



IGNORANTIA NOCET

Signifor[®] (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Novartis Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 03.10.2019 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 3 października 2019 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.47.2019.AKP.4. Pierwotnie analiza została zakończona 24 kwietnia 2019 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Analiza kosztów; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza kosztów

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	17
2. Strategia analityczna.....	18
3. Perspektywa	18
4. Horyzont czasowy	19
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	19
5.1. Skuteczność kliniczna	19
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	20
6. Technika analityczna.....	21
7. Modelowanie.....	22
7.1. Struktura modelu.....	22
7.2. Oszacowania prawdopodobieństw	26
7.2.1. Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie i nawrotu	26
7.2.2. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia	29
7.2.3. Prawdopodobieństwa zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych w ramach kolejnej linii leczenia	29
7.2.4. Prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych / powikłań	34
7.2.5. Prawdopodobieństwa chorób współistniejących.....	36
7.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności	38

7.4. Jakość życia w modelu Markowa	39
7.5. Horyzont czasowy w modelu	44
7.6. Dyskontowanie.....	45
8. Analiza kosztów	45
8.1. Koszty leków	47
8.1.1. Dawkowanie leków.....	47
8.1.2. Ceny leków	49
8.1.3. Zestawienie kosztów leków	52
8.2. Koszty podania leków.....	52
8.3. Koszty zabiegów	52
8.3.1. Koszt reoperacji przysadki.....	53
8.3.2. Koszt obustronnej adrenalectomii.....	53
8.3.3. Koszt radioterapii	53
8.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i powikłań	55
8.5. Koszty leczenia chorób współistniejących	62
8.6. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	68
8.7. Koszty monitorowania leczenia	73
8.7.1. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym	73
8.7.2. Koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym	79
8.8. Całkowity koszt różniący	90
9. Założenia i dane wejściowe	91
10. Wyniki analizy	107

10.1. Analiza kosztów-użyteczności	107
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	112
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	116
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	118
13. Walidacja modelu	118
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	118
13.2. Walidacja konwergencji.....	121
13.3. Walidacja zewnętrzna	121
14. Ograniczenia i założenia	122
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	123
16. Dyskusja	124
17. Załączniki	127
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	127
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	127
17.1.2. Strategia wyszukiwania	127
17.1.3. Selekcja badań.....	128
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeгляdu systematycznego i włączone do analizy	129
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	129
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	134
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	134
17.2.2. Strategia wyszukiwania	135

17.2.3. Selekcja badań.....	136
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	138
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	138
17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej	139
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	139
17.5. Wyniki analizy wrażliwości	142
18. Spis tabel	215
19. Spis rysunków	221
20. Bibliografia.....	222

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACTH	ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> – kortykotropina, hormon peptydowy przysadki mózgowej
ALAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CD	ang. <i>Cushing's disease</i> – choroba Cushinga
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CSR	ang. <i>Clinical Study Report</i> – raport z badania klinicznego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GGN	górna granica normy
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	ang. <i>high-density lipoproteins</i> – lipoproteiny o wysokiej gęstości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPD	ang. <i>individual patient data</i> – dane indywidualne pacjentów
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KAB	kabergolina
KET	ketokonazol
LDL	ang. <i>low-density-lipoproteins</i> – lipoproteiny o niskiej gęstości
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MET	metryapon
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PAS	pasyreotyd
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SF-36	ang. <i>Medical Outcome Survey 36 item Short Form</i> – kwestionariusz oceny jakości życia składający się z 36 pytań podzielonych na 8 kategorii
TSH	hormon tyreotropowy
UFC	ang. <i>urinary free cortisol</i> – wolny kortyzol w moczu
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce pasyreotydu (Signifor®) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie pasyreotyd porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. ketokonazolem, metyraponem i kabergoliną.

Do oceny opłacalności stosowania pasyreotydu względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty podania leków, koszty zabiegów (reoperacji przysadki, obustronnej adrenalectomii, radioterapii), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i powikłań, koszty leczenia chorób współistniejących, koszty kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia choroby Cushinga*, koszty monitorowania leczenia. Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny

umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Z uwagi na brak finansowania przez płatnika publicznego technologii opcjonalnych należy przyjąć, że właściwe do wnioskowania w zakresie opłacalności technologii wnioskowanej są wyniki prezentowane w perspektywie wspólnej, a nie w perspektywie płatnika publicznego (koszt komparatorów w tej perspektywie jest zerowy). Z tego samego względu nie zachodzą również okoliczności o których mowa w art. 13 ust.3 Ustawy o refundacji.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla porównania pasyreotyd vs ketokonazol

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text block]
- ⊕ [Redacted text block]
- ⊕ [Redacted text block]
- ⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla porównania pasyreotyd vs metyrapon

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted content]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla porównania pasyreotyd vs kabergolina

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted content]

Zastosowanie pasyreotydydu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi,

[REDACTED]

Należy także zauważyć, że w obecnej sytuacji, kiedy zaprzestano refundacji ketokonazolu, chorzy zostali pozbawieni dostępu do jedynej refundowanej opcji farmakoterapii w analizowanym wskazaniu, a dostęp do leczenia jest ograniczony do indywidualnego zakupu leków przez chorych, uczestnictwa w badaniu klinicznym bądź konieczności hospitalizacji. Nieleczona choroba Cushinga w istotny sposób zaburza całościowe funkcjonowanie osoby chorej, obniżając jakość życia i znacznie podnosząc ryzyko zgonu na skutek chorób wywołanych przewlekłą hiperkortyzolemią.

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Signifor®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia oraz istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej, finansowanie pasyreotydydu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Dodatkowo Podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

Finansowanie pasyreotydydu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu choroby Cushinga oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce pasyreotydu (Signifor®) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem.

Interwencja:

- ⊕ pasyreotydu (PAS) w postaci roztworu podawany we wstrzyknięciu domięśniowym.

Komparatory:

- ⊕ ketokonazol (KET);
- ⊕ metyrapon (MET);
- ⊕ kabergolina (KAB).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊕ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta przede wszystkim na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [*Analiza kliniczna*] oraz wynikach odnalezionego przeglądu dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa technologii stosowanych w kolejnych liniach leczenia [*Pivonello 2015*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Zamawiającego, w którym uwzględniono wyniki skuteczności PAS oraz komparatorów stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej, danych dostarczonych przez Zamawiającego*, danych z literatury oraz badaniach odnalezionych w wyniku przeglądu do jakości życia¹.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Z uwagi na brak finansowania przez płatnika publicznego technologii opcjonalnych należy przyjąć, że właściwe do wnioskowania w zakresie opłacalności technologii wnioskowanej są wyniki prezentowane w perspektywie wspólnej, a nie w perspektywie płatnika publicznego (koszt komparatorów w tej perspektywie jest zerowy, perspektywę przedstawiono z przyczyn formalnych).

¹ Wyniki badań odnalezionych w przeglądzie do jakości życia testowano w analizie wrażliwości.

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. ██████████

██████████ odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.5.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów w *Analizie klinicznej* uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ stężenie mUFC;
- ⊕ stężenie ACTH;
- ⊕ stężenie kortyzolu;
- ⊕ objawy kliniczne CD;
- ⊕ objętość guza przysadki.

Ze względu na brak możliwości bezpośredniego, jak i pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa PAS względem komparatorów, przeprowadzono jakościową analizę wyników badań, zestawiając odpowiednie dane w tabelach. Zestawienia te opracowano dla porównania PAS względem ketokonazolu i kabergoliny. W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano odpowiednich badań dla metyraponu.

Na podstawie wyników przedstawionych w *Analizie klinicznej* pasyreotyd podawany w postaci iniekcji domięśniowych jest lekiem skutecznym w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Wnioski z jakościowego porównania analizowanej interwencji względem kabergoliny i ketokonazolu są jednak niejednoznaczne i obarczone stosunkowo wysokim ryzykiem niepewności. Istotnym jest natomiast podkreślenie, że populację docelową stanowią osoby z chorobą rzadką, u których dostępne aktualnie opcje terapeutyczne i dostęp do leczenia są ograniczone.

W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia mUFC.

Wyniki skuteczności przedstawione w *Analizie klinicznej*, które uwzględniono w niniejszej analizie ekonomicznej oraz testowano w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy, przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 31.).

5.2. Profil bezpieczeństwa

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i komparatorów w *Analizie klinicznej* uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ⊕ zgony;
- ⊕ zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) związane z badanym lekiem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) o podejrzanym związku z badanym lekiem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ parametry laboratoryjne;
- ⊕ stosowanie leków przeciwcukrzycowych.

Na podstawie wyników przedstawionych w *Analizie klinicznej* oraz mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania pasyreotydu w populacji docelowej i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa PAS jest akceptowalny a stosunek korzyści do ryzyka korzystny.

W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa przedstawione w *Analizie klinicznej*, które uwzględniono w niniejszej analizie ekonomicznej, przedstawiono w rozdziale 7.2.4. (Tabela 4.).

6. Technika analityczna

Ze względu na brak możliwości bezpośredniego, jak i pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa PAS względem komparatorów, w ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzono jakościową analizę wyników badań, zestawiając odpowiednie dane w tabelach. Zestawienia te opracowano dla porównania PAS względem ketokonazolu i kabergoliny. Wnioski z jakościowego porównania wnioskowanej interwencji względem komparatorów są niejednoznaczne i obarczone stosunkowo wysokim ryzykiem niepewności. Zgromadzone w analizie wyniki świadczą o wysokiej skuteczności oraz korzystnym stosunku korzyści do ryzyka dla zastosowania pasyreotydu we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza ekonomiczna powinna standardowo składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Biorąc pod uwagę fakt, że przeżycie chorych nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej*, w niniejszym raporcie odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. Ponadto w przypadku stwierdzenia w ramach *Analizy klinicznej* równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie, należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. W związku z tym, że wnioski z porównania wnioskowanej interwencji względem komparatorów są niejednoznaczne, odstąpiono od wykonania analizy minimalizacji kosztów. Biorąc pod uwagę powyższe oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości proggu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie proggiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość proggu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania pasyreotydu względem komparatorów uwzględnionych w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa otrzymany od Zamawiającego. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo progresji czy nawrotu objawów choroby nie są stałe w czasie (podobnie jak prawdopodobieństwo śmierci chorego). W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym. W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii, wynikający ze zróżnicowanych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami, utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej

przyjęto dożywotni horyzont czasowy. [REDACTED]
[REDACTED] (przy czym 1 rok to 365,25 dni²)
odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej –
rozdział 7.5.

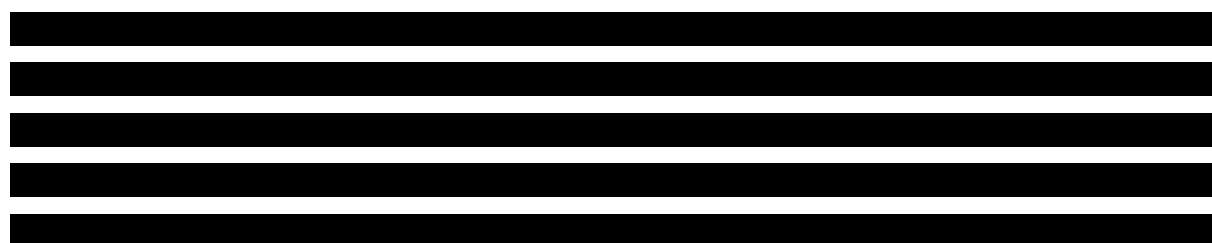
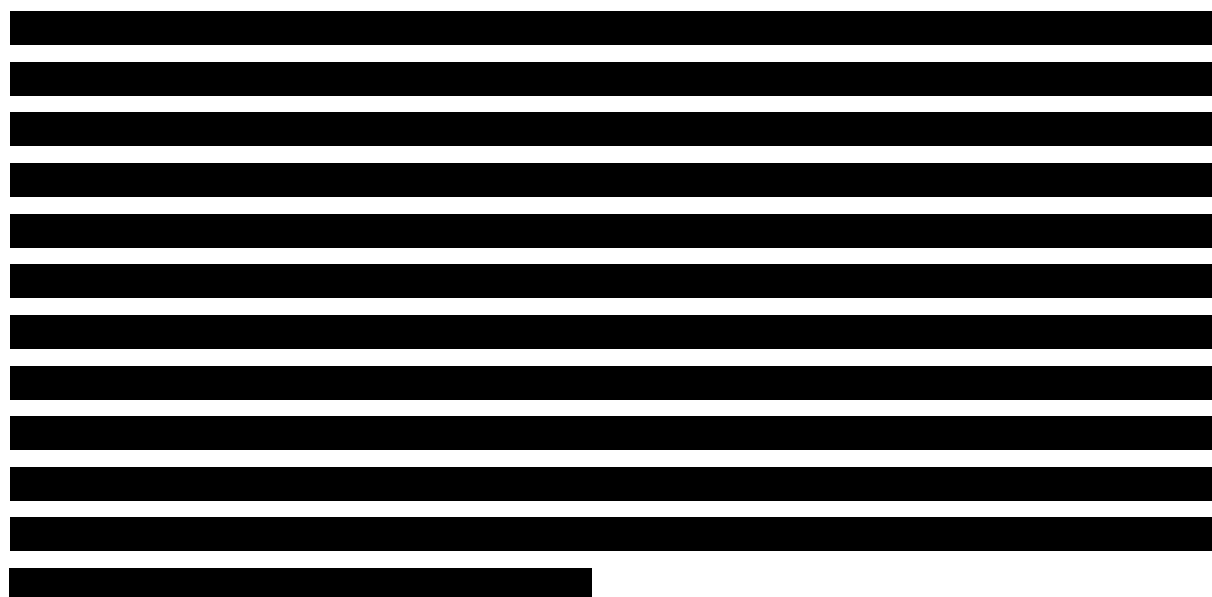
Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

[REDACTED]

[REDACTED]

² Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

³ [REDACTED]



Biorąc pod uwagę długość horyzontu czasowego w stosunku do długości cyklu, w ramach modelu odstąpiono od zastosowania korekty połowy cyklu.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.2.1.

