

Pegwisomant (Somavert[®], proszek
i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu
do wstrzykiwań, 10 i 15 mg)
w leczeniu akromegalii – odpowiedź
na pismo AOTMiT

OT.4331.16.2018.JM.ALW.KMu.2

Cel opracowania

Uzupełnienie analityków *NUEVO HTA* do raportu HTA dla pegwisomatu:

- Somavert®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawek, EAN 5909990006281;
- Somavert®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 mg, 30 fiolek + 30 ampułkostrzykawek, EAN 5909990006298;

zgodnie z uwagami AOTMiT (OT.4331.16.2018.JM.ALW.KMu.2).

Odniesienie do uwag AOTMiT

W przedmiotowym piśmie Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych stwierdził, iż przedłożone analizy są niezgodne względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 (dalej: Rozporządzenie) w następującym zakresie:

- 1) *Analiza kliniczna nie zawiera w kryteriach selekcji badań pierwotnych do przeglądu:*
 - a) *w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania, wskazania, iż populacja dotyczy pacjentów z rozpoznaną akromegalią (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit a Rozporządzenia).*
 - b) *w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, wskazania, iż wnioskowana technologia stosowana w dawce 10 mg, zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego Somavert, podawana jest raz na dobę (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit b Rozporządzenia).*

Jak słusznie wskazali Analitycy Agencji AOTMiT, w analizie klinicznej w kryteriach selekcji badań do przeglądu (tj. PICOS) pominięto słowa „rozpoznana akromegalia”- w precyzowaniu populacji docelowej oraz „raz na dobę”- w określeniu schematu dawkowania dla produktu Somavert®. Przedstawiony zapis w analizie klinicznej przygotowanej dla Wnioskodawcy wynikał z oczywistego błędu edytorskiego związanego z edycją tekstu. Poniżej przedstawiono poprawne sformułowanie populacji docelowej oraz interwencji, które powinny zostać zastąpione w AKL Wnioskodawcy (uzupełnienie podkreślono kolorem zielonym). Ponadto, zweryfikowano dokumenty pod kątem powyższego błędu i uzupełniono.

Tabela 1 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Parametr	Elementy PICOS	Komentarz
Kryteria włączenia	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z rozpoznaną akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i/lub radioterapię była niewystarczająca i u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1 lub taka forma terapii nie była przez nich tolerowana.</p> <p>Interwencja: PEG podawany w zakresie zalecanych dawek. 10 mg we wstrzyknięciu podskórnym z możliwością rozszerzenia do maksymalnej 30 mg raz na dobę na podstawie stężenia IGF-1, początkowa dawka nasycająca 80 mg) PEG niezależnie od dawki podawany we wstrzyknięciu podskórnym Dawkę PEG należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy. Pegwisomant należy podawać raz dziennie we wstrzyknięciach podskórnych.</p> <p>Preparat podawany w monoterapii.</p>	<p>Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna z wnioskiem o refundację dla przedmiotowego produktu leczniczego, dla którego opracowano analizy HTA oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Somavert®.</p> <p>W przypadku braku jakiegokolwiek informacji dotyczącej oporności na wcześniejsze leczenie (m.in. analogami SSA) dopuszczano włączenie takich badań.</p> <p>Dawka ocenianej interwencji zgodna z ChPL produktu leczniczego Somavert® oraz rejestracją w Polsce.</p> <p>W przypadku braku jakiegokolwiek informacji dotyczącej podawania PEG wyłącznie w monoterapii dopuszczano włączenie takich badań.</p>

Należy podkreślić, iż przygotowana dla Wnioskodawcy AKL jest zgodna z powyższymi kryteriami i zidentyfikowany błąd edytorski nie wpływa na prawidłowe wnioskowanie z analizy.

2) *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie jest w pełni zgodny z kryteriami selekcji badań pierwotnych do przeglądu w odniesieniu do zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie klinicznej populację określono m.in. jako pacjentów „u których leczenie dostępnymi analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji IGF-1”, natomiast zgodnie z ocenianym programem lekowym powinni być to pacjenci, którzy nie osiągnęli „biochemicznej kontroli (normalizacja IGF-1, GH) akromegalii po przynajmniej 6-cio miesięcznym okresie leczenia uzupełniającego analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu (...)”. Przy czym należy zaznaczyć, że do analizy klinicznej włączano badania, które miały szerszej zdefiniowaną populację niż to wynika z kryteriów selekcji do analizy, a wnioskodawca nie uzasadnił takiego podejścia.*

Populację proponowaną w ramach programu lekowego (PL) dla pegwisomantu, stanowią chorzy, którzy uzyskają największą korzyść z objęcia leczeniem (tj. grupa najbardziej potrzebująca), czyli dorośli od 18 roku życia, z rozpoznaną akromegalią, u których 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.

Zapis w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego mówiący o pacjentach, którzy nie osiągnęli biochemicznej kontroli (normalizacja IGF-1, GH) dotyczy w punkcie drugim (wskazanego programu lekowego) kryteriów rozpoznania akromegalii (stwierdzonej we wszystkich włączonych badaniach). Jednym z kryteriów włączenia do programu lekowego jest potwierdzenie rozpoznania akromegalii na podstawie powszechnie przyjętych kryteriów klinicznych i biochemicznych (tj. IGF-1 powyżej górnej granicy normy dla płci i wieku oraz brak zahamowania wydzielania GH poniżej 1,0 µg/l (ng/ml). A zatem, stwierdzenie „*zdiagnozowana (rozpoznana) akromegalia*” jest jednoznaczne z brakiem kontroli biochemicznej w zakresie IGF-1 i GH.

Ponadto, w punkcie trzecim programu lekowego: „*niewystarczające leczenie operacyjne (zabieg neurochirurgiczny usunięcia guza somatotropowego przysadki) i (lub) radioterapia, i nie osiągnięcie biochemicznej kontroli (normalizacji IGF-1, GH) akromegalii po przynajmniej 6-cio miesięcznym okresie leczenia uzupełniającego analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu*” - zapis ten wynika z definicji kontroli biochemicznej akromegalii celem wykazania nieskuteczności SSA.

Podstawowym celem leczenia akromegalii jest normalizacja wydzielania GH i IGF-1. Przy czym, pegwisomant, który jest pochodną hormonu wzrostu, blokuje receptor GH, prowadząc do zahamowania produkcji białek zależnych od GH i zniesienia biologicznych efektów jego nadmiaru. Efektem zastosowania pegwisomantu jest obniżenie stężenia IGF-1 oraz poprawa w zakresie większości klinicznych objawów akromegalii. Leczenie nie wpływa jednak na wydzielanie GH. Również polskie wytyczne dot. leczenia akromegalii wskazują, że pegwisomant blokujący działanie GH w tkankach docelowych u ponad 90% leczonych normalizuje stężenie IGF-1, prowadząc tym samym do poprawy klinicznej i wyrównania zaburzeń metabolicznych. Ze względu na obwodowe działanie leku stężenie GH nie może służyć do oceny jego skuteczności. Pegwisomant nie wpływa na wielkość guza przysadki, więc w czasie leczenia konieczna jest kontrola jego objętości za pomocą MRI. [4, 3] Określenie w kryteriach kwalifikacji do PL poziomu stężenia GH zostało poddyktowane koniecznością potwierdzenia rozpoznania akromegalii oraz udokumentowania braku skuteczności analogów somatostatyny u pacjentów, którzy mają zostać włączeni do programu lekowego.

Odwołując się, zatem do powyższego akapitu zawężenie kryteriów opisanych we wnioskowanym programie lekowym skutkowałoby brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych. Zatem analitycy przygotowujący AKL dla Wnioskodawcy zdecydowali o włączeniu do przeglądu szerszej populacji w celu zidentyfikowania wszystkich dowodów naukowych dla pegwisomantu.

Istotny jest fakt, iż badana populacja zawiera w sobie populację wnioskowaną, czyli wśród pacjentów obserwowanych w badaniach znajdowali się chorzy spełniający kryteria programu lekowego. Biorąc pod uwagę powyższe uprzejmie prosimy o przyjęcie zastosowanej strategii analitycznej.

3) *Analiza podstawowa analizy ekonomicznej nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1a i 1b Rozporządzenia), z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii. W analizie wnioskodawcy nieprawidłowo oszacowano ten koszt, ponieważ zaniżono zużycie pegwisomantu. W przypadku wydawania pacjentowi leku w trybie leczenia w warunkach domowych (jak założono w analizie) płatnik publiczny ma prawo rozliczyć wydaną, a nie zużytą ilość leku. Tym samym analiza podstawowa powinna zawierać oszacowanie kosztu ocenianej interwencji, który uwzględnia wydane pacjentowi fiołki leku, umożliwiające przyjęcie dawek leku, założonych w analizie.*

Tym samym analiza nie spełnia § 5. ust 2 pkt. 3-7, ust. 5, 7, 9, 10, 11 Rozporządzenia. W związku z ograniczeniami opisanymi powyżej analiza wpływu na budżet nie spełnia § 6 ust. 1 pkt 5, 6, 7, 8, 10, ust. 2, 4 Rozporządzenia.

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują zastosowanie pegwisomantu w ramach programu lekowego, rozliczeniu z NFZ będzie podlegała tylko taka ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom, co oznacza, że płatnik będzie mógł finansować część fiołki w ilości rzeczywiście podanej pacjentowi. Ponieważ w analizie ekonomicznej należy uwzględniać tylko te koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii w codziennej praktyce klinicznej (tj. rzeczywiste zużycie leków przypadające na pojedynczego pacjenta) zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] w analizie podstawowej wykorzystano realne zużycie jednostek uwzględnionych leków (tj. zużyte miligramy produktów, które uwzględniają uśrednioną dawkę przypadającą na pojedynczego pacjenta). W analizie wrażliwości natomiast testowano zużycie pełnych fiołek leków wraz z niewykorzystaną częścią produktów.

