczenia.....	26
Tabela 7 Kalkulacja populacji docelowej - wariant 1 .....	28
Tabela 8 Kalkulacja populacji docelowej - wariant 2 .....	30
Tabela 9 Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego [40] .....	31
Tabela 10 Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego [40].....	32
Tabela 11 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	32
Tabela 12 Liczebność populacji docelowej, której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	32
Tabela 13 Udział terapii stosowanych w leczeniu akromegalii – stan aktualny, scenariusz „istniejący” .....	33
Tabela 14 Udział terapii stosowanych w leczeniu akromegalii – scenariusz „nowy” .....	35
Tabela 15 Wycena punktowa NFZ.....	39
Tabela 16 Kalkulacja ceny hurtowej leku Somavert® .....	40
Tabela 17 Kalkulacja ceny hurtowej leku Somavert® uwzględniająca proponowany RSS .....	40
Tabela 18 Koszty jednostkowe pegwisomantu - zestawienie .....	41
Tabela 19 Kwalifikacja i weryfikacja leczenia hormonem wzrostu w ramach programu lekowego.....	42
Tabela 20 Koszty podania leku w ramach programu lekowego .....	42
Tabela 21 Wycena uwzględnionych w analizie świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej .....	43
Tabela 22 Częstość wykonywania poszczególnych świadczeń w ramach monitorowania leczenia akromegalią pegwisomantem [40, 53].....	44
Tabela 23 Ryczałt roczny za diagnostykę w programie lekowym dla pegwisomantu .....	45
Tabela 24 Koszty jednostkowe technologii o skuteczności placebo .....	47
Tabela 25 Koszty monitorowania terapii o skuteczności placebo w ciągu roku .....	47
Tabela 26 Średnie dzienne dawkowanie pegwisomantu w badaniach klinicznych dla 12 miesięcy obserwacji.....	49
Tabela 27 Roczny koszt terapii pegwisomantem w programie lekowym .....	49
.....	50
Tabela 29 Roczne koszty technologii o skuteczności placebo .....	50
Tabela 30 Zestawienie rocznych kosztów przypadających na pacjenta w porównywanych scenariuszach .....	51
Tabela 31 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych kwartałach rozważanego horyzontu czasowego.....	52
Tabela 32 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględniania RSS .....	56

Tabela 33 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS .....	60
Tabela 34 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględnienia RSS – scenariusz minimalny .....	65
Tabela 35 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględnienia RSS – scenariusz maksymalny .....	67
Tabela 36 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS – scenariusz minimalny .....	70
Tabela 37 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS – scenariusz maksymalny .....	72
Tabela 38 Opis scenariuszy analizy wrażliwości .....	76
Tabela 39 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów .....	77
Tabela 40 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – dodatkowa analiza wrażliwości – bez uwzględnienia RSS .....	80
Tabela 41 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – dodatkowa analiza wrażliwości – z uwzględnieniem RSS .....	86
Tabela 42 Strategia wyszukiwania badań epidemiologicznych w bazie <i>PubMed</i> (data 06.02.2018 r.) .....	101
Tabela 43 Strategia wyszukiwania odsetka stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych akromegalii w bazie <i>PubMed</i> (data 06.02.2018 r.) .....	101
Tabela 44 Strategia wyszukiwania odpowiedzi na leczenie analogami somatostatyny w bazie <i>PubMed</i> (data 06.02.2018 r.) .....	101
Tabela 45 Strategia wyszukiwania odpowiedzi na radioterapię w bazie <i>PubMed</i> (data 06.02.2018 r.) .....	102
Tabela 46 Strategia wyszukiwania wskaźnika SMR dla pacjentów z akromegalią w bazie <i>PubMed</i> (data 06.02.2018 r.) .....	103
Tabela 47 Charakterystyka wybranych świadczeń specjalistycznych [53] .....	104
Tabela 48 Dane sprzedażowe na podstawie komunikatów DGL oktreotyd 30 mg i lanreotyd 120 mg [24] .....	105
Tabela 49 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych kwartałach rozważanego horyzontu czasowego – scenariusz minimalny .....	105
Tabela 50 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych kwartałach rozważanego horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny .....	107



## 15. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Zarys ogólnych założeń scenariusza "istniejącego" i scenariusza "nowego" .....	13
Wykres 1 Liczba pacjentów stosujących SSA w wysokich dawkach wraz z linią trendu na kolejne lata .....	30
Wykres 2 Udziały w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w leczeniu akromegalii – stan aktualny, scenariusz „istniejący” (lata 2018-2021).....	34
Wykres 3 Udziały w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w leczeniu akromegalii –scenariusz „nowy” (lata 2019-2021).....	35
Wykres 4 Przepływ pacjentów w programie lekowym – wariant podstawowy.....	36
Wykres 5 Przepływ pacjentów w programie lekowym – wariant minimalny.....	37
Wykres 6 Przepływ pacjentów w programie lekowym - wariant maksymalny.....	37
Wykres 7 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS .....	58
Wykres 8 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS .....	59
Wykres 9 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS .....	62
Wykres 10 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS.....	63