Dane wejściowe do modelu obejmują:

- ⊕ prawdopodobieństwa:
 - ⊕ odpowiedzi na leczenie;
 - ⊕ nawrotu objawów choroby;
 - ⊕ wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia;
 - ⊕ zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych w ramach kolejnej linii leczenia;
 - ⊕ wystąpienia zdarzeń niepożądanych / powikłań / chorób współistniejących;
- ⊕ użyteczności:
 - ⊕ w zdefiniowanych stanach zdrowotnych;
 - ⊕ obniżki użyteczności wynikające ze zdarzeń niepożądanych / powikłań / chorób współistniejących;

- ⊕ w populacji generalnej;
- ⊕ wskaźniki śmiertelności:
 - ⊕ w stanach zdrowotnych uwzględnionych w modelu względem populacji generalnej;
 - ⊕ odsetek zgonów następujących bezpośrednio po wykonanym zabiegu;
 - ⊕ w populacji generalnej uzależnione od wieku i płci;
- ⊕ dane dotyczące zużycia zasobów opieki zdrowotnej;
- ⊕ oszacowania kosztów:
 - ⊕ leków;
 - ⊕ podania leków;
 - ⊕ zabiegów (reoperacji przysadki, obustronnej adrenalektomii, radioterapii);
 - ⊕ leczenia zdarzeń niepożądanych i powikłań;
 - ⊕ leczenia chorób współistniejących;
 - ⊕ kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia choroby Cushinga*;
 - ⊕ monitorowania leczenia.

Oszacowania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie, nawrotu objawów choroby, wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, a także dawkowanie leku, częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla leku Signifor® oraz częstości występowania chorób współistniejących w chorobie Cushinga oparto na danych z randomizowanego badania G2304 opisanego w publikacji *Lacroix 2018*. W badaniu tym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo pasyreotydu podawanego we wstrzyknięciach domięśniowych w dawkach PAS 10 mg i PAS 30 mg. Wyniki przedstawione w publikacji *Lacroix 2018* uzupełniono o dane wskazane w *ChPL Signifor®*, dokumencie *EMA 2017* [REDACTED]

Oszacowania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie, nawrotu objawów choroby oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia dla komparatorów oparto na danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* uzupełnionych o dane z literatury, zaś dla pozostałych opcji terapeutycznych stosowanych na kolejnych liniach leczenia (reoperacja przysadki, obustronna adrenalektomia, radioterapia) na wynikach odnalezonego przeglądu badań klinicznych [*Pivonello 2015*]. Na podstawie tego samego przeglądu oszacowano częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla komparatorów, zaś dla pozostałych opcji terapeutycznych wyniki przeglądu w zakresie częstości występowania

powikłań uzupełniono o dane z literatury. Dawkowanie komparatorów określono na podstawie charakterystyk produktów leczniczych [ChPL Dostinex®, ChPL Ketoconazole HRA®, ChPL Metopirone®] uzupełnionych o wytyczne Nieman 2015.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] zaś jakość życia w populacji generalnej w poszczególnych przedziałach wiekowych na podstawie publikacji *Golicki 2017*.

Wskaźniki śmiertelności uzależnione od stanu zdrowotnego, typu terapii oraz wieku chorego oszacowano na podstawie danych z literatury uzupełnionych o dane GUS – *tablice trwania życia*.

Dokładny opis oszacowania wartości parametrów oraz danych uwzględnionych w modelu przedstawiono w kolejnych podrozdziałach. Ze względu na znaczne rozmiary opisu sposobu oszacowania poszczególnych kategorii kosztowych, opis ten przedstawiono w osobnym rozdziale (rozdział 8.).

7.2. Oszacowania prawdopodobieństw

7.2.1. Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie i nawrotu

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia choroby Cushinga* wśród kryteriów wyłączenia z leczenia pasyreotydem znajduje się zapis braku odpowiedzi na leczenie, w sytuacji gdy odpowiedź definiujemy jako: stężenie wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu (mUFC) nieprzekraczające górnej granicy normy laboratoryjnej (GGN) lub zmniejszenie stężenia wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej – po co najmniej 6 miesiącach leczenia pasyreotydem w najwyższej tolerowanej dawce. W badaniu *Lacroix 2018* pierwszorzędowy punkt końcowy

stanowiła ocena częstości występowania stężenia mUFC \leq GGN w 7. miesiącu badania (całkowita odpowiedź na leczenie). Odsetek chorych, u których odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, wynosił 41,9% chorych w grupie rozpoczynającej leczenie od dawki PAS 10 mg i 40,8% chorych w grupie rozpoczynającej leczenie od dawki PAS 30 mg. Częściową odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ zmniejszenie stężenie mUFC względem wartości początkowych) w 7. miesiącu badania odnotowano u 5,4% chorych z grupy PAS 10 mg i 13,2% chorych z grupy PAS 30 mg. Biorąc pod uwagę sugerowaną w *ChPL Signifor®* zalecaną dawkę początkową PAS (10 mg) oraz zapisy *Programu lekowego leczenia choroby Cushinga*, w analizie podstawowej za prawdopodobieństwo początkowej odpowiedzi na leczenie PAS uznano sumę odsetków chorych z odpowiedzią i częściową odpowiedzią (47,3%) odnotowanych w 7. miesiącu badania *Lacroix 2018* w grupie rozpoczynającej leczenie od dawki PAS 10 mg. Założono, że wskazana wartość jest zarazem prawdopodobieństwem odpowiedzi w pierwszym cyklu leczenia.

Celem oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu objawów choroby po roku terapii PAS (w populacji chorych z początkową odpowiedzią) uwzględniono odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w 7. i 12. miesiącu leczenia z badania *Lacroix 2018*. Odsetek chorych z odpowiedzią w 12. miesiącu (45,9%) oszacowano jako sumę odsetków chorych z odpowiedzią i częściową odpowiedzią odnotowanych w 12. miesiącu badania *Lacroix 2018* w grupie rozpoczynającej leczenie od dawki PAS 10 mg. Prawdopodobieństwo nawrotu oszacowano w ramach następującej formuły:

$$p = 1 - \frac{45,9\%}{47,3\%}$$

Prawdopodobieństwo początkowej odpowiedzi na leczenie KET i KAB obliczono na podstawie wyników badań włączonych do *Analizy klinicznej*. Celem uzyskania najbardziej wiarygodnych oszacowań uwzględniono jedynie wyniki badań przeprowadzonych na populacji co najmniej 30 chorych (tj. *Godbout 2010* dla KAB oraz *Castinetti 2014* dla KET). W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* nie zidentyfikowano odpowiednich badań dla skuteczności metyraponu we wnioskowanej populacji. W związku z tym prawdopodobieństwo początkowej odpowiedzi na leczenie MET określono na podstawie innych danych z literatury, a w analizie podstawowej uwzględniono wyniki badania *van den Bosch 2014* (w analizie wrażliwości testowano uwzględnienie wyników badania *Valassi 2012*). Badanie *van den Bosch 2014* zostało wybrane ze względu na stosunkowo aktualną datę publikacji, populację, w której zostało przeprowadzone (w 100% chorzy z chorobą Cushinga)

oraz medianę czasu leczenia (ok. pół roku). Ograniczeniem badania *van den Bosch 2014* jest fakt, że chorzy zostali poddani terapii MET przed leczeniem operacyjnym.

Celem oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu objawów choroby w populacji chorych z początkową odpowiedzią na leczenie KET i KAB uwzględniono wyniki długookresowe z badań włączonych do *Analizy klinicznej* (tj. *Godbout 2010* i *Pivonello 2009* dla KAB oraz *Castinetti 2014* dla KET). Prawdopodobieństwo nawrotu w przeliczeniu na 6-miesięczny cykl modelu oszacowano według następującej formuły:

$$p = 1 - (1 - n)^{\frac{6}{t}}$$

gdzie n to odsetek chorych, u których wystąpił nawrót w długim okresie leczenia pomimo początkowej odpowiedzi na leczenie, zaś t to średni czas do wystąpienia nawrotu (średni czas leczenia) od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie (w miesiącach). W ten sposób oszacowane prawdopodobieństwa zostały uwzględnione w każdym kolejnym cyklu modelu, w którym chorzy byli poddawani terapii KET lub KAB.

Prawdopodobieństwo nawrotu w przypadku MET zostało określone na podstawie wyników badania *Valassi 2012* (na podstawie wyników badania *van den Bosch 2014* nie udało się oszacować takiej wartości). Odsetek chorych, którzy pomimo początkowej odpowiedzi na leczenie, zaprzestali leczenia, wyniósł ok. 18,7%⁴. W związku z tym, że mediana czasu do zaprzestania leczenia wynosiła ok. 6,6 miesiąca, prawdopodobieństwo nawrotu (18,7%) zostało uwzględnione jedynie w cyklu modelu następującym po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie MET.

W przypadku pozostałych opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnych liniach leczenia (reoperacja przysadki, obustronna adrenaektomia, radioterapia) prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie oraz nawrotu zostały określone na podstawie wyników odnalezionego przeglądu badań klinicznych [*Pivonello 2015*].

Zestawienie przyjętych wartości, które posłużyły do oszacowania prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie i nawrotu wraz z opisem założeń oraz z wariantami testowanymi w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy, przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 31. i

⁴ Wartość publikowana w przeglądzie *Pivonello 2015*.

Tabela 31.). Dokładne oszacowania przedstawiono natomiast w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

7.2.2. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia PAS, KET, KAB obliczono na podstawie wyników z badań włączonych do *Analizy klinicznej*, na podstawie których oszacowano również prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie i nawrotu (tj. G2304 dla PAS⁵, *Godbout 2010* dla KAB oraz *Castinetti 2014* dla KET) oraz na podstawie wyników badań *Valassi 2012* i *van den Bosch 2014* dla MET. W związku z tym, że w badaniu *Godbout 2010*, *Valassi 2012* i *van den Bosch 2014* nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, w modelowaniu przyjęto prawdopodobieństwo dla KAB i MET na poziomie 0%. W przypadku PAS i KET przyjęto odpowiednio wartości 13% oraz 20,5% [*EMA 2017*, *Castinetti 2014*] i te odsetki chorych odpowiadających początkowo na leczenie PAS i KET przerywają je po pierwszym cyklu, w którym uzyskali odpowiedź.

Zestawienie przyjętych wartości, które posłużyły do oszacowania prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wraz z opisem założeń, przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 31.). Dokładne oszacowania wartości i ich zastosowanie w modelowaniu przedstawiono natomiast w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

7.2.3. Prawdopodobieństwa zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych w ramach kolejnej linii leczenia



⁵ Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia PAS z badania G2304 określono na podstawie danych z raportu *EMA 2017*.