Zgodnie z uwagami AOTMiT w załączniku 1 (1.1, 1.2, 1.3) przedstawiono obliczenia analizy podstawowej (wraz z analizą wrażliwości oraz probabilistyczną) zawierającej oszacowanie kosztu ocenianej interwencji, który uwzględnia wydane pacjentowi fiołki leku, umożliwiające przyjęcie dawek leku, założonych w analizie. Średnie dawkowanie uwzględniające rzeczywiste zużycie leku przedstawiono natomiast w analizie wrażliwości. Do niniejszego uzupełnienia dołączono również zaktualizowany plik z modelem (*Model_pegwisomant_akt.trex*).

W załączniku 2 (2.1, 2.2) przedstawiono wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia zawierającej oszacowanie kosztu ocenianej interwencji, który uwzględnia wydane pacjentowi fiołki leku, umożliwiające przyjęcie dawek leku, założonych w analizie. Średnie dawkowanie uwzględniające rzeczywiste zużycie leku przedstawiono w analizie wrażliwości. Do niniejszego uzupełnienia dołączono również zaktualizowany plik z kalkulatorem do BIA (NUEVO_BIA_Somavert_akt.xlsm).

4) *Analiza ekonomiczna nie zawiera badań randomizowanych dowodzących wyższości pegwisomantu nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (art. 13 ust. 2 ustawy o refundacji) i w związku z powyższym analiza ekonomiczna nie zawiera:*

a) *oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).*

b) *oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).*

c) *kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt b (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).*

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

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, technologią opcjonalną jest najlepsza terapia podtrzymująca (ang. *best supportive care*, BSC) lub technologie o skuteczności placebo. A zatem, biorąc pod uwagę powyższe rozważania, jako technologię alternatywną należy uwzględnić placebo lub najlepszą opiekę medyczną.

W przypadku analizowanego leku stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-1 lub nie tolerowali oni takiej terapii komparatorem w ramach analiz HTA powinna być

najlepsza dostępna terapia standardowa rozumiana, jako kontynuacja nieskutecznego leczenia analogami somatostatyny (tzn., pomimo, iż wcześniej nie wykazały one skuteczności w normalizacji stężenia IGF-1) (stanowisko zgodne z opinią analityków AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla leku *Signifor*[®] [1]).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania [6] nie zidentyfikowano badania RCT bezpośrednio porównującego pegwisomant z kontynuacją nieskutecznego SSA we wnioskowanej populacji. Udało się jednak zidentyfikować badanie obserwacyjne (polskie) z grupą kontrolną (*Zgliczyński 2007*), w którym PEG był porównywany z SSA. Wyniki badania *Zgliczyński 2007* wskazują, że dalsze leczenie analogami SSA po ich wcześniejszej nieskuteczności nie powoduje poprawy stężenia IGF-1. Po 12 tygodniach leczenia stężenie IGF-1 było istotnie niższe w grupie leczonej PEG w porównaniu z wartościami wyjściowymi (604 vs 1270 ng/ml) oraz w porównaniu z grupą kontrolną, która kontynuowała leczenie SSA (604 vs 1330), natomiast w grupie leczonej SSA stężenie IGF-1 nie zmniejszyło się w porównaniu do wyników wyjściowych (1270 ng/ml w okresie wyjściowym oraz 1330 ng/ml po 12 tyg.). A zatem kontynuacja leczenia ma w tej populacji skuteczność placebo.

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

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

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy (rozdział 10.2, str. 72-74) przedstawiono iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii/technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię/technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość.

Biorąc jednak pod uwagę uwagi AOTMiT w załączniku 1.2 przedstawiono stosowne kalkulacje.

5) *Analiza ekonomiczna nie zawiera testowania istotnych parametrów, takich jak: skuteczność komparatora (analogów somatostatyny)¹, dawki (zużycia fiolek) pegwisomantu zgodnej z ocenianym programem lekowym i Charakterystyką Produktu Lekowego Somavert (§ 5 ust. 9 pkt 1-3 Rozporządzenia).*

W ramach analizy wrażliwości testowano zużycie pełnych fiolek leku Somavert® (rozdział 11, str. 76-90). Zgodnie z uwagą analityków AOTMiT analizę wrażliwości uzupełniono o parametr dotyczący skuteczności komparatora (szczegóły przedstawiono w załączniku 1.2, do niniejszego uzupełnienia dołączono również zaktualizowany plik z modelem (odpowiedz_SSA_10_5%.trex)).

- Ponadto, zwracam się z uprzejmą prośbą o udostępnienie niepublikowanych danych wykorzystanych w analizach, w celu dokonania ich weryfikacji. Jednocześnie informuję, że przedstawienie w analizach wnioskodawcy danych nieopublikowanych w sytuacji nieprzekazania wykorzystywanych źródeł do Agencji skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych i nie uwzględnieniem ich w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Niepublikowane dane wykorzystane w analizach zostaną przekazane do Agencji.

- Jednocześnie uprzejmie proszę o wskazanie dokładnego sposobu wygenerowania wyników analizy probabilistycznej, zgodnych/zbliżonych do tych opisanych w analizie wnioskodawcy.

Dokładny opis sposobu wygenerowania wyników analizy probabilistycznej zamieszczono w załączniku 1.3.

- W dniu 01.05.2018 r. produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10 E22.0)” został objęty refundacją. Produkt ten stanowi komparator dla wnioskowanego produktu Somavert (pegwisomant) w związku z czym, zwracam się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie go w zaktualizowanych analizach.

Pomimo, iż na dzień złożenia wniosku produkt leczniczy Signifor nie był refundowany, a zatem nie stanowił komparatora dla wnioskowanej interwencji, na prośbę AOTMiT, przedstawiono opracowanie uwzględniające ww. technologię lekową. (Załącznik 2).

¹ Wnioskodawca założył, że skuteczność komparatora będzie odpowiadała placebo, ale w analizie wrażliwości nie testował jego skuteczności, np. zgodnej z badaniem *Trainer 2000*. Wątpliwe jest, że pacjenci będą otrzymywać nieskuteczne leczenie, które nie będzie generować żadnego efektu klinicznego, a jedynie koszty.

1 Załącznik - Analiza ekonomiczna - uzupełnienie

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej (analiza podstawowa wraz z analizą wrażliwości oraz probabilistyczną) zawierającej oszacowanie kosztu ocenianej interwencji, który uwzględnia wydane pacjentowi fiołki leku, umożliwiające przyjęcie dawek leku, założonych w analizie.

W publikacji *Strasburger 2018* [7] podano średnie dawkowanie z dużego rejestru (ACROSTUDY) chorych z akromegalią oraz podano średnie dawki pegwisomantu w zależności, czy uzyskali oni kontrolę choroby (15,6 mg/d), czy też nie (16,7 mg/d). 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. Wykorzystując powyższe średnie dawkowanie założono, że chorzy z normalizacją IGF-1 będą zużywać na dobę fiołkę zawierającą 15 mg, natomiast chorzy bez normalizacji IGF-1 dwie fiołki zawierające 10 mg pegwisomantu. Mając na uwadze wyniki badania RCT *Trainer 2000* [8] po 12 tygodniach uzyskanie kontroli IGF-1 obserwowano u ok. 76,5% pacjentów przyjmujących dawkę 10 mg i 15 mg, a zatem zgodnie z zapisami programu lekowego nie będzie zachodzić potrzeba zwiększania dawki u tych pacjentów. Tym, samym założenia dotyczące zużycia pełnych fiołek leku znajdują potwierdzenie w badaniu *Trainer 2000* i należy je uznać za prawidłowe.

Tabela 2 Roczny koszt terapii pegwisomantem w programie lekowym – zużycie pełnych fiołek leku

Populacja	Dawka inicjująca mg	Średnia dawka mg/d ~ wielkość fiołki	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	15,6~1x15	■	5 543,75	5 478,75	■	■
Chorzy bez normalizacji IGF-1	80	16,9~2x10	■	7 365,00	7 305,00	■	■

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

1.1. Analiza podstawowa

Analiza koszty-konsekwencje

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

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

Tabela 3 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych

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

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

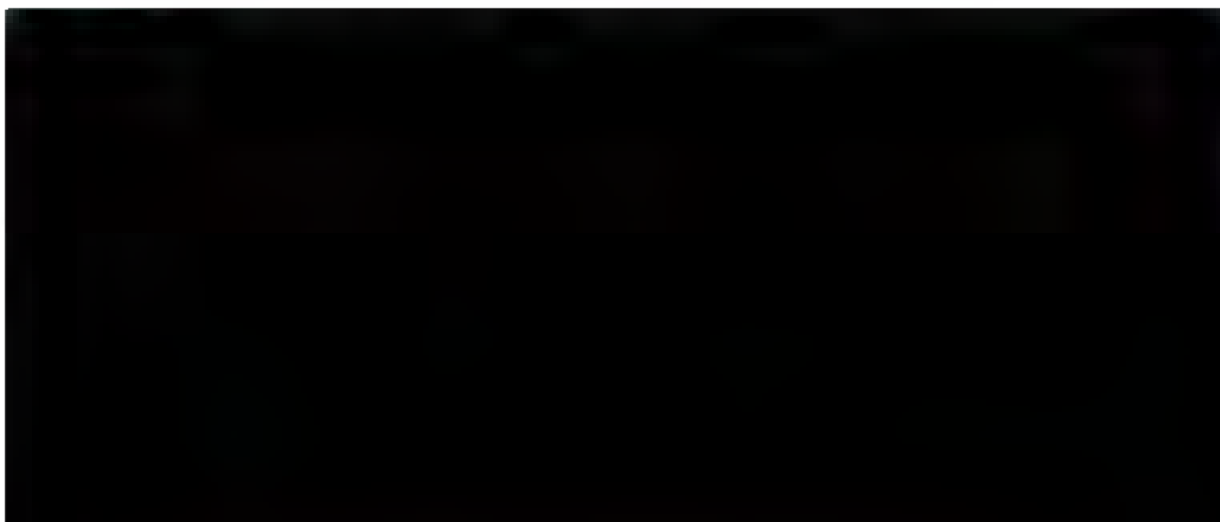
Tabela 4 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 5 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów z uwzględnieniem RSS

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

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





Analiza podstawowa wraz z analizą progową

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

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

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

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

➤ Wyniki bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 6 Wyniki analizy podstawowej – bez uwzględnienia RSS

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

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

[REDACTED]

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji osób 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 pokazują, że PEG jest strategią kosztowniejszą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do kontynuacji nieskutecznego SSA zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. [REDACTED]

[REDACTED]

➤ Wyniki z uwzględnieniem RSS

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanych opakowań leku Somavert® (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu

do wstrzykiwań: 10 mg oraz 15 mg, 30 fiolek (10 mg i 15 mg) + 30 ampułko.-strzyk. (1 ml)) wydawanego w ramach programu lekowego z uwzględnieniem RSS.