## 16. Referencje

1. Abu Dabrh AM, Así N, Farah WH, Mohammed K, Wang Z, Farah MH, Prokop LJ, Katznelson L, Murad MH. *Endocr Pract.* 2015 Aug;21(8):943-56. doi: 10.4158/EP14574.OR.RADIOTHERAPY VERSUS RADIOSURGERY IN TREATING PATIENTS WITH ACROMEGALY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.
2. 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.
3. Analiza weryfikacyjna AOTM dla wniosku o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego: Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)\* (AOTM-OT-4351-28/2017) [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/090/AWA/OT.4351.28\\_2017\\_Signifor\\_AWA\\_2017.09.22.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/090/AWA/OT.4351.28_2017_Signifor_AWA_2017.09.22.pdf) (ostatni dostęp: 06.02.2018 r.)
4. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grotto S, Losa M, Cannavò S, Minuto F, Montini M, Bondanelli M, De Menis E, Martini C, Angeletti G, Velardo A, Peri A, Faustini-Fustini M, Tita P et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2012; 167: 189-198.
5. Ayuk J, Sheppard M., Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord* (2008) 9:33-39.
6. Badia X1, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes.* 2004 Feb 27;2:13.
7. 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.
8. Bex M, Abs R, Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, Maiter D. AcroBel—the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 399-409.
9. Bołanowski M., Ruchata M., Zgliczyński W., i in., Akromegalia – nowe spojrzenie na pacjenta. Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii w świetle aktualnych doniesień, *Endokrynologia Polska* 2014, vol. 65 (4), s. 326-331.
10. Bołanowski M1, Zatońska K, Kaluzny M, Zielinski G, Bednarek-Tupikowska G, Bohdanowicz-Pawlak A, Daroszewski J, Szymczak J, Podgorski JK. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006 Dec;27(6):828-32. A follow-up of 130 patients with acromegaly in a single centre.
11. Bułk 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.
12. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Acromegaly. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23 (2009) 555-574.
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dostinex.
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR® (oktreotyd).
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline Autogel® (lanreotyd).
16. Charakterystyka produktu leczniczego Somavert®, 10 lub 15 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
17. Cofoa A, Auriemma RS, Pivonello R, i in. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary.* 2016;ah; 19(3):235-247.
18. 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.
19. Fuss-Chmielewska J, Rosiak A, Pisarek H, i in. Biochemiczna ocena skuteczności leczenia pacjentów z akromegalią. *Folia Medica Lodziensia.* 2014; 41(2):181-194.

20. Gheorghiu ML. Pituitary. 2017 Feb;20(1):154-168. doi: 10.1007/s11102-016-0783-5. Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly.
21. 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.
22. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.) <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html> (ostatni dostęp 06.02.2018).
23. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2018 (stan na 06.02.2018 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
24. 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>
25. Jarzab B. Rozdział „Choroby podwzgórza i przysadki” z podręcznika „Choroby wewnętrzne.” pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika; Medycyna Praktyczna; Kraków, 2012.
26. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JAH. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014; 99: 3933-3951.
27. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löytyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J & Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 4081–4086.
28. Krzentowska-Korek A1, Gołkowski F, Baldys-Waligórska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2011 Jun;14(2):157-62. doi: 10.1007/s11102-010-0273-0.
29. Lavrentaki A., Paluzzi A., Wass J., Karavitaki N., Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 2017; 20: 4-9.
30. Marazuela M, Lucas T, Alvarez-Escola 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.
31. 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.
32. 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.
33. NUEVO HTA. Opinie ekspertów medycznych wykorzystane w analizie. Kraków 2017 r.
34. NUEVOHTA. Analiza efektywności klinicznej. Pegwisomant (Somavert®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
35. NUEVOHTA. Analiza ekonomiczna pegwisomantu (Somavert®) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
36. NUEVOHTA. Analiza problemu decyzyjnego pegwisomantu (Somavert®, 10/15 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) w leczeniu akromegalii, Kraków 2018 (praca niepublikowana).
37. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
38. 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. Zdrow. 2017.129): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>

39. 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.
40. Projekt programu lekowego dla pegwisomantu dostarczony przez firmę Zlecającą (*Pfizer Polska Sp. z o.o.*).
41. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 58/2017 z dnia 5 października 2017r. Signifor®.
42. 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.
43. Scacchi M, Cavagnini F. *Acromegaly. Pituitary* (2006) 9:297-303..
44. Sesmió G, Gaztambide S, Venegas E, Pico A, Del PC, Blanco C, Torres E, varez-Escuela C, Fajardo C, Garcia R, Camara R, Bernabeu I, Soto A, Villabona C, Serracarla A, Halperin I, Alcazar V, Palomera E, Webb SM. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary* 2013; 16: 115-121.
45. Somavert (pegwisomant) w leczeniu akromegalii – Raport ws. Oceny świadczenia opieki zdrowotnej - 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.]
46. Starnoni D1, Daniel RT1, Marino L2, Pitteloud N2, Levivier M1, Messerer M3. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Nov;158(11):2109-2121. Epub 2016 Sep 2. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis.
47. 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]
48. Śliwczyński A., Brzozowska M., Labenda A., i in. Real-World Comorbidities, Treatment pattern and cost of patients with acromegaly in Poland based on retrospective analysis of administrative claims data. *Value in health*. 2016;k; 19(7) A682-A683.
49. 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.
50. 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.
51. 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).
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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).

- 
56. 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).
  57. Zgliczyński W. (red.), Wielka Interna Endokrynologia cz.I, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011 s. 74-79.
  58. Zgliczyński W. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu akromegalii. Postępy Nauk Medycznych 2/2008, s. 64-68. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2803,postepy-w-rozpoznawaniu-i-leczeniu-akromegalii.html>
  59. Zieliński G. Skuteczność leczenia gruczolaków przysadki mózgowej przebiegających z objawami akromegalii. Endokrynologia Polska. 2004; 55(1):4-11.