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]				
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]				
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7 [Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED] ⁸				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	I
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[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]

⁸ j.w.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

9 [Redacted text block]

przedstawione w *Analizie klinicznej*, są ograniczone, częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla komparatorów zostały oszacowane na podstawie średnich wartości przedstawionych w przeglądzie *Pivonello 2015* (przeгляд systematyczny badań, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo technologii medycznych stosowanych w chorobie Cushinga). Na podstawie tego samego przeglądu, uzupełnionego o dane z literatury, oszacowano częstości występowania powikłań dla reoperacji przysadki, radioterapii i obustronnej adrenalectomii. Dokładne oszacowania uwzględnionych w analizie prawdopodobieństw zdarzeń niepożądanych oraz powikłań wraz ze źródłami danych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 4.
Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku leczenia z wykorzystaniem farmakoterapii

Zdarzenie niepożądane	Pasyreotyd	Kabergolina	Ketokonazol	Metirapon
Ból brzucha	1,3%	n/d	n/d	n/d
Niedoczynność kory nadnerczy	n/d	n/d	11,9%	n/d
Artralgia	n/d	n/d	n/d	13,4%
Kamica żółciowa	2,7%	n/d	n/d	n/d
Cukrzyca	16,0%	n/d	n/d	n/d
Zawroty głowy	n/d	13,3%	n/d	30,4%
Zmęczenie	n/d	n/d	n/d	13,3%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	n/d	n/d	12,9%	n/d
Polekowe uszkodzenia wątroby	n/d	n/d	14,5%	n/d
Hirsutyzm	n/d	n/d	n/d	36,1%
Hiperglikemia	6,0%	n/d	n/d	n/d
Nadciśnienie	9,3%	n/d	n/d	n/d
Hipoglikemia	2,7%	n/d	n/d	n/d
Hipokaliemia	n/d	n/d	n/d	10,1%
Astenia	n/d	15,0%	n/d	n/d
Nudności	n/d	13,3%	n/d	9,4%
Wysypka	n/d	n/d	5,1%	n/d
Źródło danych	<i>Lacroix 2018</i>	<i>Pivonello 2015</i>	<i>Pivonello 2015</i>	<i>Pivonello 2015</i>

Tabela 5.
Prawdopodobieństwa powikłań po zabiegach reoperacji przysadki, radioterapii i obustronnej adrenalectomii

Powikłanie	Radioterapia	Reoperacja przysadki	Obustronna adrenalectomia	Źródło danych
Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego	n/d	28,7%	n/d	<i>Pivonello 2015</i>

Powikłanie	Radioterapia	Reoperacja przysadki	Obustronna adrenalectomia	Źródło danych
Niedoczynność przysadki	23,1%	38,0%	n/d	<i>Pivonello 2015</i>
Zapalenie opon mózgowych	n/d	6,8%	n/d	<i>Pivonello 2015</i>
Udar	n/d	7,1%	n/d	<i>Rollin 2007</i>
Żyłna choroba zakrzepowozatorowa	n/d	3,3%	n/d	<i>Patel 2011</i>
Niedobór hormonów	n/d	n/d	100,0% ¹¹	<i>Założenie</i>
Zespół Nelsona	n/d	n/d	30,5%	<i>Feelders 2011</i>
Neuropatia nerwu wzrokowego	1,1%	n/d	n/d	<i>Pivonello 2015</i>
Przełom nadnerczy	n/d	n/d	4,7%	<i>Ritzel 2013</i>
Zakażenie miejsca operowanego	n/d	n/d	9,9%	<i>Pivonello 2015</i>

7.2.5. Prawdopodobieństwa chorób współistniejących

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

¹¹ Założono, że ze względu na specyfikę obustronnej adrenalectomii, wszyscy chorzy poddani zabiegowi doświadczają niedoboru hormonów wydzielanych przez usuniętą korę nadnerczy.

W przypadku danych z publikacji *Swearingen 2011* wartości RR dla osteoporozy, dyslipidemii (hiperlipidemii) i zakażeń oszacowano poprzez porównanie odsetków osób doświadczających wymienionych chorób współistniejących w populacji chorych na chorobę Cushinga z populacją generalną. Założono, że częstotliwość wymienionych wyżej schorzeń jest podobna przy pełnej kontroli choroby Cushinga do tej notowanej w populacji generalnej. W przypadku pozostałych chorób współistniejących, dla których wartości RR oszacowano na podstawie danych z publikacji *Swearingen 2011* (zakrzepica żył głębokich, choroby sercowo-naczyniowe), ryzyka względne oszacowano poprzez porównanie odsetków osób doświadczających wymienionych schorzeń w populacji chorych na chorobę Cushinga z populacją chorych z nieaktywną postacią gruczolaka przysadki. Uznano, że ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i chorób sercowo-naczyniowych jest podwyższone w stosunku do populacji generalnej nawet w przypadku pełnej kontroli choroby Cushinga.

Zestawienie uzyskanych prawdopodobieństw wystąpienia chorób współistniejących i ryzyk względnych dla chorych niekontrolowanych vs kontrolowanych przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 6., Tabela 7.), zaś dokładny sposób oszacowania wartości i ich zastosowanie w modelowaniu w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Tabela 6.
Prawdopodobieństwo wystąpienia chorób współistniejących leczonych jednorazowo

Choroba współistniejąca	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia wśród chorych niekontrolowanych	Ryzyko względne wystąpienia u chorych niekontrolowanych vs kontrolowanych	Źródło danych dla oszacowania ryzyka względnego
Zakrzepica żył głębokich	■	2,4	<i>Swearingen 2011</i>
Złamania biodra i miednicy	■	3,7 ¹²	<i>Swearingen 2011</i>
Inne złamania	■	3,7 ¹³	<i>Swearingen 2011</i>
Zakażenia od umiarkowanych do ciężkich	■	2,1	<i>Swearingen 2011</i>
Zakażenia łagodne	■	2,1	<i>Swearingen 2011</i>

¹² Założono wartość oszacowaną dla osteoporozy

¹³ Założono wartość oszacowaną dla osteoporozy

Choroba współistniejąca	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia wśród chorych niekontrolowanych	Ryzyko względne wystąpienia u chorych niekontrolowanych vs kontrolowanych	Źródło danych dla oszacowania ryzyka względnego
Sepsa	■	2,1 ¹⁴	<i>Swearingen 2011</i>
Kamica nerkowa	■	1,8	<i>Faggiano 2003</i>

Tabela 7.
Prawdopodobieństwo wystąpienia chorób współistniejących leczonych przewlekle

Choroba współistniejąca	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia wśród chorych niekontrolowanych	Ryzyko względne wystąpienia u chorych niekontrolowanych vs kontrolowanych	Źródło danych dla oszacowania ryzyka względnego
Choroby sercowo-naczyniowe	■	1,6	<i>Swearingen 2011</i>
Cukrzyca	■	1,8	<i>Faggiano 2003</i>
Nieprawidłowa tolerancja glukozy	■	1,4	<i>Faggiano 2003</i>
Dyslipidemia	■	1,9 ¹⁵	<i>Swearingen 2011</i>
Nadciśnienie tętnicze	■	1,5	<i>Faggiano 2003</i>
Otyłość	■	2,4	<i>Faggiano 2003</i>
Osteoporoza	■	3,7	<i>Swearingen 2011</i>
Zaburzenia psychiczne	■	2,8	<i>Dorn 1997</i>

7.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności

W ramach analizy oszacowano 3 typy wskaźników śmiertelności – w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku, w stanach zdrowotnych uwzględnionych w modelu względem populacji generalnej, odsetek zgonów następujących bezpośrednio po wykonanym zabiegu.

W analizie podstawowej założono, że farmakoterapia oraz radioterapia są technologiami medycznymi na tyle nieinwazyjnymi, że bezpośrednio po ich zastosowaniu nie odnotowuje się zgonów chorych. W ramach retrospektywnego badania *Laws 1985* czterech ze 158 pacjentów (w tym 127 z chorobami przysadki) zmarło w ciągu 30 dni po powtórnej operacji, w związku z czym przyjęto, że 2,5% chorych poddanych reoperacji przysadki umiera bezpośrednio po przeprowadzonym zabiegu (w tym samym cyklu modelu). W publikacji *Miller 1993* przedstawiono natomiast wyniki przeglądu badań, w których analizowano śmiertelność

¹⁴ Założono wartość oszacowaną dla zakażeń

¹⁵ Oszacowano na podstawie danych dla hiperlipidemii

chorych z chorobą Cushinga po obustronnej adrenalectomii. Średni odsetek zgonów związanych z przeprowadzonym zabiegiem odnotowany w 9 uwzględnionych badaniach wyniósł 5% i taką wartość założono w analizie podstawowej za odsetek zgonów występujących bezpośrednio po wykonaniu obustronnej adrenalectomii (w tym samym cyklu modelu).

Podwyższone ryzyko śmiertelności chorych w kontrolowanym i niekontrolowanym stanie zdrowotnym względem populacji generalnej oszacowano na podstawie danych z publikacji *Clayton 2011*. Przedstawiony w publikacji standaryzowany współczynnik śmiertelności chorych z chorobą Cushinga w remisji (1,2) przyjęto w analizie podstawowej za współczynnik śmiertelności chorych odpowiadających na leczenie (w kontrolowanym stanie zdrowotnym) względem populacji generalnej. Ryzyko względne zgonu chorych z aktywną, trwałą postacią choroby Cushinga wobec chorych w remisji przedstawione w publikacji *Clayton 2011* wynosi 10,7 i taka wartość została przyjęta za współczynnik śmiertelności chorych nieodpowiadających na leczenie względem chorych odpowiadających na leczenie. Iloczyn wymienionych wyżej wartości (12,84) przyjęto za współczynnik śmiertelności chorych w niekontrolowanym stanie zdrowotnym względem populacji generalnej. Oszacowane wartości zostały przypisane wszystkim rozpatrywanym w modelu technologiom medycznym poza obustronną adrenalectomią. Zwiększone ryzyko śmiertelności po zabiegu usunięcia nadnerczy oszacowano na podstawie danych z badania *Smith 2009*, w ramach którego w ciągu 5 lat po obustronnej adrenalectomii odnotowano 13% zgonów. Biorąc pod uwagę oszacowany na podstawie *danych GUS – tablice trwania życia* wskaźnik śmiertelności 5-letniej w populacji generalnej¹⁶ (1,24%), w analizie podstawowej przyjęto współczynnik śmiertelności chorych po obustronnej adrenalectomii względem populacji generalnej na poziomie 10,45.

Wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku obliczono na podstawie tablic trwania życia [*dane GUS – tablice trwania życia*]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

7.4. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z

¹⁶ przy uwzględnieniu średniego wieku jak w publikacji *Smith 2009*

koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym w analizie w pierwszej kolejności brano pod uwagę badania, w których jakość życia chorych mierzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D lub innego kwestionariusza, którego wyniki można stosunkowo łatwo i wiarygodnie zmapować na skalę EQ-5D.

[Redacted content]

[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]

W analizie wrażliwości testowano oszacowania prezentowane w przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia (Tabela 52.). Wykorzystanie zmapowanych na skalę EQ-5D wartości z przeglądu systematycznego testowano w ramach 3 wariantów – średnia ważona wielkością populacji użyteczność w stanach kontrolowanym i niekontrolowanym, minimalne użyteczności oszacowane dla stanów kontrolowanego i niekontrolowanego, maksymalne użyteczności oszacowane dla stanów kontrolowanego i niekontrolowanego. Wartości te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Średnie, minimalne oraz maksymalne użyteczności w stanach uwzględnionych w modelu oszacowane na podstawie przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia

Stan	Średnia ważona użyteczność w skali EQ-5D	Minimalna użyteczność w skali EQ-5D	Maksymalna użyteczność w skali EQ-5D
Kontrolowany	0,62	0,50	0,79
Niekontrolowany	0,41	0,08	0,52

W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Poza użytecznościami wynikającymi ze znalezienia się w danym stanie zdrowotnym, w analizie uwzględniono również obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz powikłań. Zdarzenia niepożądane oraz powikłania zostały podzielone na te, które powodują jednorazową obniżkę jakości życia w momencie wystąpienia (w tym samym cyklu) lub które powodują trwałą obniżkę jakości życia (do końca horyzontu czasowego analizy)¹⁷. Oszacowania obniżek jakości życia uwzględnionych w modelu wraz ze źródłami danych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 10.
Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Obniżka użyteczności (w skali EQ-5D)	Źródło danych
Ból brzucha	0,069	<i>Huxley 2015</i>
Niedoczynność kory nadnerczy	0,023	<i>Tice 2016</i>
Artralgia	0,236	<i>Amdahl 2014</i>
Kamica żółciowa	0,0288	<i>Sullivan 2006</i>
Cukrzyca	0,000179	<i>Blackhouse 2010</i>
Zawroty głowy	0,22	<i>NIHCE 2011b</i>
Zmęczenie	0,115	<i>NIHCE 2011a</i>
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0,11	<i>Tielemans 2013</i>
Polekowe uszkodzenia wątroby	0,141 ¹⁸	<i>Sadatsafavi 2013; Rowen 2012</i>
Hirsutyzm	0,045	<i>Amdahl 2014</i>
Hiperglikemia	0,00604	<i>Diaby 2014</i>
Nadciśnienie	0,025	<i>Sullivan 2006</i>
Hipoglikemia	0,0592	<i>Harris 2014</i>
Hipokaliemia	0,115	<i>Huxley 2015</i>
Astenia	0,08	<i>Huxley 2015</i>
Nudności	0,0565	<i>Hagiwara 2018</i>
Wysypka	0,015	<i>Sullivan 2006</i>