Tabela 7 Wyniki analizy podstawowej – z uwzględnieniem RSS

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

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

[REDACTED]

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji osób 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 pokazują, że PEG jest strategią kosztowniejszą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do kontynuacji nieskutecznego SSA zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

[REDACTED]

1.2. Analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wraz z analizą progową oraz współczynnikami CUR dla ocenianej technologii i technologii alternatywnej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również parametr dotyczący skuteczności komparatora zgodny z badaniem *Trainer 2000* [8] (tj. uzyskanie normalizacji u 10,5% chorych).

Wyniki wraz z analizą progową

➤ Bez uwzględnienia RSS

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



Tabela 8 Wyniki analizy wrażliwości - bez uwzględnienia RSS - perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR (PLN/QALY)	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto pegwisonantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] 10 mg, 30 fiolek 15 mg, 30 fiolek
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					
Stan podstawowy (zuzycie pełnych fiolek PEG)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Średnie dawkowanie PEG (15,6 oraz 16,9 mg/d)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Brak uwzględnienia dawki nasycającej PEG	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszty technologii o skuteczności placebo (tylko lamrectyd)	823 825,84	823 825,84	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszty technologii o skuteczności placebo (tylko oktretyd)	987 807,42	987 807,42	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszty monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	891 191,27	891 191,27	10,7495	9,0725	1,6770				
Wiek chorych (45 lat)	942 374,40	942 374,40	11,6364	10,0845	1,5519				
Rozkład pldi (K: 43,75%; M: 56,25%)	868 685,04	868 685,04	10,6892	8,9621	1,7271				
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalności GF-1): 59%	878 892,63	878 892,63	10,6611	9,0725	1,5986				
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalności GF-1): 66%	878 892,63	878 892,63	10,7625	9,0725	1,6900				

UZUPLENIE DO MINIMALNYCH WYMAGANI PEGWISONANT

(SOMAVERT[®], PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZWORU DO WSTRZYKIWANIA, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zdrowiu netto pegwisonantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]	
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					10 mg, 30 fiolek	15 mg, 30 fiolek
Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 94%	██████████	878 892,63	10,9442	9,0725	██████████	1,8716	██████████	██████████	██████████	
Minimalny odsetek przerwania leczenia (pegwisonant): 3%	██████████	878 892,63	10,9926	9,0725	██████████	1,9201	██████████	██████████	██████████	
Maksymalny odsetek przerwania leczenia (pegwisonant): 29%	██████████	878 892,63	10,4108	9,0725	██████████	1,3382	██████████	██████████	██████████	
SMR (1,00: 1,22)	██████████	935 481,12	10,9345	9,6865	██████████	1,2480	██████████	██████████	██████████	
SMR (1,39: 3,29)	██████████	807 537,01	10,2915	8,3022	██████████	1,9893	██████████	██████████	██████████	
SMR (1,00: 2,63)	██████████	838 533,13	10,6755	8,6377	██████████	2,0378	██████████	██████████	██████████	
SMR (1,00: 3,60)	██████████	789 686,62	10,4779	8,1104	██████████	2,3676	██████████	██████████	██████████	
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Concock 2007 [5])	██████████	878 892,63	10,2553	8,6414	██████████	1,6139	██████████	██████████	██████████	
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (AWA Signifor [1])	██████████	878 892,63	10,6174	8,7401	██████████	1,8773	██████████	██████████	██████████	
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	██████████	1 375 481,66	14,9537	12,4723	██████████	2,4814	██████████	██████████	██████████	
Horyzont czasowy 2 lata	██████████	214 569,99	2,3590	2,0940	██████████	0,2650	██████████	██████████	██████████	
Horyzont dożywni (48 lat)	██████████	988 756,23	12,9839	10,3527	██████████	2,6312	██████████	██████████	██████████	
Skuteczność SSA z badanie Traher 2000 (normalizacja IGF-1 10,5%)	██████████	878 892,63	10,7495	9,2003	██████████	1,5492	██████████	██████████	██████████	

PEG - pegwisonant

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISONANT

(SOMAVERT® , PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWANIA, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

Tabela 9 Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS – perspektywa wspólna (NFZ | pacjenta)

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR (PLN/QALY)	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto pegwisonantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					
Stan podstawowy (zużycie pełnych fiolek PEG)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Stadnie dawkowanie PEG (15,6 oraz 16,9 mg/d)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Brak uwzględnienia dawki nasycalącej PEG	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie tekowym (1 784,64 PLN)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty technologii o skuteczności placebo (tylko lamrectyd)	█	919 350,04	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty technologii o skuteczności placebo (tylko oktretyd)	█	988 455,37	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	█	954 854,95	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Wiek chorych (45 lat)	█	1 010 636,46	11,6364	10,0845	█	1,5519	█	█	█
Rozkład pld (K: 43,75%; M: 56,25%)	█	931 609,32	10,6892	8,9621	█	1,7271	█	█	█
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalności GF-1): 59%	█	942 556,31	10,6611	9,0725	█	1,5986	█	█	█
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalności GF-1): 66%	█	942 556,31	10,7625	9,0725	█	1,6900	█	█	█

UZUPLENIE NIE DO MINIMALNYCH WYMAGANI: PEGWISONANT

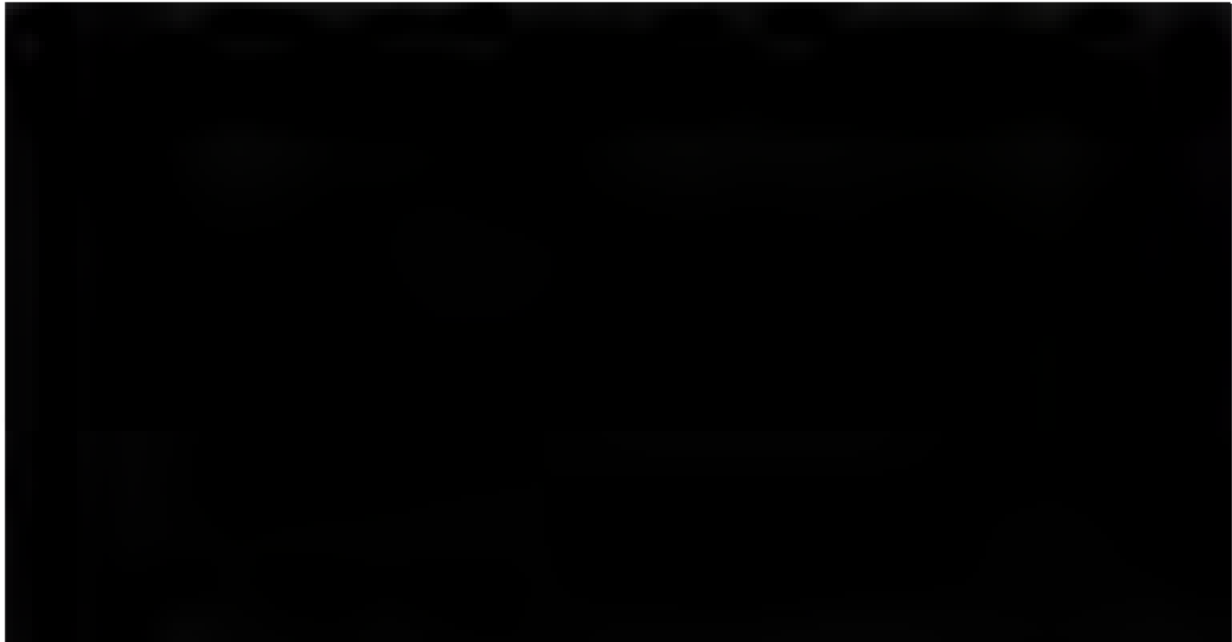
(SOMAVERT® , PROSZEK I ROZPU SZCZALNIK DO SPORZADZANIA ROZWORU DO WSTRZYKIWAN, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto pegwisonantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					
Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 94%	█	942 556,31	10,9442	9,0725	█	1,8716	█	█	█
Minimalny odsetek przerwania leczenia (pegwisonant): 3%	█	942 556,31	10,9926	9,0725	█	1,9201	█	█	█
Maksymalny odsetek przerwania leczenia (pegwisonant): 29%	█	942 556,31	10,4108	9,0725	█	1,3382	█	█	█
SMR (1,00: 1,22)	█	1 003 243,86	10,9345	9,6865	█	1,2480	█	█	█
SMR (1,39: 3,29)	█	886 031,96	10,2915	8,3022	█	1,9893	█	█	█
SMR (1,00: 2,63)	█	899 273,32	10,6755	8,6377	█	2,0378	█	█	█
SMR (1,00: 3,60)	█	846 888,55	10,4779	8,1104	█	2,3676	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (AWA Signifor [1])	█	942 556,31	10,2553	8,6414	█	1,6139	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (AWA Signifor [1])	█	942 556,31	10,6174	8,7401	█	1,8773	█	█	█
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	█	1 475 094,93	14,9537	12,4723	█	2,4814	█	█	█
Horizont czasowy 2 lata	█	230 112,63	2,3590	2,0940	█	0,2650	█	█	█
Horizont dożywcni (48 lat)	█	1 060 378,01	12,9839	10,3527	█	2,6312	█	█	█
Skuteczność SSA z badanie Traher 2000 (normalizacja IGF-1 10,5%)	█	942 556,31	10,7495	9,2003	█	1,5492	█	█	█