¹⁷

¹⁸ Obniżkę użyteczności z publikacji *Sadatsafavi 2013* prezentowaną w skali SF-6D zmapowano na skalę EQ-5D wg współczynnika funkcji mapującego z publikacji *Rowen 2012*

Tabela 11.
Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia powikłań

Powikłanie	Obniżka użyteczności (w skali EQ-5D)	Źródło danych
Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego	0,5	<i>Castanier 2009</i>
Niedoczynność przysadki	■	<i>dane dostarczone wraz z modelem od Zamawiającego</i>
Zapalenie opon mózgowych	0,054 ¹⁹	<i>Delea 2017</i>
Udar	0,3 ²⁰ / 0,27 ²¹	<i>Davies 2015</i>
Żyłna choroba zakrzepowozatorowa	0,038	<i>Sullivan 2006</i>
Niedobór hormonów	0,023 ²²	<i>Tice 2016</i>
Zespół Nelsona	■	<i>dane dostarczone wraz z modelem od Zamawiającego</i>
Neuropatia nerwu wzrokowego	0,0046	<i>Sullivan 2006</i>
Przełom nadnerczy	0,023 ²³	<i>Tice 2016</i>
Zakażenie miejsca operowanego	0,01192 ²⁴	<i>Pinkney 2013</i>

W analizie uwzględniono także użyteczności notowane w polskiej populacji generalnej w poszczególnych przedziałach wiekowych, które zostały przyjęte na podstawie danych z publikacji *Golicki 2017*. Wartości te zostały wprowadzone do modelu celem niedopuszczenia do sytuacji, w której użyteczność w którymkolwiek stanie zdrowotnym byłaby wyższa niż w populacji generalnej. W przypadku oszacowania użyteczności chorych przekraczającej wartość założoną dla populacji generalnej w danym przedziale wiekowym, do dalszych obliczeń przyjmowano użyteczność określoną dla populacji generalnej.

Wartości użyteczności przypisane stanom zdrowotnym uwzględnionym w modelu oraz populacji generalnej w poszczególnych przedziałach wiekowych, a także uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9.

¹⁹ Obliczono jako iloczyn obniżki użyteczności wynikającej z niebezpiecznych powikłań chorób meningokokowych (do chorób meningokokowych zalicza się m.in. meningokokowe zapalenie opon mózgowych) (0,27 w skali EQ-5D) oraz odsetka chorych z tymi powikłaniami (20%).

²⁰ W momencie wystąpienia

²¹ Trwała obniżka jakości życia

²² Założono wartość oszacowaną dla niedoczynności kory nadnerczy

²³ j.w.

²⁴ Oszacowano jako 11% obniżka użyteczności względem wartości w kontrolowanym stanie zdrowotnym notowana w okresie miesięcznym na podstawie wyników badania *Pinkney 2013*

7.5. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni

(przy czym 1 rok to 365,25 dni) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy

czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnym) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnym, aby należyście uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należyście interpretowane.

7.6. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu zapisów *Programu lekowego leczenia choroby Cushinga* w analizie uwzględniono i oceniano

następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszty zabiegów (reoperacji przysadki, obustronnej adrenalektomii, radioterapii);
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i powikłań;
- ⊗ koszty leczenia chorób współistniejących;
- ⊗ koszty kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia choroby Cushinga*;
- ⊗ koszty monitorowania leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *ChPL Signifor®*, *ChPL Ketoconazole HRA®*, *ChPL Metopirone®*, wytycznych *Nieman 2015*, ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych (wyniki ankiet przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*), *danych dostarczonych przez Zamawiającego, Programu lekowego leczenia choroby Cushinga*.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [*dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie cen rynkowych przedstawionych na stronie internetowej portalu *Medycyna Praktyczna* lub cen z hurtowni uzyskanych przez Zamawiającego [*dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Koszt procedur zabiegowych stosowanych w kolejnych liniach leczenia oszacowano na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o *Zarządzenia Prezesa NFZ [Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]*.

8.1. Koszty leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie leków

PASYREOTYD

Na podstawie *ChPL Signifor®* i *Programu lekowego leczenia choroby Cushinga* określono, że we wnioskowanym wskazaniu zalecana dawka początkowa pasyreotydu wynosi 10 mg podawana w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym co 4 tygodnie. Należy ocenić korzyści kliniczne u pacjenta po pierwszym miesiącu leczenia, a następnie oceniać je okresowo. Dawkę można stopniowo dostosować co 2 do 4 miesięcy w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancji. Maksymalna dawka produktu leczniczego Signifor® w chorobie Cushinga wynosi 40 mg podawana co 4 tygodnie. Dawka początkowa 10 mg była stosowana również u chorych w jednym z ramion badania odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Biorąc pod uwagę fakt, że dawkowanie leku nie jest ściśle określone w *ChPL Signifor®*, zależy ono bowiem od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji poszczególnych chorych, przyjęto pewne założenia dotyczące udziałów wnioskowanych dawek leku. ■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

KETOKONAZOL

Na podstawie *ChPL Ketoconazole HRA*® określono, że w leczeniu endogennego zespołu Cushinga zalecana dawka początkowa ketokonazolu (przyjmowanego doustnie) wynosi 400–600 mg/dobę. Dawkę tę można szybko zwiększyć do 800–1200 mg/dobę. Dobową dawkę produktu leczniczego Ketoconazole HRA® należy okresowo dostosowywać na podstawie indywidualnej oceny w celu normalizacji stężeń wolnego kortyzolu w moczu i (lub) kortyzolu w osoczu. Jeśli stężenia wolnego kortyzolu w moczu i (lub) kortyzolu w osoczu są większe niż stężenia z zakresu wartości prawidłowych, można rozważyć zwiększanie dawki o 200 mg/dobę co 7–28 dni tak długo, jak pacjent będzie tolerował taką dawkę. W celu przywrócenia prawidłowych stężeń kortyzolu konieczne może być zastosowanie dawki podtrzymującej od 400 do maksymalnie 1200 mg/dobę podawanej doustnie w 2 lub 3 dawkach podzielonych. W związku z tym, że dawkowanie KET nie jest ściśle określone w *ChPL Ketoconazole HRA*®, zależy ono bowiem od indywidualnej odpowiedzi poszczególnych chorych, przyjęto jedną dobową dawkę KET stosowaną w całym horyzoncie czasowym analizy. W wariacie podstawowym uwzględniono średnią spośród zakresu dobowych dawek podtrzymujących przedstawionych w *ChPL Ketoconazole HRA*® (800 mg). W analizie wrażliwości testowano przyjęcie wartości alternatywnych, tj. najniższej (400 mg) oraz najwyższej możliwej dobowej dawki KET (1200 mg).

METYRAPON

Na podstawie *ChPL Metopirone*® określono, że w leczeniu endogennego zespołu Cushinga zalecana dawka początkowa metyraponu (przyjmowanego doustnie) może wahać się od 250 do 1000 mg/dobę. U pacjentów z ciężkim zespołem Cushinga dawki początkowe mogą być większe, do 1500 mg/dobę. Mniejsze dawki początkowe można stosować w przypadku łagodnego zespołu Cushinga, gruczolaka nadnerczy lub przerostu nadnerczy. Dawkę metyraponu należy dostosować indywidualnie do potrzeb danego pacjenta oraz zależnie od tolerancji produktu leczniczego. Zazwyczaj dawka podtrzymująca waha się od 500 do 6000 mg/dobę. W związku z tym, że dawkowanie MET nie jest ściśle określone w *ChPL Metopirone*®, zależy ono bowiem od indywidualnej odpowiedzi poszczególnych chorych, przyjęto jedną dobową dawkę MET stosowaną w całym horyzoncie czasowym analizy. W wariacie podstawowym uwzględniono średnią spośród zakresu dobowych dawek podtrzymujących przedstawionych w *ChPL Metopirone*® (3250 mg). W analizie wrażliwości testowano przyjęcie wartości alternatywnych, tj. najniższej (500 mg) oraz najwyższej możliwej dobowej dawki podtrzymującej MET (6000 mg).

KABERGOLINA

Na podstawie *ChPL Dostinex*® określono, że w leczeniu z wykorzystaniem kabergoliny (przyjmowanej doustnie) w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych można rozpocząć od zmniejszonej dawki leku (np. 0,25 mg raz w tygodniu), stopniowo zwiększając ją aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej. W przypadku wystąpienia uporczywych lub ciężkich działań niepożądanych można zwiększyć tolerancję produktu zmniejszając okresowo dawkę, a następnie powracając do dawki terapeutycznej poprzez stopniowe jej zwiększanie (np. 0,25 mg tygodniowo, co dwa tygodnie). Maksymalna dawka dobową produktu *Dostinex*® wynosi 3 mg. W związku z tym, że dawkowanie KAB nie jest ściśle określone (zależy ono bowiem od indywidualnej odpowiedzi poszczególnych chorych), zakres możliwych do zastosowania dawek jest bardzo szeroki, a ponadto poza leczeniem gruczolaka przysadki w *ChPL Dostinex*® wymienionych jest wiele innych wskazań do stosowania kabergoliny, dobowe dawkowanie KAB przyjęto na podstawie informacji zawartych w wytycznych leczenia zespołu Cushinga (w tym choroby Cushinga) [Nieman 2015]. Zgodnie z wytycznymi założono, że tygodniowa dawka KAB w leczeniu choroby Cushinga zawiera się w przedziale 1-7 mg/tydzień. W analizie podstawowej uwzględniono średnią spośród powyższego zakresu dawek (4 mg/tydzień, tj. ok. 0,57 mg/dobę). W analizie wrażliwości testowano przyjęcie wartości alternatywnych, tj. najniższej (ok. 0,14 mg) oraz najwyższej możliwej dobowej dawki KAB (1 mg).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 13.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Średnia dobową dawka leku (mg)
PAS	10, 20, 30 lub 40 (dawki podawane raz na 28 dni)
KET	800
MET	3250
KAB	0,57

8.1.2. Ceny leków

PASYREOTYD

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono

ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. Przyjęto, że opakowanie leku *Signifor® 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań* będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 14.
Charakterystyka kosztowa pasyreotydu uwzględniona w analizie

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

KETOKONAZOL

Leki zawierające ketokonazol nie są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono dla KET ostatnie dostępne ceny z hurtowni [*dane dostarczone przez Zamawiającego*] (ceny w 100% pokrywane przez pacjenta) i przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Charakterystyka kosztowa ketokonazolu uwzględniona w analizie

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

METYRAPON

Leki zawierające metyrapon nie są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono dla MET ostatnie dostępne ceny z hurtowni [*dane dostarczone przez Zamawiającego*] (ceny w 100% pokrywane przez pacjenta) i przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Charakterystyka kosztowa metyraponu uwzględniona w analizie

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

KABERGOLINA

Leki zawierające kabergolinę nie są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono dla KAB ceny rynkowe przedstawione na stronie internetowej portalu *Medycyna Praktyczna*²⁵ (ceny w 100% pokrywane przez pacjenta) i przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Charakterystyka kosztowa kabergoliny uwzględniona w analizie

Nazwa handlowa	Zawartość KAB w tabletkę	Zawartość opakowania	Cena za opak. (PLN)	Cena za tabletkę (PLN)	Średnia cena za tabl. (PLN)
Dostinex	0,5 mg	2 tabletki	98,50	49,25	42,39
Dostinex	0,5 mg	8 tabletek	284,17	35,52	

²⁵ <https://indeks.mp.pl/leki/subst.html?id=1329>

8.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz proponowane warunki RSS wyznaczono koszty leków w przeliczeniu na cykl leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

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

8.2. Koszty podania leków

Spośród substancji opisanych w rozdziale 8.1. jedynie PAS nie jest podawany choremu doustnie w postaci tabletek. Na podstawie *ChPL Signifor®* lek ten jest podawany w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym wykonywanym przez odpowiednio przeszkolony fachowy personel medyczny. W związku z tym przyjęto koszt podania leku Signifor® zgodny z wyceną świadczenia 5.08.07.0000004 *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*, która wynosi 108,16 PLN (przyjęto koszt 1 punktu = 1,00 PLN) [Zarządzenie programy lekowej]. Koszt ten jest pokrywany przez płatnika publicznego przy każdym podaniu PAS. W przypadku pozostałych substancji (KAB, KET, MET) przyjęto brak kosztu związanego z podaniem leku.

8.3. Koszty zabiegów

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

[REDACTED] Koszty tych procedur zostały przedstawione i opisane w kolejnych podrozdziałach.