PEG - pegwisonant

UZUPLENIE NIE DO MINIMALNYCH WYMAGANI: PEGWISONANT (SOMAVERT® , PROSZEK I ROZPU SZCZALNIK DO SPORZADZANIA ROZWORU DO WSTRZYKIWAN, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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



[Redacted line]

➤ Z uwzględnieniem RSS

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



Tabela 10 Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS – perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto pegwisonantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] 10 mg, 30 fiolek 15 mg, 30 fiolek
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					
Stan podstawowy (zuzycie pełnych fiolek PEG)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Średnie dawkowanie PEG (15,6 oraz 16,9 mg/d)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Brak uwzględnienia dawki nasycalącej PEG	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	878 892,63	878 892,63	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszty technologii o skuteczności placebo (tylko lamrectyd)	823 825,84	823 825,84	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszty technologii o skuteczności placebo (tylko oktretyd)	987 807,42	987 807,42	10,7495	9,0725	1,6770				
Koszty monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	891 191,27	891 191,27	10,7495	9,0725	1,6770				
Wiek chorych (45 lat)	942 374,40	942 374,40	11,6364	10,0845	1,5519				
Rozkład pld (K: 43,75%; M: 56,25%)	868 685,04	868 685,04	10,6892	8,9621	1,7271				
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalności GF-1): 59%	878 892,63	878 892,63	10,6611	9,0725	1,5986				
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalności GF-1): 66%	878 892,63	878 892,63	10,7625	9,0725	1,6900				

UZUPLENIE DO MINIMALNYCH WYMAGANI PEGWISONANT

(SOMAVERT[®], PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZWORU DO WSTRZYKIWANIA, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zdrowiu netto pegwisoimantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]	
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					10 mg, 30 fiolek	15 mg, 30 fiolek
Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 94%	██████████	878 892,63	10,9442	9,0725	██████████	1,8716	██████████	██████████	██████████	
Minimalny odsetek przerwania leczenia (pegwisoimant): 3%	██████████	878 892,63	10,9926	9,0725	██████████	1,9201	██████████	██████████	██████████	
Maksymalny odsetek przerwania leczenia (pegwisoimant): 29%	██████████	878 892,63	10,4108	9,0725	██████████	1,3382	██████████	██████████	██████████	
SMR (1,00: 1,22)	██████████	935 481,12	10,9345	9,6865	██████████	1,2480	██████████	██████████	██████████	
SMR (1,39: 3,29)	██████████	807 537,01	10,2915	8,3022	██████████	1,9893	██████████	██████████	██████████	
SMR (1,00: 2,63)	██████████	838 533,13	10,6755	8,6377	██████████	2,0378	██████████	██████████	██████████	
SMR (1,00: 3,60)	██████████	789 686,62	10,4779	8,1104	██████████	2,3676	██████████	██████████	██████████	
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Concock 2007 [5])	██████████	878 892,63	10,2553	8,6414	██████████	1,6139	██████████	██████████	██████████	
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (AWA Signifor [1])	██████████	878 892,63	10,6174	8,7401	██████████	1,8773	██████████	██████████	██████████	
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	██████████	1 375 481,66	14,9537	12,4723	██████████	2,4814	██████████	██████████	██████████	
Horyzont czasowy 2 lata	██████████	214 569,99	2,3590	2,0940	██████████	0,2650	██████████	██████████	██████████	
Horyzont dożywcni (48 lat)	██████████	988 756,23	12,9839	10,3527	██████████	2,6312	██████████	██████████	██████████	
Skuteczność SSA z badanie Traher 2000 (normalizacja IGF-1 10,5%)	██████████	878 892,63	10,7495	9,2003	██████████	1,5492	██████████	██████████	██████████	

PEG - pegwisoimant

UZUPLENIE NIE DO MINIMALNYCH WYMAGANI! PEGWISOIMANT (SOMAVERT® , PROSZEK I ROZPU SZCZALNIK DO SPORZADZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWANIA, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

Tabela 11 Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS – perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR (PLN/QALY)	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto pegwisonantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					
Stan podstawowy (zużycie pełnych fiolek PEG)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Średnie dawkowanie PEG (15,6 oraz 16,9 mg/d)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Brak uwzględnienia dawki nasycającej PEG	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie tekowym (1 784,64 PLN)	█	942 556,31	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty technologii o skuteczności placebo (tylko lamrectyd)	█	919 350,04	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty technologii o skuteczności placebo (tylko oktretyd)	█	988 455,37	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Koszty monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	█	954 854,95	10,7495	9,0725	█	1,6770	█	█	█
Wiek chorych (45 lat)	█	1 010 636,46	11,6364	10,0845	█	1,5519	█	█	█
Rozkład pld (K: 43,75%; M: 56,25%)	█	931 609,32	10,6892	8,9621	█	1,7271	█	█	█
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalności GF-1): 59%	█	942 556,31	10,6611	9,0725	█	1,5986	█	█	█
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalności GF-1): 66%	█	942 556,31	10,7625	9,0725	█	1,6900	█	█	█

UZUPLENIE DO MINIMALNYCH WYMAGANI: PEGWISONANT

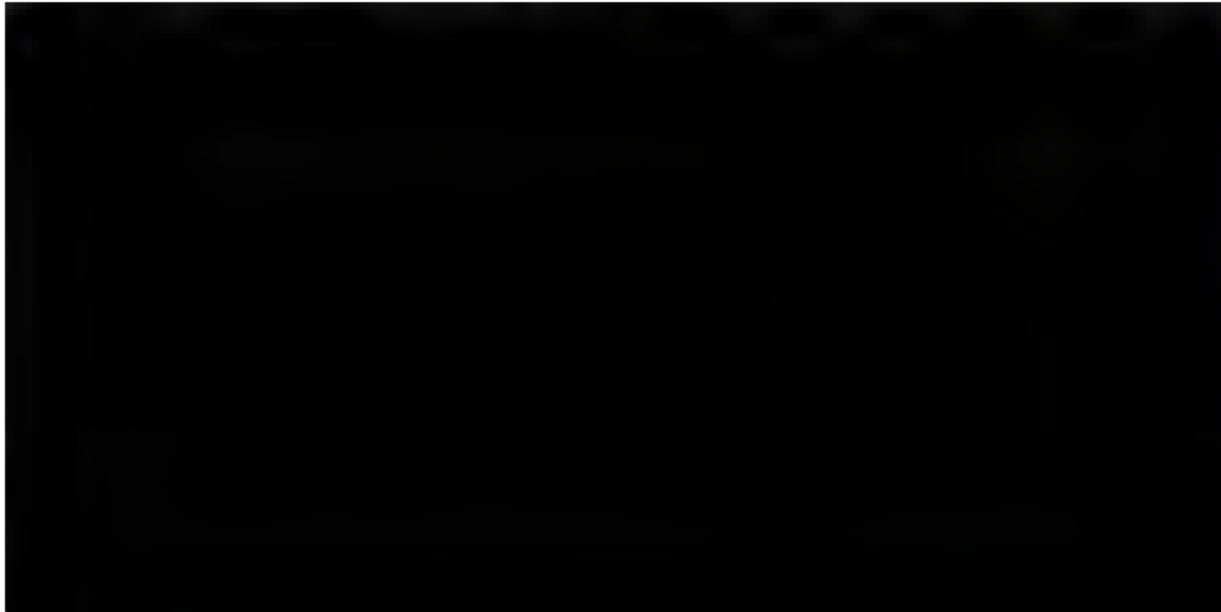
(SOMAVERT[®], PROSZEK I ROZPUSTZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWANIA, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto pegwisorantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA					
Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 94%	█	942 556,31	10,9442	9,0725	█	1,8716	█	█	
Minimalny odsetek przerwania leczenia (pegwisorant): 3%	█	942 556,31	10,9926	9,0725	█	1,9201	█	█	
Maksymalny odsetek przerwania leczenia (pegwisorant): 29%	█	942 556,31	10,4108	9,0725	█	1,3382	█	█	
SMR (1,00: 1,22)	█	1 003 243,86	10,9345	9,6865	█	1,2480	█	█	
SMR (1,39: 3,29)	█	886 031,96	10,2915	8,3022	█	1,9893	█	█	
SMR (1,00: 2,63)	█	899 273,32	10,6755	8,6377	█	2,0378	█	█	
SMR (1,00: 3,60)	█	846 888,55	10,4779	8,1104	█	2,3676	█	█	
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Concock 2007 [5])	█	942 556,31	10,2553	8,6414	█	1,6139	█	█	
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (AWA Signifor [1])	█	942 556,31	10,6174	8,7401	█	1,8773	█	█	
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	█	1 475 094,93	14,9537	12,4723	█	2,4814	█	█	
Horizont czasowy 2 lata	█	230 112,63	2,3590	2,0940	█	0,2650	█	█	
Horizont dożywcni (48 lat)	█	1 060 378,01	12,9839	10,3527	█	2,6312	█	█	
Skuteczność SSA z badanie Traher 2000 (normalizacja IGF-1 10,5%)	█	942 556,31	10,7495	9,2003	█	1,5492	█	█	

PEG - pegwisorant

UZUPLENIE NIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ! PEGWISOMANT (SOMAVERT® , PROSZEK I ROZPU SZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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



W tabeli poniżej przedstawiono analizę progową dla ocenianych opakowań leku Somavert® oraz za 1 mg pegwisomantu. Analizę progową wykonano z wykorzystaniem programu *TreeAge* (program umożliwia wykonanie analizy progowej nawet w przypadku mikrosymulacji) dla 1 000 kroków. Szczegóły przeprowadzenia analizy progowej opisano w dokumencie *AE_Somavert.docx* (rozdział 16.5).

Tabela 12 Analiza progowa

Parametr	Cena zbytu netto pegwisomantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] z perspektywy NFZ			Cena zbytu netto pegwisomantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] z perspektywy wspólnej		
	10 mg, 30 folek	15 mg, 30 folek	za 1 mg	10 mg, 30 folek	15 mg, 30 folek	za 1 mg
Stan podstawowy (zużycie pełnych folek PEG)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Srednie dawkowanie PEG (15,6 oraz 16,9 mg/d)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak uwzględnienia dawki nasycającej PEG	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Parametr	Cena zbytu netto pegwisomantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] z perspektywy NFZ			Cena zbytu netto pegwisomantu dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] z perspektywy wspólnej		
	10 mg, 30 folek	15 mg, 30 folek	za 1 mg	10 mg, 30 folek	15 mg, 30 folek	za 1 mg
Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko lanreotyd)						
Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko oktreotyd)						
Koszt monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)						
Wiek chorych (45 lat)						
Rozkład płci (K: 43,75%; M: 56,25%)						
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 59%						
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 66%						
Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 84%						
Minimalny odsetek przerwania leczenia (pegwisomant): 3%						
Maksymalny odsetek przerwania leczenia (pegwisomant): 29%						
SMR (1,00; 1,22)						
SMR (1,39; 3,29)						
SMR (1,00; 2,63)						
SMR (1,00; 3,60)						
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Cannock 2007 [5])						
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (AWA Signifor [1])						
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)						
Horyzont czasowy 2 lata						
Horyzont dożywności (48 lat)						
Skuteczność SSA z badania Trainer 2000 (normalizacja IGF-1 10,5%)						

Poniżej przedstawiono oszacowania:

- ✓ ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);

- ✓ ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);
- ✓ kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt b (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia). Analizę progową wykonano z wykorzystaniem programu TreeAge (program umożliwia wykonanie analizy progowej nawet w przypadku mikrosymulacji) dla 1 000 kroków. Szczegóły przeprowadzenia analizy progowej opisano w dokumencie *AE_Somavert.docx* (rozdział 16.5).

Tabela 13 Współczynnik CUR wraz z analizą progową bez uwzględnienia RSS

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)		
	Koszt/efekt PEG (CUR ₁)	Koszt/efekt SSA (CUR ₂)	Cena zbytu netto pegwisomantu, przy której CUR ₁ =CUR ₂ za 1 mg	Koszt/efekt PEG (CUR ₁)	Koszt/efekt SSA (CUR ₂)	Cena zbytu netto pegwisomantu, przy której CUR ₁ =CUR ₂ za 1 mg
Stan podstawowy (zużycie pełnych folek PEG)	██████████	96 874,01	██████████	██████████	103 891,20	██████████
Srednie dawkowanie PEG (15,6 oraz 16,9 mg/d)	██████████	96 874,01	██████████	██████████	103 891,20	██████████
Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	██████████	96 874,01	██████████	██████████	103 891,20	██████████
Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	██████████	96 874,01	██████████	██████████	103 891,20	██████████
Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	██████████	96 874,01	██████████	██████████	103 891,20	██████████
Brak uwzględnienia dawki nasycającej PEG	██████████	96 874,01	██████████	██████████	103 891,20	██████████
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	██████████	96 874,01	██████████	██████████	103 891,20	██████████
Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko lanreotyd)	██████████	90 804,39	██████████	██████████	101 333,34	██████████
Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko oktreatyd)	██████████	108 878,90	██████████	██████████	108 950,32	██████████
Koszt monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	██████████	98 229,80	██████████	██████████	105 246,79	██████████
Wiek chorych (45 lat)	██████████	93 447,54	██████████	██████████	100 216,53	██████████
Rozkład płci (K: 43,75%; M: 56,25%)	██████████	96 928,45	██████████	██████████	103 949,58	██████████
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 59%	██████████	96 874,01	██████████	██████████	103 891,20	██████████

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)		
	Koszt/efekt PEG (CUR ₁)	Koszt/efekt SSA (CUR ₂)	Cena zbytu netto pegwisomantu, przy której CUR ₁ =CUR ₂ za 1 mg	Koszt/efekt PEG (CUR ₁)	Koszt/efekt SSA (CUR ₂)	Cena zbytu netto pegwisomantu, przy której CUR ₁ =CUR ₂ za 1 mg
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 66%	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 84%	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
Minimalny odsetek przerwania leczenia (pegwisomant): 3%	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
Maksymalny odsetek przerwania leczenia (pegwisomant): 29%	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
SMR (1,00; 1,22)	████████	98 575,79	████████	████████	103 571,38	████████
SMR (1,39; 3,29)	████████	97 267,99	████████	████████	104 313,72	████████
SMR (1,00; 2,63)	████████	97 078,40	████████	████████	104 110,39	████████
SMR (1,00; 3,60)	████████	97 367,70	████████	████████	104 420,65	████████
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Connock 2007 [5])	████████	101 707,74	████████	████████	109 075,06	████████
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (AWA Signfor [1])	████████	100 558,50	████████	████████	107 842,58	████████
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	████████	110 281,37	████████	████████	118 269,74	████████
Horyzont czasowy 2 lata	████████	102 470,68	████████	████████	109 893,27	████████
Horyzont dożywności (48 lat)	████████	95 507,05	████████	████████	102 425,22	████████
Skuteczność SSA z badania <i>Trainer 2000</i> (normalizacja IGF-1 10,5%)	████████	95 528,69	████████	████████	102 448,43	████████

Tabela 14 Współczynnik CUR wraz z analizą progową z uwzględnieniem RSS

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)		
	Koszt/efekt PEG (CUR ₁)	Koszt/efekt SSA (CUR ₂)	Cena zbytu netto pegwisomantu, przy której CUR ₁ =CUR ₂ za 1 mg	Koszt/efekt PEG (CUR ₁)	Koszt/efekt SSA (CUR ₂)	Cena zbytu netto pegwisomantu, przy której CUR ₁ =CUR ₂ za 1 mg
Stan podstawowy (zużycie pełnych folek PEG)	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
Średnie dawkowanie PEG (15,6 oraz 16,9 mg/d)	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
Dawkowanie PEG (16,38 mg/d)	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
Dawkowanie PEG (15,6 mg/d)	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISOMANT
(SOMAVERT®, PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)		
	Koszt/efekt PEG (CUR ₁)	Koszt/efekt SSA (CUR ₂)	Cena zbytu netto pegwisolantu, przy której CUR ₁ =CUR ₂ za 1 mg	Koszt/efekt PEG (CUR ₁)	Koszt/efekt SSA (CUR ₂)	Cena zbytu netto pegwisolantu, przy której CUR ₁ =CUR ₂ za 1 mg
Dawkowanie PEG (18,1 mg/d)	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
Brak uwzględnienia dawki nasycającej PEG	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko lanreotyd)	████████	90 804,39	████████	████████	101 333,34	████████
Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko oktreotyd)	████████	108 878,90	████████	████████	108 950,32	████████
Koszt monitorowania o skuteczności placebo (1 830 PLN)	████████	98 229,60	████████	████████	105 246,79	████████
Wiek chorych (45 lat)	████████	93 447,54	████████	████████	100 216,53	████████
Rozkład płci (K: 43,75%; M: 56,25%)	████████	96 928,45	████████	████████	103 949,58	████████
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 59%	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 66%	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 84%	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
Minimalny odsetek przerwania leczenia (pegwisolant): 3%	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
Maksymalny odsetek przerwania leczenia (pegwisolant): 29%	████████	96 874,01	████████	████████	103 891,20	████████
SMR (1,00; 1,22)	████████	96 575,79	████████	████████	103 571,38	████████
SMR (1,39; 3,29)	████████	97 267,99	████████	████████	104 313,72	████████
SMR (1,00; 2,63)	████████	97 078,40	████████	████████	104 110,39	████████
SMR (1,00; 3,60)	████████	97 367,70	████████	████████	104 420,65	████████
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Connock 2007 [5])	████████	101 707,74	████████	████████	109 075,06	████████
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (AWA Signifor [1])	████████	100 558,50	████████	████████	107 842,58	████████
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	████████	110 281,37	████████	████████	118 269,74	████████
Horyzont czasowy 2 lata	████████	102 470,68	████████	████████	109 893,27	████████
Horyzont dożywni (48 lat)	████████	95 507,05	████████	████████	102 425,22	████████