8.3.1. Koszt reoperacji przysadki

Zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne* reoperacja przysadki może zostać wykonana jako hospitalizacja finansowana grupą JGP A11 *Kompleksowe zabiegi wewnątrzczaszkowe* w ramach jednej z procedur 07.62 *Częściowe wycięcie przysadki przezklinowe* lub 07.65 *Całkowite usunięcie przysadki przezklinowe*. Koszt zabiegu pokrywany przez płatnika publicznego wynosi 16 062,00 PLN (przyjęto koszt 1 punktu = 1,00 PLN). Należy zauważyć, że maksymalna liczba dni pobytu finansowana grupą JGP A11 wynosi 38, w związku z czym założono, że nie zachodzi konieczność uwzględniania dodatkowych kosztów hospitalizacji po wykonanym zabiegu.

8.3.2. Koszt obustronnej adrenalectomii

Zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne* obustronna adrenalectomia może zostać wykonana jako hospitalizacja finansowana grupą JGP K04 *Zabiegi dotyczące nadnerczy* w ramach procedury 07.3 *Obustronne usunięcie nadnerczy*. Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem zabiegu wynosi 7 452,00 PLN (przyjęto koszt 1 punktu = 1,00 PLN) lub 6 856,00 PLN w przypadku wyceny hospitalizacji planowej. W analizie podstawowej przyjęto średni koszt 7 154,00 PLN pokrywany przez płatnika publicznego. Należy zauważyć, że maksymalna liczba dni pobytu finansowana grupą JGP K04 wynosi 15, w związku z czym założono, że nie zachodzi konieczność uwzględniania dodatkowych kosztów hospitalizacji po wykonanym zabiegu.

8.3.3. Koszt radioterapii

Zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne* radioterapia może zostać przeprowadzona w ramach różnych produktów rozliczeniowych. Biorąc pod uwagę dostępne procedury założono, że radioterapia może być wykonywana we wnioskowanym wskazaniu jako: *Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki*²⁶, *Teleradioterapia 3D – niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT) lub całego ciała (TBI) lub połowy ciała (HBI) lub skóry całego ciała*

²⁶ W ramach produktu rozliczeniowego dostępne są procedury:

- 92.246 Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (3D-IMRT) — fotony
- 92.292 Teleradioterapia 3D sterowana obrazem (IGRT) z modulacją intensywności dawki (3D-RotIMRT) - fotony
- 92.291 Teleradioterapia 3D sterowana obrazem (IGRT) realizowana w oparciu o implanty wewnętrzne-fotony

(TSI)²⁷ lub *Teleradioterapia stereotaktyczna*²⁸. W analizie podstawowej przyjęto średni koszt wskazanych wyżej produktów rozliczeniowych, który ponoszony jest przez płatnika publicznego (założono, że koszt 1 punktu = 1,00 PLN). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Koszt radioterapii uwzględniony w analizie

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu	Wartość punktowa za cały cykl leczenia	Średni koszt przyjęty w analizie podstawowej (PLN)
Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	5.07.01.0000012	16 389	15 286,33
Teleradioterapia 3D – niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT) lub całego ciała (TBI) lub połowy ciała (HBI) lub skóry całego ciała (TSI)	5.07.01.0000013	14 899	
Teleradioterapia stereotaktyczna	5.07.01.0000056	14 571	

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] lat ²⁹ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

²⁷ W ramach produktu rozliczeniowego dostępne są procedury:

- 92.242 Teleradioterapia 3D konformalna sterowana obrazem (IGRT) — fotony,
- 92.243 Teleradioterapia całego ciała (TBI) — fotony,
- 92.244 Teleradioterapia połowy ciała (HBI) — fotony,
- 92.245 Teleradioterapia skóry całego ciała (TSI) — fotony,
- 92.249 Teleradioterapia szpiku lub układu chłonnego całego ciała (TMI) - fotony,
- 92.252 Teleradioterapia 3D konformalna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT) — elektrony
- 92.255 Teleradioterapia skóry całego ciała (TSI) — elektrony

²⁸ W ramach produktu rozliczeniowego dostępne są procedury:

- 92.27 Teleradioterapia stereotaktyczna promieniami gamma z wielu mikroźródeł (OMSCMR)
- 92.312 Obrazowo monitorowana stereotaktyczna i cybernetyczna mikroradioterapia (OMSCMRT)
- 92.261 Teleradioterapia 3D stereotaktyczna z modulacją intensywności dawki (3D-SIMRT) — fotony
- 92.263 Teleradioterapia 3D stereotaktyczna konformalna (3D-SCRT) — fotony

²⁹ [REDACTED]

W oszacowaniach przyjęto średnie dawki i koszty wskazanych substancji takie jak opisane w rozdziale 8.1.

8.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i powikłań

W rozdziale 7.2.4. przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz powikłań występujących w przypadku zastosowania technologii medycznych uwzględnionych w analizie (Tabela 4., Tabela 5.). W niniejszym rozdziale podsumowano kalkulacje kosztów leczenia tych zdarzeń, które zgodnie ze strukturą modelu zostały oszacowane w podziale na pierwszy cykl po wystąpieniu zdarzenia / powikłania oraz w kolejnych cyklach leczenia.

W ramach analizy podstawowej założono, że część spośród zdarzeń niepożądanych (ból brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, artralgia, hirsutyzm, astenia, wysypka, polekowe uszkodzenie wątroby, hipoglikemia) ze względu na swój charakter nie generuje kosztów leczenia farmakologicznego. Objawy mogą zaniknąć samoistnie bez dodatkowej ingerencji medycznej, chory może podjąć samodzielne działania celem ustąpienia objawów lub podstawą leczenia jest odstawienie leku, który wywołał dane zdarzenie [Gajewski 2018]. Do kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w analizie podstawowej zaliczono jedynie poradę lekarską, która jak założono, ma miejsce jeden raz w pierwszym cyklu po wystąpieniu jednego z wymienionych zdarzeń (w wariantcie minimalnym analizy wrażliwości testowano nieuwzględnienie kosztu porady lekarskiej³⁰). Koszt porady lekarskiej rozliczany jest zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

Koszty leczenia pozostałych zdarzeń niepożądanych oszacowano przy uwzględnieniu założeń dotyczących zużycia zasobów medycznych, które zostały oparte na odpowiednich danych z literatury. Szczegółowe oszacowania kosztów przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu. Główne założenia oraz źródła danych zostały wymienione poniżej:

- ⊕ Niedoczynność kory nadnerczy – Leczenie polega na przewlekłej substytucji glikokortykosteroidów, czasami również mineralokortykosteroidów i androgenów. W celu substytucji glikokortykosteroidów stosuje się syntetyczny preparat

³⁰ W wariantcie minimalnym uwzględniono koszt porady lekarskiej dla polekowego uszkodzenia wątroby oraz hipoglikemii, które jak przyjęto, wymagają bezwzględnej konsultacji lekarskiej.

hydrokortyzonu [Gajewski 2018]. W analizie uwzględniono koszt leczenia niedoczynności kory nadnerczy z wykorzystaniem refundowanego hydrokortyzonu [Wykaz leków refundowanych] przy założeniu przyjmowania dobowej dawki zgodnej z DDD [WHO]. Koszt ten naliczany jest w pierwszym oraz kolejnych cyklach po wystąpieniu zdarzenia. W pierwszym cyklu uwzględniono dodatkowo koszt porady lekarskiej rozliczany zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

- ⊕ Kamica żółciowa – Jednym z najczęściej stosowanych zabiegów przy kamicy żółciowej jest wycięcie pęcherzyka żółciowego poprzez cholecystektomię [Gajewski 2018]. W analizie uwzględniono koszt procedury cholecystektomii rozliczanej jako hospitalizacja w ramach grupy *JGP G25F Wycięcie pęcherzyka żółciowego < 66 r.ż.* zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Koszt ten naliczany jest w pierwszym cyklu po wystąpieniu zdarzenia.
- ⊕ Cukrzyca – Koszt leczenia cukrzycy przedstawiono w ramach oszacowań kosztów leczenia chorób współistniejących (rozdział 8.5.).
- ⊕ Zaburzenia żołądkowo-jelitowe – Spośród zaburzeń żołądkowo-jelitowych występujących w ramach leczenia choroby Cushinga wymienić można: nudności, wymioty, biegunkę [Pivonello 2015]. W analizie uwzględniono koszt leczenia biegunki z wykorzystaniem refundowanego loperamidu [Wykaz leków refundowanych] przy założeniu przyjmowania dobowej dawki zgodnej z DDD [WHO] i leczeniu, które trwa nie dłużej niż 10 dni [Medycyna Praktyczna³¹]. W analizie uwzględniono także koszt leczenia nudności i wymiotów z wykorzystaniem metoklopramidu [Medycyna Praktyczna³²] przy założeniu przyjmowania dobowej dawki zgodnej z DDD [WHO] i leczeniu, które trwa nie dłużej niż 5 dni [Medycyna Praktyczna³³]. W analizie podstawowej uwzględniono koszt leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych jako średni koszt leczenia z wykorzystaniem loperamidu lub metoklopramidu. Koszt ten naliczany jest w pierwszym cyklu po wystąpieniu zdarzenia. W pierwszym cyklu uwzględniono dodatkowo koszt porady lekarskiej rozliczany zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.
- ⊕ Hiperglikemia – Biorąc pod uwagę fakt, że hiperglikemia jest zdarzeniem niepożądanym odnotowanym w przypadku leczenia z wykorzystaniem PAS, przyjęto

³¹ <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=507>

³² <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=553&rfl=1>

³³ <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=541>

konserwatywnie, że koszt leczenia hiperglikemii jest równy kosztowi leczenia cukrzycy.

- ⊕ Nadciśnienie tętnicze – Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego przedstawiono w ramach oszacowań kosztów leczenia chorób współistniejących (rozdział 8.5.).
- ⊕ Hipokaliemia – Leczenie w przypadku zespołu Cushinga polega na podawaniu choremu chlorku potasu [Gajewski 2018]. W analizie uwzględniono koszt leczenia hipokaliemii z wykorzystaniem refundowanego chlorku potasu [Wykaz leków refundowanych] przy założeniu przyjmowania dobowej dawki zgodnej z DDD [WHO]. Koszt ten naliczany jest w pierwszym oraz kolejnych cyklach po wystąpieniu zdarzenia. W pierwszym cyklu uwzględniono dodatkowo koszt porady lekarskiej rozliczany zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.
- ⊕ Nudności – W analizie uwzględniono także koszt leczenia nudności z wykorzystaniem metoklopramidu [Medycyna Praktyczna³⁴] przy założeniu przyjmowania dobowej dawki zgodnej z DDD [WHO] i leczeniu, które trwa nie dłużej niż 5 dni [Medycyna Praktyczna³⁵]. Koszt ten naliczany jest w pierwszym cyklu po wystąpieniu zdarzenia. W pierwszym cyklu uwzględniono dodatkowo koszt porady lekarskiej rozliczany zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

Koszty leczenia większości uwzględnionych powikłań obliczono jako koszt hospitalizacji w ramach odpowiedniej grupy JGP rozliczanej zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne* (koszt naliczany wyłącznie w pierwszym cyklu po wystąpieniu powikłania). Szczegółowe oszacowania kosztów przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu. Główne założenia dotyczące wyboru grup JGP, w ramach których rozliczane będą koszty leczenia poszczególnych powikłań, zostały wymienione poniżej:

- ⊕ Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego – W analizie podstawowej uwzględniono średnią kosztu procedury 02.121 *Zamknięcie przetoki płynowej opon mózgowych* rozliczanej jako hospitalizacja w ramach grupy JGP A02 *Zabiegi wewnętrzne z powodu urazu* oraz wyceny hospitalizacji w ramach grupy JGP A87 *Inne choroby układu nerwowego* (do grupy kwalifikują się chorzy z rozpoznaniem ICD-10: G96.0 *Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego*).

³⁴ <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=553&rfl=1>

³⁵ <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=541>

- ⊕ Zapalenie opon mózgowych – W analizie podstawowej uwzględniono koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP *A57 Choroby zapalne układu nerwowego* (do grupy kwalifikują się chorzy z rozpoznaniem ICD-10: *G03.1 Przewlekłe zapalenie opon mózgowych*).
- ⊕ Udar – W analizie podstawowej uwzględniono średni koszt hospitalizacji w ramach grup JGP: *A48 Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym*, *A49 Udar mózgu - leczenie > 3 dni*, *A50 Udar mózgu – leczenie*.
- ⊕ Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe – W analizie podstawowej uwzględniono średni koszt hospitalizacji w ramach grup JGP: *D16 Zator płucny*, *E55 Zakrzepica żył głębokich*, *Q22 Zakrzepowe zapalenie żył - leczenie operacyjne*, *Q66 Choroby naczyń*.
- ⊕ Zespół Nelsona – W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP *K16 Choroby przysadki* (do grupy kwalifikują się chorzy z rozpoznaniem ICD-10: *E24.1 Zespół Nelsona*).
- ⊕ Neuropatia nerwu wzrokowego – W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP *B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż.* (do grupy kwalifikują się chorzy z rozpoznaniem ICD-10: *H46 Zapalenie nerwu wzrokowego*).
- ⊕ Przełom nadnerczy – W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP *K06 Stany nagłace w endokrynologii* (do grupy kwalifikują się chorzy z rozpoznaniem ICD-10: *E27.2 Przełom addisonoidalny*).
- ⊕ Zakażenie miejsca operowanego – W analizie uwzględniono koszt procedury *86.229 Oczyszczenie (wycięcie) rany, zakażenia, oparzenia - inne* rozliczanej jako hospitalizacja w ramach grupy JGP *H83 Średnie zabiegi na tkankach miękkich* (do grupy kwalifikują się chorzy z rozpoznaniem ICD-10: *L08.9 Miejscowe zakażenia skóry i tkanki podskórnej, nieokreślone*).

W grupie uwzględnionych w niniejszej analizie powikłań znalazły się dwa, których koszty leczenia nie były rozliczane jako hospitalizacja w ramach grupy JGP – niedoczynność przysadki oraz niedobór hormonów. Niedoczynność przysadki to zespół objawów związanych z niedoborem jednego lub kilku hormonów przysadkowych. Leczenie ma na celu wyrównanie niedoborów hormonalnych i odbywa się przez podanie odpowiednich hormonów obwodowych [Gajewski 2018]. Objawami niedoczynności przysadki, a w konsekwencji niedoboru hormonów są: wtórna niedoczynność kory nadnerczy oraz wtórna niedoczynność tarczycy. W analizie przyjęto koszt leczenia wtórnej niedoczynności kory nadnerczy z wykorzystaniem refundowanego hydrokortyzonu [Wykaz leków refundowanych] oraz koszt leczenia wtórnej niedoczynności tarczycy z wykorzystaniem refundowanej lewotyroksyny [Wykaz leków

refundowanych] przy założeniu przyjmowania dobowej dawki zgodnej z DDD [WHO]. W analizie podstawowej uwzględniono koszt leczenia niedoczynności przysadki oraz niedoboru hormonów jako średni koszt leczenia z wykorzystaniem hydrokortyzonu lub lewotyroksyny. Koszt ten naliczany jest w pierwszym oraz kolejnych cyklach po wystąpieniu zdarzenia. W pierwszym cyklu uwzględniono dodatkowo koszt porady lekarskiej rozliczany zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

Szczegółowe oszacowania kosztów leczenia poszczególnych działań niepożądanych oraz powikłań przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu. Finalne koszty uwzględnione w analizie podstawowej oraz w wariantach minimalnym i maksymalnym analizy scenariuszy zaprezentowano w poniższych tabelach.

Zdarzenie niepożądane / powikłanie	Perspektywa płatnika publicznego – koszt w I cyklu			Perspektywa wspólna – koszt w I cyklu			Perspektywa płatnika publicznego – koszt w kolejnych cyklach			Perspektywa wspólna – koszt w kolejnych cyklach		
	Analiza podst. (PLN)	Wariant min. (PLN)	Wariant maks. (PLN)	Analiza podst. (PLN)	Wariant min. (PLN)	Wariant maks. (PLN)	Analiza podst. (PLN)	Wariant min. (PLN)	Wariant maks. (PLN)	Analiza podst. (PLN)	Wariant min. (PLN)	Wariant maks. (PLN)
Wysypka	33,00	0,00	33,00	33,00	0,00	33,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego	4 242,33	889,00	7 051,00	4 242,33	889,00	7 051,00	0,00	0,00	33,00	0,00	0,00	33,00
Niedoczynność przysadki	101,55	51,76	151,34	142,23	82,36	202,11	68,55	18,76	151,34	109,23	49,36	202,11
Zapalenie opon mózgowych	3 310,50	2 207,00	4 414,00	3 310,50	2 207,00	4 414,00	0,00	0,00	33,00	0,00	0,00	33,00
Udar	5 117,00	2 121,00	8 816,00	5 117,00	2 121,00	8 816,00	0,00	0,00	33,00	0,00	0,00	33,00
Żyłna choroba zakrzepowozatorowa	2 575,88	1 082,00	4 586,00	2 575,88	1 082,00	4 586,00	0,00	0,00	33,00	0,00	0,00	33,00
Niedobór hormonów	101,55	51,76	151,34	142,23	82,36	202,11	68,55	18,76	151,34	109,23	49,36	202,11
Zespół Nelsona	1 363,00	470,00	2 350,00	1 363,00	470,00	2 350,00	0,00	0,00	33,00	0,00	0,00	33,00
Neuropatia nerwu wzrokowego	1 669,33	647,00	2 271,00	1 669,33	647,00	2 271,00	0,00	0,00	33,00	0,00	0,00	33,00
Przełom nadnerczy	3 326,00	2 217,00	4 435,00	3 326,00	2 217,00	4 435,00	0,00	0,00	33,00	0,00	0,00	33,00
Zakażenie miejsca operowanego	2 081,75	1 918,00	2 257,00	2 081,75	1 918,00	2 257,00	0,00	0,00	33,00	0,00	0,00	33,00

8.5. Koszty leczenia chorób współistniejących

W rozdziale 7.2.5. przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia chorób współistniejących w chorobie Cushinga (Tabela 6. i Tabela 7.). W niniejszym rozdziale podsumowano kalkulacje kosztów leczenia tych chorób, które zgodnie ze strukturą modelu zostały oszacowane w podziale na choroby wymagające jednorazowej interwencji medycznej oraz wymagające leczenia przewlekłego, z czym wiąże się naliczanie odpowiednio jednorazowego kosztu (przede wszystkim hospitalizacji celem przeprowadzenia odpowiedniego zabiegu) lub kosztu pokrywanego ciągle przez kolejne cykle leczenia (np. koszty codziennie przyjmowanych leków).

Koszty leczenia chorób wymagających jednorazowej interwencji medycznej obliczono jako koszt hospitalizacji w ramach odpowiedniej grupy JGP rozliczanej zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Szczegółowe oszacowania kosztów przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu. Główne założenia dotyczące wyboru grup JGP, w ramach których rozliczane będą koszty leczenia poszczególnych chorób, zostały wymienione poniżej:

- ⊕ Zakrzepica żył głębokich – W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP *E55 Zakrzepica żył głębokich*.
- ⊕ Złamania biodra i miednicy – W analizie podstawowej uwzględniono średni koszt hospitalizacji w ramach grup JGP: *H32 Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy, H61 Rekonstrukcja złamań w obrębie miednicy bez pw, H62F Złamania lub zwłknięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż.*
- ⊕ Inne złamania – Na podstawie badania *Valassi 2011* oszacowano częstość występowania poszczególnych złamań kości (kręgu/kręgosłupa, żeber, nadgarstka, śródstopia) w populacji chorych z zespołem Cushinga, u których odnotowano wymienione złamania. Poszczególnym złamaniom przypisano grupy JGP, w ramach których rozliczane są procedury stosowane przy ich leczeniu. Szczegółowe dane dotyczące wyboru grup JGP oraz oszacowania kosztów przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.
- ⊕ Sepsa – W analizie podstawowej uwzględniono średni koszt hospitalizacji w ramach grup JGP: *P51 Posocznica o ciężkim przebiegu leczona zachowawczo, S56 Posocznica o ciężkim przebiegu*.

- ⊕ Zakażenie od umiarkowanych do ciężkich – [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Koszt leczenia zapalenia płuc oszacowano jako średnią wycenę hospitalizacji rozliczanych w ramach grup JGP: *D18 Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe, D48 Zapalenie płuc bez pw.* Koszt leczenia zapalenia opon mózgowych oszacowano jako wycenę hospitalizacji rozliczanej w ramach grupy JGP: *A57 Choroby zapalne układu nerwowego.* Koszt leczenia gruźlicy oszacowano jako wycenę hospitalizacji rozliczanej w ramach grupy JGP: *D20 Gruźlica.* W analizie podstawowej uwzględniono koszt leczenia zakażeń od umiarkowanych do ciężkich jako średni koszt leczenia wymienionych wyżej infekcji.
- ⊕ Zakażenie łagodne – [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Koszt leczenia przewlekłego zapalenia zatok oszacowano jako wycenę hospitalizacji rozliczanej w ramach grupy JGP: *C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa.* Koszt leczenia zapalenia spojówek oszacowano jako wycenę hospitalizacji rozliczanej w ramach grupy JGP: *B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż.* Koszt leczenia zakażenia wirusem opryszczki oszacowano jako średnią wycenę hospitalizacji rozliczanych w ramach grup JGP: *S57 Inne choroby wirusowe, J39 Duże choroby dermatologiczne, J49 Łagodne choroby dermatologiczne.* Koszt leczenia zakażenia wirusem brodawczaka oszacowano jako wycenę hospitalizacji rozliczanej w ramach grupy JGP: *S57 Inne choroby wirusowe.* W analizie podstawowej uwzględniono koszt leczenia zakażeń łagodnych jako średnią wyceny hospitalizacji w ramach wymienionych wyżej grup JGP oraz kosztu porady lekarskiej rozliczanej zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna.*
- ⊕ Kamica nerkowa – Zgodnie z publikacją *Junuzovic 2014* najczęściej stosowaną oraz najbardziej skuteczną metodą pozbywania się kamieni nerkowych jest zabieg ESWL, czyli litotrypsja. W analizie podstawowej jako koszt leczenia kamicy nerkowej uwzględniono średnią kosztu procedury *98.51 Pozaustrojowa litotrypsja nerki/moczowodu/pęcherza* rozliczanej jako hospitalizacja w ramach grupy JGP *L92 ESWL* oraz wyceny hospitalizacji w ramach grupy JGP *L85 Kamica moczowa* (do grupy kwalifikują się chorzy z rozpoznaniem ICD-10: *N20.0 Kamica nerki*).

Koszty leczenia chorób wymagających leczenia przewlekłego oszacowano przy uwzględnieniu założeń dotyczących zużycia zasobów medycznych, które zostały oparte na odpowiednich danych z literatury lub innych źródeł. Szczegółowe oszacowania kosztów

przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu. Główne założenia oraz źródła danych zostały wymienione poniżej:

- ⊕ Choroby sercowo-naczyniowe – Na podstawie przedstawionych w raporcie *Łyszczarz 2017* danych dotyczących liczby chorych z niewydolnością serca w Polsce oraz wielkości wydatków NFZ na leczenie tej grupy pacjentów w 2016 roku, oszacowano średnie wydatki w przeliczeniu na jednego chorego. Koszty leczenia zaktualizowano na luty 2019 r.³⁶ z wykorzystaniem współczynników zmiany cen w zakresie zdrowia [*dane GUS – zdrowie*]. W analizie podstawowej uwzględniono średnią z kosztu oszacowanego bezpośrednio na podstawie danych z raportu *Łyszczarz 2017* oraz kosztu zaktualizowanego na luty 2019 r.
- ⊕ Cukrzyca – Na podstawie przedstawionych w raporcie *NIK 2018* danych dotyczących liczby chorych na cukrzycę typu 2 w Polsce oraz wielkości wydatków NFZ na leczenie tej grupy pacjentów w 2016 roku, oszacowano średnie wydatki w przeliczeniu na jednego chorego. Koszty leczenia zaktualizowano na luty 2019 r.³⁷ z wykorzystaniem współczynników zmiany cen w zakresie zdrowia [*dane GUS – zdrowie*]. W analizie podstawowej uwzględniono średnią z kosztu oszacowanego bezpośrednio na podstawie danych z raportu *NIK 2018* oraz kosztu zaktualizowanego na luty 2019 r. Należy zauważyć, że koszty NFZ zostały podzielone na kategorie (doustne leki przeciwcukrzycowe, preparaty insuliny i ich analogi, paski testowe do glukometrów, leczenie szpitalne, ambulatoryjna opieka specjalistyczna, koszty świadczeń lekarza POZ). Biorąc pod uwagę fakt, że chorzy partycypują w kosztach refundowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych, preparatów insuliny i ich analogów oraz pasków testowych do glukometrów, obliczono dodatkowo koszty leczenia w ramach tych kategorii, które są ponoszone z perspektywy wspólnej. Na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz *danych refundacyjnych NFZ* oszacowano średni współczynnik kosztu ponoszonego z perspektywy wspólnej względem kosztu z perspektywy płatnika publicznego dla wymienionych wyżej kategorii i na tej podstawie oszacowano średni koszt leczenia chorego na cukrzycę typu 2 z perspektywy wspólnej. Szczegółowe oszacowania oraz zasoby medyczne wybrane do obliczeń przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

³⁶ Z tego okresu pochodzą najbardziej aktualne dane GUS dotyczące współczynników zmiany cen w zakresie zdrowia

³⁷ j.w.