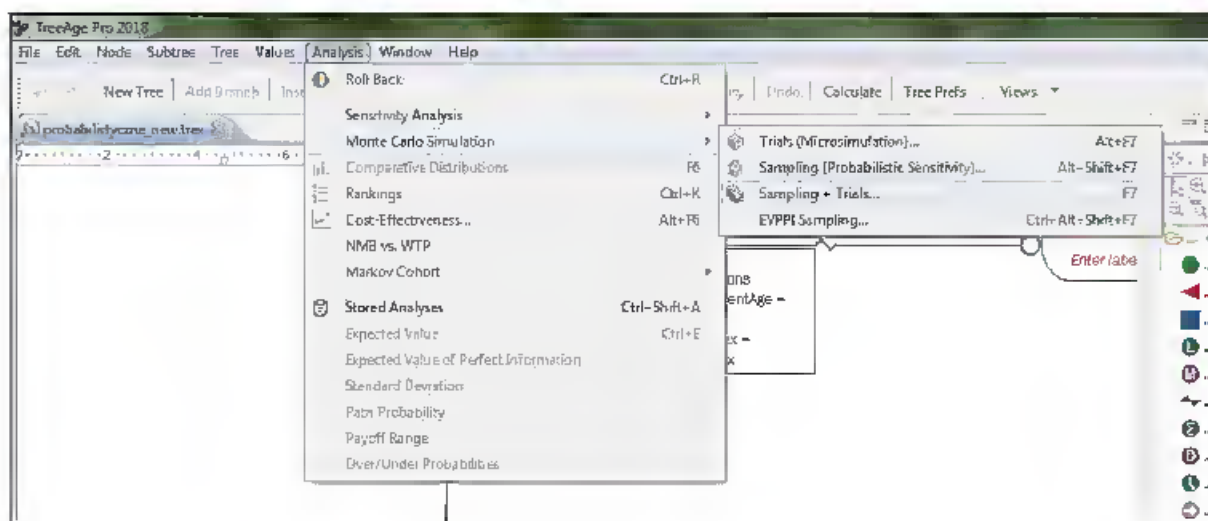
**UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISOMANT
(SOMAVERT®, PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII**

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)		
	Koszt/efekt PEG (CUR ₁)	Koszt/efekt SSA (CUR ₂)	Cena zbytu netto pegwisomantu, przy której CUR ₁ =CUR ₂ za 1 mg	Koszt/efekt PEG (CUR ₁)	Koszt/efekt SSA (CUR ₂)	Cena zbytu netto pegwisomantu, przy której CUR ₁ =CUR ₂ za 1 mg
Skuteczność SSA z badania <i>Trainer 2000</i> (normalizacja IGF-1 10.5%)	██████████	95 528,69	██████████	██████████	102 448,43	██████████

1.3. Analiza probabilistyczna

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Szczegółowy opis założeń oraz parametrów i ich rozkładów przedstawiony został w dokumencie *AE_Somavert.docx* (rozdział 11.2, str. 90-98).

Analizę probabilistyczną przeprowadzono w programie *TreeAge Pro 2018* metodą symulacji *Monte Carlo* (dla 1 000 kroków). Z uwagi na wykorzystanie trackerów w modelu wykorzystano opcję *Sampling+Trials*.



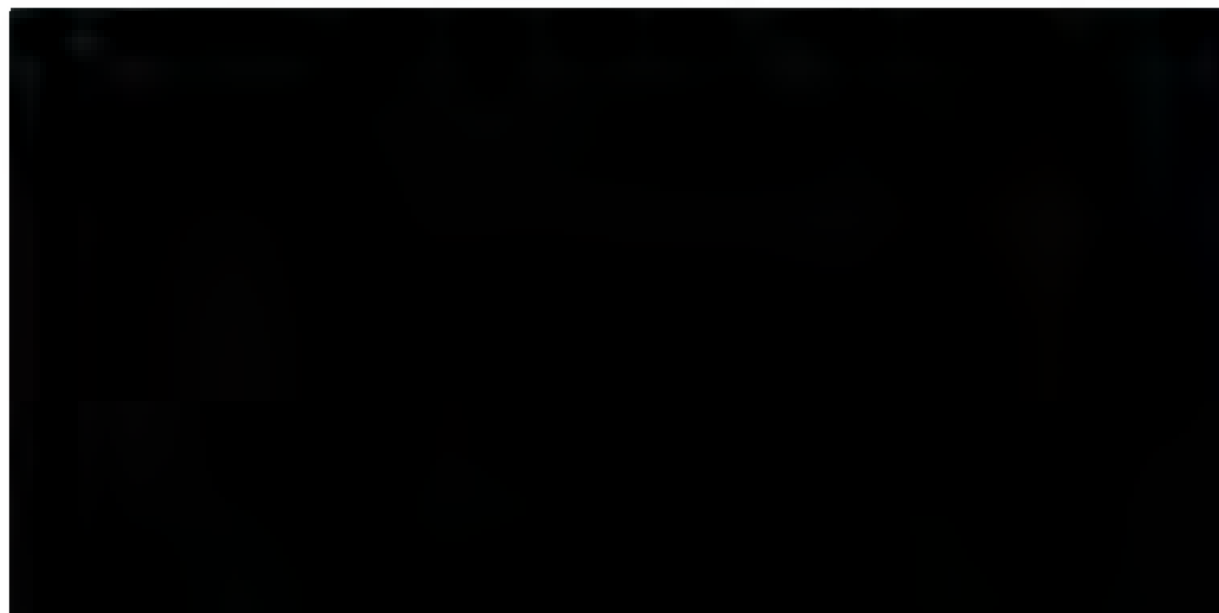
➤ Bez uwzględnienia RSS

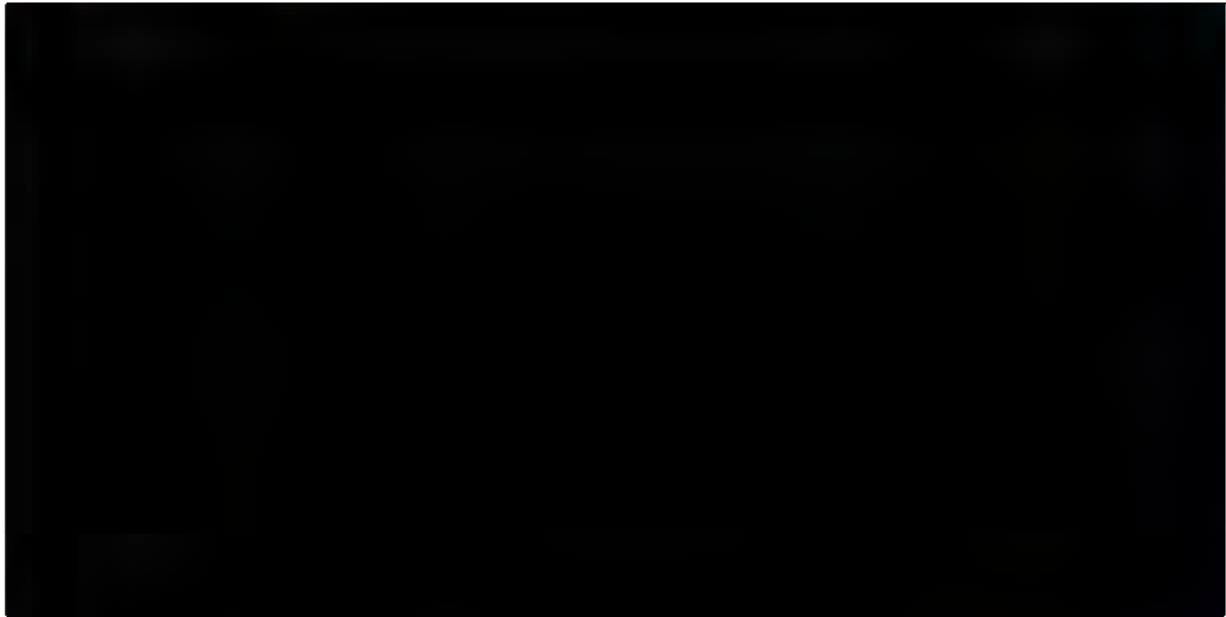
Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i wspólnej dla porównania PEG vs SSA w przypadku, gdy ocenianym efektem końcowym są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) bez uwzględnienia RSS.

Tabela 15 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja *Monte Carlo* – bez uwzględnienia RSS

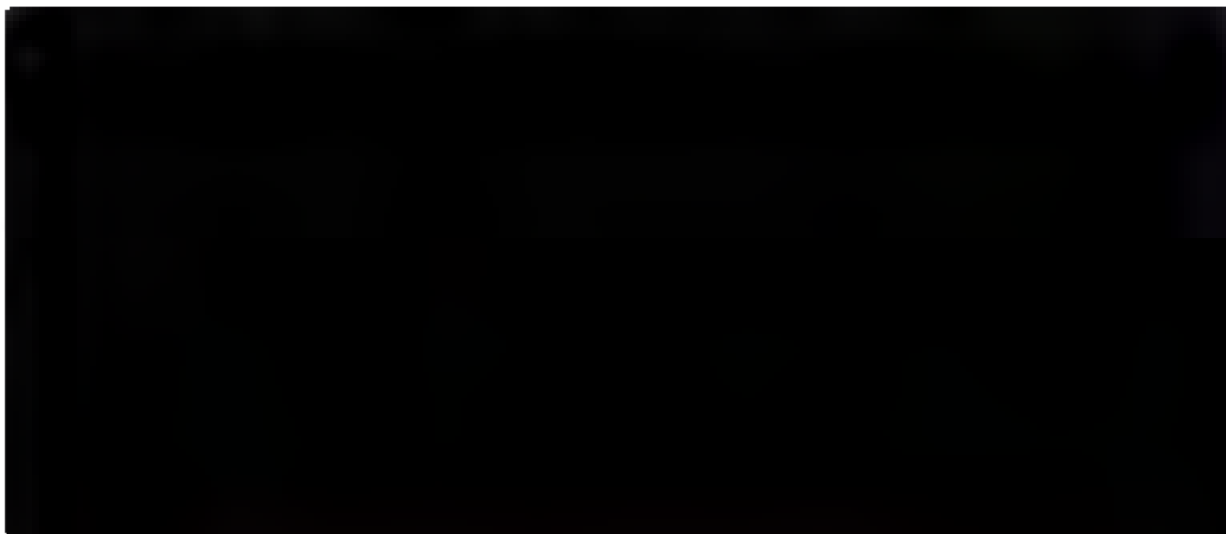
Parametr		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA
Koszt [PLN]	Średnia		879 297,12		942 990,10
	Odchylenie standardowe (SD)		7 790,93		8 355,28
	Wartość minimalna		855 640,62		917 620,01
	Mediana		879 144,78		942 826,72
	Wartość maksymalna		905 734,20		971 342,18
Efekt [QALY]	Średnia	10,77	9,08	10,77	9,08
	Odchylenie standardowe (SD)	0,08	0,08	0,08	0,08
	Wartość minimalna	10,49	8,83	10,49	8,83
	Mediana	10,77	9,08	10,77	9,08
	Wartość maksymalna	11,07	9,36	11,07	9,36