- ⊕ Nieprawidłowa tolerancja glukozy – U pacjentów ze stanem przedcukrzycowym należy co roku przeprowadzać badanie tolerancji glukozy oraz test w kierunku mikroalbuminurii. Ponadto co najmniej dwa razy w roku należy wykonywać pomiar glikemii na czczo, hemoglobiny A1c oraz stężenia lipidów we krwi [Sharma 2010]. Koszty wymienionych wyżej badań oszacowano na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.
- ⊕ Dyslipidemia – Wśród refundowanych leków stosowanych w dyslipidemii znajdują się leki z grup limitowych 46.0, *Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA*, 47.0, *Leki wpływające na gospodarkę lipidową – fibraty*, 48.0, *Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego*. W analizie podstawowej uwzględniono średni ważony udziałami koszt leczenia dyslipidemii z wykorzystaniem refundowanych leków [Wykaz leków refundowanych, dane refundacyjne NFZ] przy założeniu przyjmowania dobowej dawki zgodnej z DDD [WHO]. Ponadto przy terapii lekami powinno się przynajmniej raz do roku badać poziom lipidów we krwi [Catapano 2016]. W związku z tym do kosztu leków dodano koszt pomiaru stężenia lipidów we krwi oszacowany na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.
- ⊕ Nadciśnienie tętnicze – Wśród refundowanych leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym znajdują się leki z grup limitowych 36.0, *Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe*, 40.0, *Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego*, 41.0, *Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny*, 44.0, *Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone*, 45.0, *Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone*. W analizie podstawowej uwzględniono średni ważony udziałami koszt leczenia nadciśnienia tętniczego z wykorzystaniem refundowanych leków [Wykaz leków refundowanych, dane refundacyjne NFZ] przy założeniu przyjmowania dobowej dawki zgodnej z DDD [WHO]. Ponadto zgodnie z Wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [Grodzicki 2013] do badań podstawowych, koniecznych do wykonania u każdego chorego z nadciśnieniem, zalicza się: morfologię krwi, stężenie glukozy na czczo, stężenie sodu i potasu, stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL oraz trójglicerydów, stężenie kreatyniny, badanie ogólne moczu oraz elektrokardiogram. W związku z tym do kosztu leków dodano koszt wymienionych wyżej badań oszacowany na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, który jak założono, ponoszony jest raz w roku.

- ⊕ Otyłość – Założono, że chory może podjąć samodzielne działania celem walki z otyłością. Do kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w analizie podstawowej zaliczono jedynie poradę lekarską, która jak założono, ma miejsce kontrolnie jeden raz w ciągu roku. Koszt porady lekarskiej rozliczany jest zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.
- ⊕ Osteoporoza – W przypadku osteoporozy zaleca się suplementację z wykorzystaniem bisfosfonianów (leki z grupy limitowej 147.0, *Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy*), witaminy D oraz węgłanu wapnia [Gajewski 2018]. W analizie podstawowej uwzględniono koszt leczenia osteoporozy z wykorzystaniem bisfosfonianów oraz witaminy D [Wykaz leków refundowanych], a także węgłanu wapnia [Medycyna Praktyczna³⁸] przy założeniu przyjmowania dobowej dawki zgodnej z DDD [WHO]. Płatnik publiczny nie partycypuje w koszcie węgłanu wapnia, który w całości jest ponoszony przez chorego.
- ⊕ Depresja – Wśród refundowanych leków stosowanych w depresji znajdują się leki z grup limitowych 183.0, *Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe*, 184.0, *Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny*, 187.0, *Leki przeciwdepresyjne – inne*, 225.0, *Leki przeciwdepresyjne – mianseryna*, 225.1, *Leki przeciwdepresyjne – agomelatyna*, 227.0, *Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO - moklobemid*. W analizie podstawowej uwzględniono średni ważony udziałami koszt leczenia depresji z wykorzystaniem refundowanych leków [Wykaz leków refundowanych, dane refundacyjne NFZ] przy założeniu przyjmowania dobowej dawki zgodnej z DDD [WHO].

Szczegółowe oszacowania kosztów leczenia poszczególnych chorób współistniejących przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu. Finalne koszty uwzględnione w analizie podstawowej oraz w wariantach minimalnym i maksymalnym analizy scenariuszy zaprezentowano w poniższych tabelach.

³⁸ <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=5171>

Tabela 21.
Jednorazowe koszty leczenia chorób współistniejących uwzględnione w analizie

Choroba współistniejąca	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
	Analiza podst. (PLN)	Wariant min. (PLN)	Wariant maks. (PLN)	Analiza podst. (PLN)	Wariant min. (PLN)	Wariant maks. (PLN)
Zakrzepica żył głębokich	1 930,67	1 082,00	2 720,00	1 930,67	1 082,00	2 720,00
Złamania biodra i miednicy	7 987,58	4 337,00	14 215,00	7 987,58	4 337,00	14 215,00
Inne złamania	3 933,82	860,00	27 256,00	3 933,82	860,00	27 256,00
Zakażenia od umiarkowanych do ciężkich	2 408,92	778,00	4 414,00	2 408,92	778,00	4 414,00
Zakażenia łagodne	652,17	33,00	2 271,00	652,17	33,00	2 271,00
Sepsa	7 552,50	4 013,00	9 086,00	7 552,50	4 013,00	9 086,00
Kamica nerkowa	830,00	292,00	1 082,00	830,00	292,00	1 082,00

Tabela 22.
Roczne koszty leczenia chorób współistniejących uwzględnione w analizie

Choroba współistniejąca	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
	Analiza podst. (PLN)	Wariant min. (PLN)	Wariant maks. (PLN)	Analiza podst. (PLN)	Wariant min. (PLN)	Wariant maks. (PLN)
Choroby sercowo-naczyniowe	1 490,60	1 455,71	1 525,49	1 490,60	1 455,71	1 525,49
Cukrzyca	1 056,35	1 031,63	1 081,08	1 344,42	1 312,95	1 375,89
Nieprawidłowa tolerancja glukozy	196,00	196,00	196,00	196,00	196,00	196,00
Dyslipidemia	145,57	136,62	321,62	222,56	175,48	504,83
Nadciśnienie tętnicze	120,57	82,28	187,66	191,56	134,97	728,97
Otyłość	33,00	0,00	33,00	33,00	0,00	33,00
Osteoporoza	135,74	135,48	137,85	878,98	684,44	1 241,96
Zaburzenia psychiczne	177,74	56,40	1 056,09	322,40	169,95	1 508,74

8.6. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia choroby Cushinga* (przedstawionymi w *Analizie problemu decyzyjnego*) przy kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem leku Signifor® wykonuje się następujące badania:

- ⊕ badanie podmiotowe i przedmiotowe – występowanie typowych objawów hiperkortyzolemii;
- ⊕ ocena wydalania wolnego kortyzolu z moczem w dobowej zbiorce moczu;
- ⊕ test stymulacji ACTH kortykoliberyną lub test hamowania 8 mg deksametazonu wydzielania kortyzolu;
- ⊕ oznaczanie stężenia ACTH w osoczu;
- ⊕ ocena wyrównania czynności tarczycy;
- ⊕ rezonans magnetyczny układu podwzgórzowo-przysadkowego nie wcześniej niż w okresie 3 miesięcy poprzedzających kwalifikację do leczenia pasyreotydem;
- ⊕ ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaka przysadki (guz o średnicy ≥ 1 cm);
- ⊕ badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo oraz odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenie sodu, potasu, magnezu, kreatyniny i GFR;
- ⊕ ocena funkcji wątroby: aktywność AspAT i AlAT oraz stężenie bilirubiny całkowitej;
- ⊕ ocena ultrasonograficzna jamy brzusznej ze szczególnym uwzględnieniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych (jeśli nie była wykonywana w okresie 3 poprzedzających miesięcy);
- ⊕ ocena układu krążenia: ocena ciśnienia tętniczego oraz badanie EKG z uważną oceną odstępu QT oraz ewentualnych zaburzeń rytmu serca, a w razie wątpliwości lub obciążającego wywiadu w zakresie chorób układu krążenia konsultacja kardiologiczna

Koszt kwalifikacji do *Programu lekowego leczenia choroby Cushinga* oszacowano jako sumę wycen wymienionych wyżej badań, które wyznaczono na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, *Zarządzenia leczenie szpitalne* oraz *Statystyk JGP*.

Koszt większości badań wykonywanych przy kwalifikacji do programu oszacowano zgodnie z wycenami procedur rozliczanych w ramach *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 23.).

Koszt rezonansu magnetycznego przyjęty w analizie podstawowej (463,50 PLN) wyznaczono jako średnią arytmetyczną wycen 2 produktów rozliczeniowych 5.53.01.0001618 *Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego* oraz 5.53.01.0001619 *Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym* z katalogu do sumowania rozliczanego w ramach *Zarządzenia leczenie szpitalne*.

Zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne* wśród wskazań kwalifikujących się do grupy JGP K16 *Choroby przysadki* zawiera się wskazanie E24.0 *Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego*. Zgodnie ze *Statystykami JGP* w ramach hospitalizacji wykonywanych w ramach grupy JGP K16 wykonywane są procedury 07.191 *Testy stymulacji lub hamowania z hormonami podwzgórzowymi lub przysadkowymi lub ich analogami* oraz 07.193 *Hormonalne testy dynamiczne z zastosowaniem stymulacji/ hamowania farmakologicznego*. W związku z tym, że na podstawie publikacji *Juszczak 2013* test pobudzania kortykoliberyną zamyka się w ciągu 1 dnia³⁹, zaś test hamowania deksametazonem w dużych dawkach trwa co najmniej 2 dni⁴⁰, jako koszt testu stymulacji ACTH kortykoliberyną lub testu hamowania 8 mg deksametazonu wydzielenia kortyzolu uwzględniono średnią wycenę hospitalizacji „leczenia jednego dnia” oraz hospitalizacji zwykłej / planowanej w ramach grupy JGP K16 (przyjęto, że średni koszt 1 punktu = 1,00 PLN).

Całkowity koszt kwalifikacji do *Programu lekowego leczenia choroby Cushinga* uwzględniony w analizie podstawowej oszacowano na poziomie 2 092,50 PLN. Koszt ten w całości ponoszony jest przez płatnika publicznego. Szczegółowe wyceny przedstawiono w poniższej tabeli.

³⁹ U dorosłych podaje się we wstrzyknięciu dożylnym 100 µg ludzkiej lub owczej kortykoliberyny, a następnie oznacza się stężenie ACTH i kortyzolu po 15., 30., 45., 60. i 90. minutach

⁴⁰ W teście tym deksametazon w dawce 2 mg podawano w 6-godzinnych odstępach przez 48 godzin, a stężenie kortyzolu oznaczano 6 godzin po podaniu ostatniej dawki

Tabela 23.
Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Badanie / wizyta	Lista	Procedura	Nazwa procedury	Kod i nazwa grupy JGP / produktu rozliczeniowego	Opis grupy	Wartość punktowa dla grupy / produktu rozliczeniowego / koszt (PLN)			Źródło
						Analiza podst. (PLN)	Wariant min. (PLN)	Wariant maks. (PLN)	
badanie podmiotowe i przedmiotowe – występowanie typowych objawów hiperkortyzolemii	n/d	89.00	Porada lekarska, konsultacja, asysta	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	zgodnie z definicją świadczenia	33,00	33,00	33,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
ocena wydalania wolnego kortyzolu z moczem w dobowej zbiórce moczu	W1	M33	Kortyzol wolny	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1	65,00	65,00	65,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
ocena wyrównania czynności tarczycy	W1	L69	Hormon tyreotropowy (TSH)						
badania laboratoryjne: ocena stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo oraz odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenie sodu, potasu, magnezu, kreatyniny i GFR	W1	L43	Glukoza z krwi żyłnej						
	W1	L55	Hemoglobina glikowana (HbA1c)						
	W1	O35	Sód (Na)						
	W1	N45	Potas (K)						
	W1	M87	Magnez całkowity (Mg)						
	W1	M37	Kreatynina						
	n/d	n/d	GFR (razem z kreatyniną)						
ocena funkcji wątroby: aktywność AspAT i AlAT oraz stężenie bilirubiny całkowitej	W1	I19	Aminotransferaza asparaginianowa (AST)						
	W1	I17	Aminotransferaza alaninowa (ALT)						