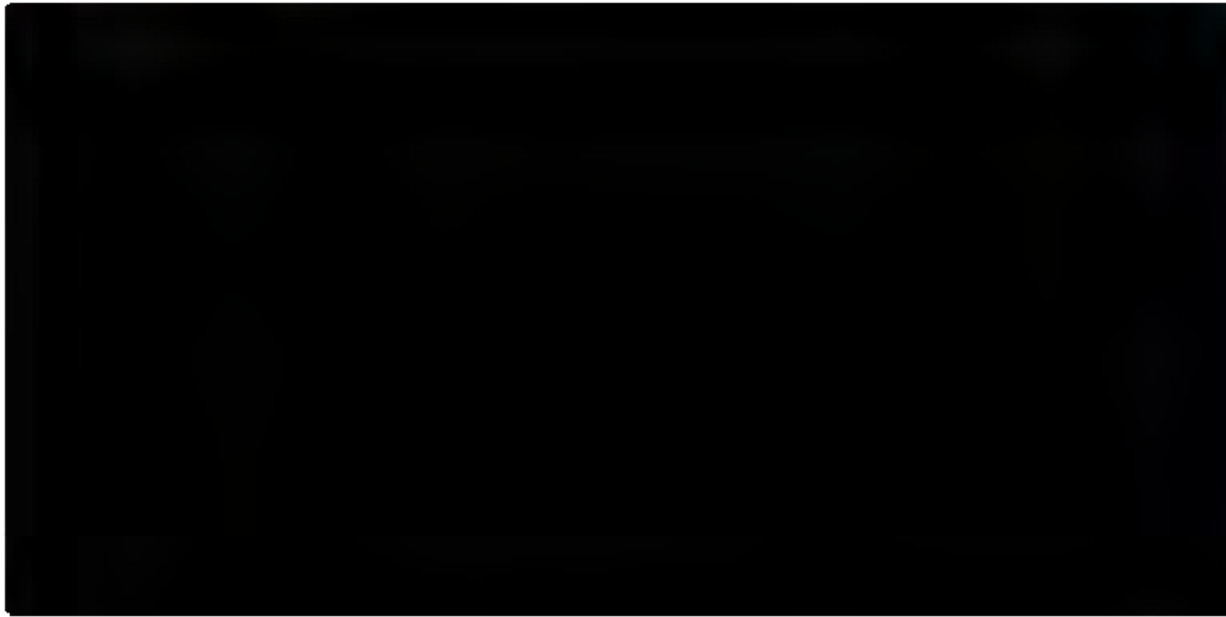
Graficzne przedstawienia wyników symulacji *Monte Carlo* dla porównania PEG vs SSA znajdują się na poniższych wykresach. Krzywa o kształcie elipsy wyznacza 95% przedział ufności wokół inkrementalnego współczynnika koszty-żyteczność. Brak przerywanej prostej na wykresie oznacza brak granicy kosztowej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





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





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

➤ Z uwzględnieniem RSS

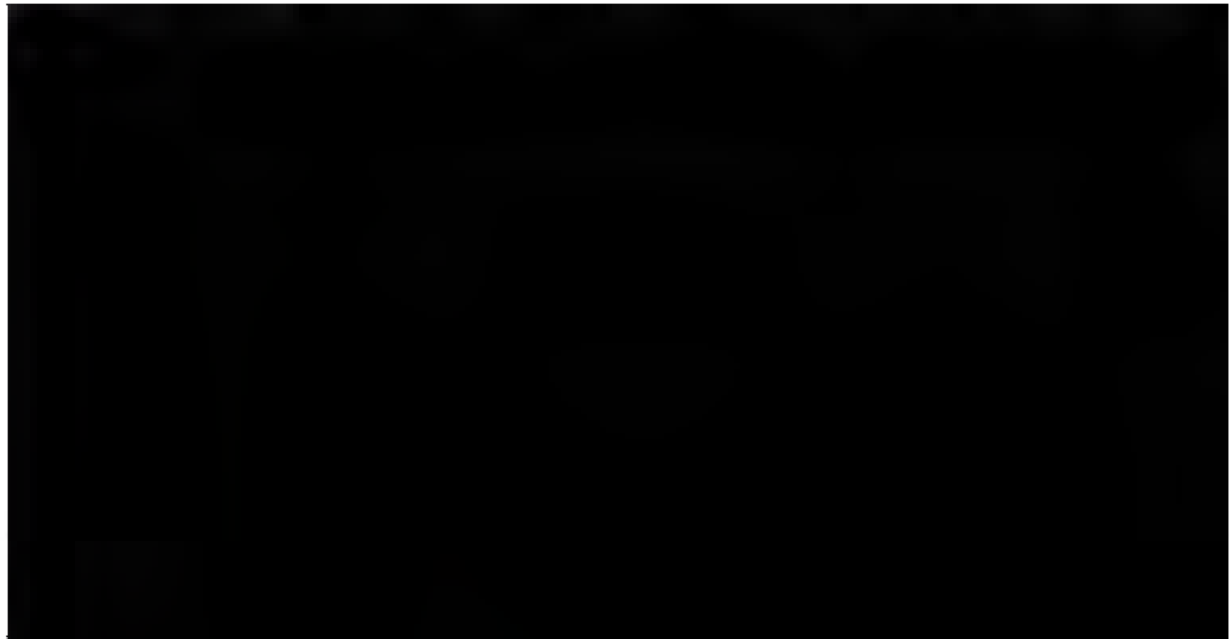
Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ i wspólnej dla porównania PEG vs SSA w przypadku, gdy ocenianym efektem końcowym są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) z uwzględnieniem RSS. Analizę przeprowadzono metodą symulacji *Monte Carlo* (dla 100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

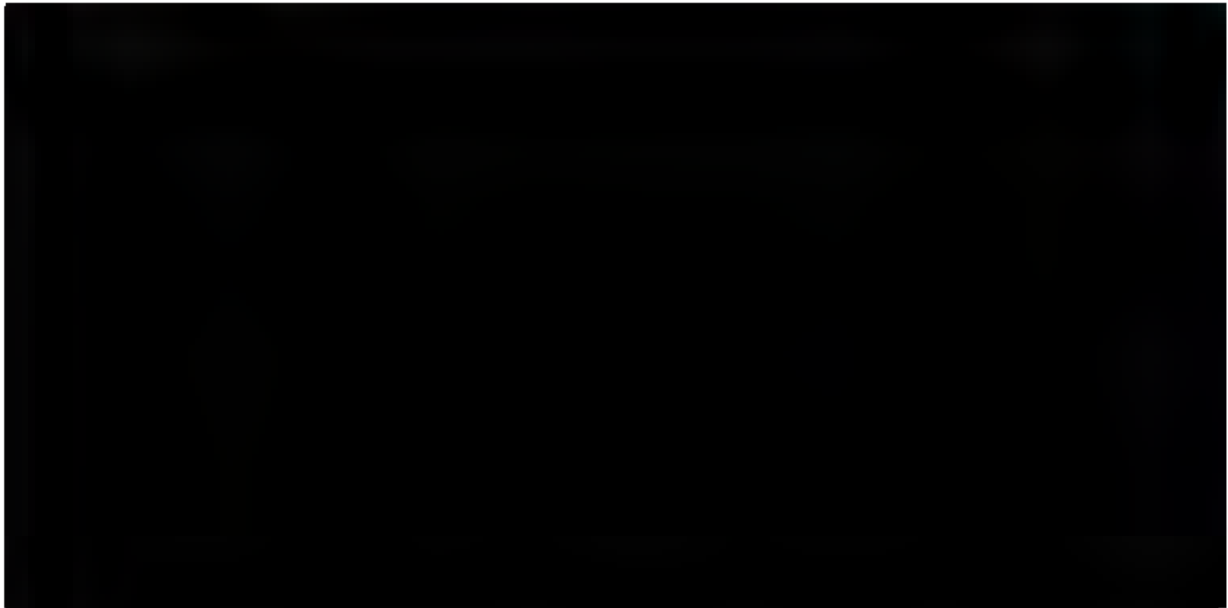
Tabela 16 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja *Monte Carlo* – z uwzględnieniem RSS

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

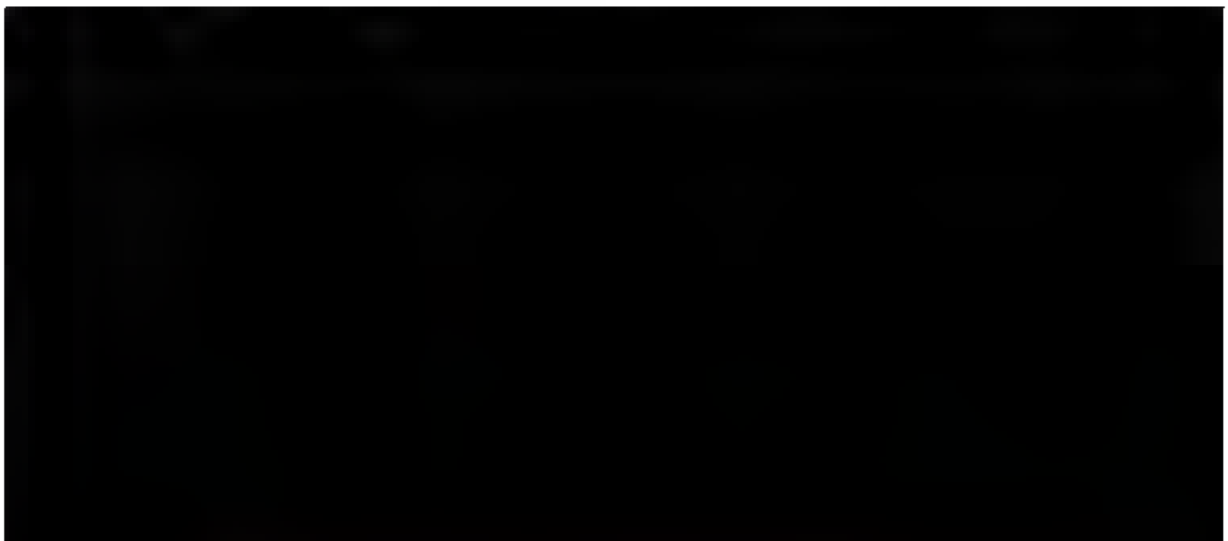
Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	PEG	Kontynuacja SSA	PEG	Kontynuacja SSA
Wartość maksymalna		905 734,20		971 342,18
Średnia	10,77	9,08	10,77	9,08
Odchylenie standardowe (SD)	0,08	0,08	0,08	0,08
Wartość minimalna	10,49	8,83	10,49	8,83
Mediana	10,77	9,08	10,77	9,08
Wartość maksymalna	11,07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

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





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





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

2 Załącznik - Analiza wpływu na system ochrony zdrowia - uzupełnienie

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (analiza podstawowa wraz z analizą wrażliwości) zawierającej oszacowanie kosztu ocenianej interwencji, który uwzględnia wydane pacjentowi fiołki leku, umożliwiające przyjęcie dawek leku, założonych w analizie.

W publikacji *Strasburger 2018* [7] podano średnie dawkowanie z dużego rejestru (ACROSTUDY) chorych z akromegalią oraz podano średnie dawki pegwisomantu w zależności, czy uzyskali oni kontrolę choroby (15,6 mg/d), czy też nie (16,7 mg/d). 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. Wykorzystując powyższe średnie dawkowanie założono, że chorzy z normalizacją IGF-1 będą zużywać na dobę fiołkę zawierającą 15 mg, natomiast chorzy bez normalizacji IGF-1 dwie fiołki zawierające 10 mg pegwisomantu.

Tabela 17 Roczny koszt terapii pegwisomantem w programie lekowym - zużycie pełnych fiołek leku

Populacja	Dawka inicjująca mg	Średnia dawka mg/d ~ wielkość fiołki	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	15,6~1x15	■	5 543,75	5 478,75	■	■
Chorzy bez normalizacji IGF-1	80	16,9~2x10	■	7 365,00	7 305,00	■	■

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

2.1. Analiza podstawowa

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 18 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględniania RSS

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydutki (+) / 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]	16 893 750	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	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332	■	■	■	■	■	■	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	-	■	■	■	-	-	-	

UZUPLENIE NIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ! PEGWISOMANT (SOMAVERT® , PROSZEK I ROZPU SZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWANIA, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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 wspólna											
Koszty pegwisomantu* [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
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	
Koszty 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

UZUPLENIE NIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ! PEGWISOMANT (SOMAVERT® , PROSZEK I ROZPU SZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa wspólna

[Redacted text block]



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, 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 19 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędność (-) 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]	0	0	0	0	█	█	█	█	█	█	█
Koszty SSA [PLN]	16 893 750	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	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332	█	█	█	█	█	█	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	-	█	█	█	-	-	-	

UZUPLENIE NIE DO MINIMALNYCH WYMAGANI: PEGWISOMANT
(SONAVERT® , PROSZEK I ROZPU SZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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 wspólna											
Koszty pegwisomantu* [PLN]	0	0	0	0							
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	
Koszty 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

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISOMANT

(SONAVERT® , PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

Perspektywa wspólna

[Redacted text block]

[Redacted text block]



2.2. Analiza wrażliwości

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 20 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											
Stan podstawowy (zużycie pełnych fiolek PEG)	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: Średnie dawkowanie PEG (15,6 oraz 16,9 mg/d)	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 uwzględnienie dawki nasycalnej PEG	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332	█	█	█	█	█	█	█

UZUPLENIE NIE DO MINIMALNYCH WYMAGANI: PEGWISOMANT

(SONAVERT®, PROSZEK I ROZPUSTZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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
AW6: Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW7: Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko laniałyca)	15 974 505	6 077 084	14 515 004	16 326 991							
AW8: Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko okuletyca)	19 154 211	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): 68%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW12: Meksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 84%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							

UZUPLENIE NIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISOMANT

(SONAVERT® , PROZEN I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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
AW13: Minimalny odsetek przetrwania leczenia (pegwisomant): 3%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW14: Maksymalny odsetek przetrwania 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											
Stan podstawowy (zużycie pełnych fiolek PEG)	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							

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISOMANT

(SONAVERT® , PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWANIA, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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
Scenariusz maksymalny	33 791 027	12 562 982	30 006 451	33 752 321							
AW1: Średnie dawkowanie PEG (15,6 oraz 16,9 mg/d)	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							
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 lanretyd)	1 782 679	6 781 734	16 198 047	18 220 137							
AW8: Koszt technologii	19 166 775	7 291 500	17 415 615	19 589 701							

UZUPLENIE NIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISOMANT

(SONAVERT® , PROSZEK I ROZPU SZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWANIA, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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							
o skuteczności placebo (tylko określony)																		
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														
AW11: Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 66%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052														
AW12: Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 84%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052														
AW13: Minimalny odsetek przetrwania leczenia (pegwisonem): 3%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052														
AW14: Maksymalny odsetek przetrwania leczenia (pegwisonem): 29%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052														

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISONAMANT

(SONAVERT® , PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWANIA, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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
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							

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISOMANT

(SONAVERT®, PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWANIA, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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 21 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											
Stan podstawowy (zużycie pełnych fiolek PEG)	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: Średnie dawkowanie PEG (15,6 oraz 16,9 mg/d)	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 uwzględnienie dawki nasycalnej PEG	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332	█	█	█	█	█	█	█

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISOMANT

(SONAVERT®, PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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
AW6: Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW7: Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko laniałyca)	15 974 505	6 077 084	14 515 004	16 326 991							
AW8: Koszt technologii o skuteczności placebo (tylko okuletyca)	19 154 211	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): 68%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW12: Meksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 84%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							

UZUPLENIE NIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISOMANT

(SONAVERT® , PROSZEK I ROZPU SZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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
AW13: Minimalny odsetek przetrwania leczenia (pegwisomant): 3%	17 042 284	6 483 293	15 485 227	17 418 332							
AW14: Maksymalny odsetek przetrwania 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											
Stan podstawowy (zużycie pełnych fiolek PEG)	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							

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISOMANT

(SONAVERT® , PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWAŃ, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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
Scenariusz maksymalny	33 791 027	12 562 982	30 006 451	33 752 321							
AW1: Średnie dawkowanie PEG (15,6 oraz 16,9 mg/d)	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							
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 lanretyd)	1 782 679	6 781 734	16 198 047	18 220 137							
AW8: Koszt technologii	19 166 775	7 291 500	17 415 615	19 589 701							

UZUPLENIE NIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISOMANT

(SONAVERT® , PROSZEK I ROZPU SZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWANIA, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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							
o skuteczności placebo (tylko okretydy)																		
AW9: Koszt montowania 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														
AW11: Odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 66%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052														
AW12: Maksymalna odpowiedź na leczenie (uzyskanie normalizacji IGF-1): 84%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052														
AW13: Minimalny odsetek przetrwania leczenia (pegwisonem): 3%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052														
AW14: Maksymalny odsetek przetrwania leczenia (pegwisonem): 29%	18 276 764	6 952 919	16 606 919	18 680 052														

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISONAMANT

(SONAVERT® , PROSZEK I ROZPUSZCZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWANIA, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

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
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	█	█	█	█	█	█	█

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ: PEGWISOMANT

(SONAVERT®, PROSZEK I ROZPUSTZALNIK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO WSTRZYKIWANIA, 10 I 15 MG) W LECZENIU AKROMEGALII

3 Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego: „Leczenie akromegalii pasyreotydem (ICD-10: E22.0). Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4351.28.2017. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5062-090-2017-zlc>
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. Bolański M, Ruchala M, Zgliczyński M i wsp. Akromegalia – nowe spojrzenie na pacjenta. Polskie propozycje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w akromegalii w świetle aktualnych doniesień. *Endokrynologia Polska*, 2014; 65 (4): 326-331.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Somavert®.
5. 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.
6. NUEVO HTA. Analiza efektywności klinicznej: Somavert® (pegwisomant) w leczeniu dorosłych pacjentów z akromegalią. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
7. 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]
8. 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.
9. 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.