Badanie / wizyta	Lista	Procedura	Nazwa procedury	Kod i nazwa grupy JGP / produktu rozliczeniowego	Opis grupy	Wartość punktowa dla grupy / produktu rozliczeniowego / koszt (PLN)			Źródło
						Analiza podst. (PLN)	Wariant min. (PLN)	Wariant maks. (PLN)	
	W1	I89	Bilirubina całkowita						
ocena ultrasonograficzna jamy brzusznej ze szczególnym uwzględnieniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych	W2	88.761	USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	konieczne wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W2	121,00	121,00	121,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
oznaczanie stężenia ACTH w osoczu	W2	L63	Hormon adrenokortykotropowy (ACTH)						
ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaka przysadki (guz o średnicy ≥ 1 cm)	W2	95.05	Badanie pola widzenia (perymetria)						
ocena układu krążenia: ocena ciśnienia tętniczego ⁴¹ oraz badanie EKG z uważną oceną odstępu QT oraz ewentualnych zaburzeń rytmu serca	W8	89.522	Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)	W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W8	47,00	47,00	47,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

⁴¹ Założono, że ocena ciśnienia tętniczego będzie wykonywana w ramach porady lekarskiej, konsultacji (wyceniona wyżej)

Badanie / wizyta	Lista	Procedura	Nazwa procedury	Kod i nazwa grupy JGP / produktu rozliczeniowego	Opis grupy	Wartość punktowa dla grupy / produktu rozliczeniowego / koszt (PLN)			Źródło
						Analiza podst. (PLN)	Wariant min. (PLN)	Wariant maks. (PLN)	
test stymulacji ACTH kortykoliberyną lub test hamowania 8 mg deksametazonu wydzielenia kortyzolu	n/d	07.191 lub 07.193	Testy stymulacji lub hamowania z hormonami podwzgórzowymi lub przysadkowymi lub ich analogami lub Hormonalne testy dynamiczne z zastosowaniem stymulacji/ hamowania farmakologicznego	5.51.01.0010016 Choroby przysadki	wymagane wskazanie rozpoznania zasadniczego z listy rozpoznań K16	1 363,00	470,00	2 350,00	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki JGP
rezonans magnetyczny układu podwzgórzowo-przysadkowego	n/d	n/d	n/d	5.53.01.0001618 Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego lub 5.53.01.0001619 Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.	Z katalogu do sumowania	463,50	322,00	605,00	Zarządzenie leczenie szpitalne
suma	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	2 092,50	1 058,00	3 221,00	n/d

8.7. Koszty monitorowania leczenia

W ramach monitorowania leczenia wyszczególniono 2 kategorie – monitorowanie leczenia z wykorzystaniem leku Signifor® regulowane zapisami *Programu lekowego leczenia choroby Cushinga* oraz monitorowanie leczenia poza programem lekowym (w przypadku leczenia z wykorzystaniem pozostałych form farmakoterapii oraz procedur zabiegowych wycenionych w rozdziale 8.3., a także w przypadku chorych z niekontrolowanym stanem zdrowotnym, tj. nieodpowiadających na aktualnie przyjmowaną terapię)

8.7.1. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia choroby Cushinga* (przedstawionymi w *Analizie problemu decyzyjnego*) w ramach monitorowania leczenia z wykorzystaniem leku Signifor® wykonuje się następujące badania:

- ⊕ ocena wydalania wolnego kortyzolu z moczem w dobowej zbiorce moczu (po 1 miesiącu leczenia, po 2 miesiącach leczenia, następnie co 3 miesiące);
- ⊕ oznaczanie stężenia ACTH w osoczu i kortyzolu w surowicy krwi (po 1 miesiącu leczenia, po 2 miesiącach leczenia, następnie co 3 miesiące);
- ⊕ po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy wykonać badanie rezonansu magnetycznego układu podwzgórzowo-przysadkowego. Począwszy od drugiego roku leczenia badanie to należy wykonywać co 12 miesięcy lub też niezwłocznie w przypadku pojawienia się nowych ubytków w polu widzenia, a w przypadku makrogruczolaków (guz >10 mm) co 6 miesięcy przez cały okres trwania leczenia;
- ⊕ oznaczanie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo lub samokontrola stężenia glukozy z zastosowaniem glukometru – co tydzień przez pierwsze trzy miesiące od podania leku następnie okresowo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a także w ciągu pierwszych 4 tygodni po każdym zwiększeniu dawki. Ponadto należy monitorować wartość stężenia glukozy w osoczu na czczo po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA1c – po 3 miesiącach od zakończenia leczenia;
- ⊕ ocena odsetka HbA1c po 3 miesiącach od podania leku i następnie co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia oraz nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy począwszy od drugiego roku leczenia pasyreotydem;
- ⊕ badanie EKG z oceną odstępu QT po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki leku, następnie co 1 miesiąc przez 3 miesiące, a potem nie

rzadziej niż raz na 6 miesięcy w trakcie trwania leczenia lub częściej, w zależności od wskazań klinicznych;

- ⊕ oznaczenie aktywności AspAT i AIAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej po 1 i 2 tygodniach od podania pierwszej dawki leku lub zwiększenia jego dawki, a następnie z częstotliwością co 1 miesiąc przez 3 miesiące leczenia. Następne monitorowanie powinno odbyć się w zależności od potrzeb klinicznych;
- ⊕ oznaczenie poziomu magnezu, sodu i potasu według wskazań klinicznych;
- ⊕ USG pęcherzyka i dróg żółciowych nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w okresie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu;
- ⊕ ocena pola widzenia w przypadku makrogruczolaków przysadki nie rzadziej niż 1 raz do roku i zawsze w przypadku wystąpienia nowych ubytków w polu widzenia lub subiektywnego pogorszenia pola widzenia;
- ⊕ ocena wyrównania czynności tarczycy co 6 miesięcy.

W Programie lekowym leczenia choroby Cushinga zapisy dotyczące częstotliwości wykonywania niektórych badań w zakresie monitorowania leczenia nie są jednoznaczne (np. „zgodnie ze wskazaniami klinicznymi”). Ponadto w przypadku części badań liczba wykonanych procedur w cyklu leczenia jest uzależniona od czasu, jeśli upłynął od rozpoczęcia terapii. Pomimo tego w ramach niniejszej analizy nie różnicowano kosztu monitorowania dla kolejnych cykli leczenia, biorąc pod uwagę fakt, że monitorowanie w programach lekowych rozliczane jest zgodnie z ryczałtem rocznym stałym bez względu na cykl leczenia [Zarządzenie programy lekowej]. Dla każdego z badań monitorujących wyznaczano najmniejszą i największą możliwą liczbę procedur wykonywanych w półrocznym cyklu leczenia, a do analizy podstawowej przyjmowano średnią liczbę badań ze wskazanych zakresów wartości. W przypadku zapisu „zgodnie ze wskazaniami klinicznymi” zakładano jednokrotne wykonanie danego badania w cyklu. Szczegółowe oszacowania liczby badań monitorujących w Programie lekowym leczenia choroby Cushinga przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Liczba badań monitorujących wykonywanych w cyklu leczenia w ramach Programu lekowego leczenia choroby Cushinga

Badanie / wizyta	Liczba badań monitorujących		
	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
ocena wydalania wolnego kortyzolu z moczem w dobowej zbiórce moczu	2,5	2	3
oznaczanie stężenia ACTH w osoczu i kortyzolu w surowicy krwi	2,5	2	3

Badanie / wizyta	Liczba badań monitorujących		
	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
badanie rezonansu magnetycznego układu podwzgórzowo-przysadkowego	0,75	0,5	1
oznaczanie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo lub samokontrola stężenia glukozy z zastosowaniem glukometru ⁴²	7	1	13
ocena odsetka HbA1c	1,5	1	2
badanie EKG	2,5	1	4
oznaczenie aktywności AspAT i AIAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej	3	1	5
oznaczenie poziomu magnezu, sodu i potasu	1	1	1
USG pęcherzyka i dróg żółciowych	1	1	1
ocena pola widzenia	0,5	0,5	0,5
ocena wyrównania czynności tarczycy	1	1	1

Koszt monitorowania w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Cushinga* oszacowano jako sumę iloczynów liczb wymienionych wyżej badań oraz ich wycen, które wyznaczono na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* oraz *Zarządzenia leczenie szpitalne*.

Koszt większości badań monitorujących oszacowano zgodnie z wycenami procedur rozliczanych w ramach *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 25.).

Koszt rezonansu magnetycznego przyjęty w analizie podstawowej (463,50 PLN) wyznaczono jako średnią arytmetyczną wycen 2 produktów rozliczeniowych 5.53.01.0001618 *Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego* oraz 5.53.01.0001619 *Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym* z katalogu do sumowania rozliczanego w ramach *Zarządzenia leczenie szpitalne* (przyjęto, że średni koszt 1 punktu = 1,00 PLN). Szczegółowe oszacowania kosztów poszczególnych badań monitorujących przedstawiono w poniższej tabeli.

⁴² W ramach opisu badania występuje jeszcze zapis: „ponadto należy monitorować wartość stężenia glukozy w osoczu na czczo po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, a stężenie HbA1c – po 3 miesiącach od zakończenia leczenia”. Biorąc pod uwagę fakt, że wskazane procedury wykonywane są po zakończeniu udziału w programie, nie uwzględniano ich w wycenie kosztu monitorowania w cyklu leczenia. Założono, że procedury te zostaną przeprowadzone w ramach monitorowania na kolejnej linii leczenia.

Tabela 25.

Koszt badań przeprowadzanych w ramach monitorowania leczenia w Programie lekowym leczenia choroby Cushinga

Badanie / wizyta	Lista	Procedura	Nazwa procedury	Kod i nazwa grupy JGP / produktu rozliczeniowego	Opis grupy	Wartość punktowa dla grupy / produktu rozliczeniowego / koszt (PLN)			Źródło
						Analiza podst. (PLN)	Wariant min. (PLN)	Wariant maks. (PLN)	
ocena wydalania wolnego kortyzolu z moczem w dobowej zbiórce moczu	W1	M33	Kortyzol wolny	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	zgodnie z definicją świadczenia	33,00	33,00	33,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
oznaczanie stężenia ACTH w osoczu i kortyzolu w surowicy krwi	W2	L63	Hormon adrenokortykotropowy (ACTH)	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2	98,00	98,00	98,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
	W1	M31	Kortyzol	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	zgodnie z definicją świadczenia				
badanie rezonansu magnetycznego układu podwzgórzowo-przysadkowego	n/d	n/d	n/d	Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego lub Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.	Z katalogu do sumowania	463,50	322,00	605,00	Zarządzenie leczenie szpitalne

Badanie / wizyta	Lista	Procedura	Nazwa procedury	Kod i nazwa grupy JGP / produktu rozliczeniowego	Opis grupy	Wartość punktowa dla grupy / produktu rozliczeniowego / koszt (PLN)			Źródło
						Analiza podst. (PLN)	Wariant min. (PLN)	Wariant maks. (PLN)	
oznaczanie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo lub samokontrola stężenia glukozy z zastosowaniem glukometru	W1	L43	Glukoza z krwi żyłnej	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	zgodnie z definicją świadczenia	33,00	33,00	33,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
ocena odsetka HbA1c	W1	L55	Hemoglobina glikowana (HbA1c)	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	zgodnie z definicją świadczenia	33,00	33,00	33,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
badanie EKG	W8	89.522	Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)	W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W8	47,00	47,00	47,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
oznaczenie aktywności AspAT i AIAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej	W1	I19	Aminotransferaza asparaginianowa (AST)	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1	65,00	65,00	65,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
	W1	I17	Aminotransferaza alaninowa (ALT)						
	W1	I89	Bilirubina całkowita						
oznaczenie poziomu magnezu, sodu i potasu	W1	O35	Sód (Na)	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1	65,00	65,00	65,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
	W1	N45	Potas (K)						
	W1	M87	Magnez całkowity (Mg)						

Badanie / wizyta	Lista	Procedura	Nazwa procedury	Kod i nazwa grupy JGP / produktu rozliczeniowego	Opis grupy	Wartość punktowa dla grupy / produktu rozliczeniowego / koszt (PLN)			Źródło
						Analiza podst. (PLN)	Wariant min. (PLN)	Wariant maks. (PLN)	
USG pęcherzyka i dróg żółciowych	W2	88.761	USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2	65,00	65,00	65,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
ocena pola widzenia	W2	95.05	Badanie pola widzenia (perymetria)	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2	65,00	65,00	65,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
ocena wyrównania czynności tarczycy	W1	L69	Hormon tyreotropowy (TSH)	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	zgodnie z definicją świadczenia	33,00	33,00	33,00	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

[REDACTED]	[REDACTED]						
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

44 [REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

8.8. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały podsumowane w poniższej tabeli. Biorąc pod uwagę skalę wykonanych obliczeń, utworzenie syntetycznej tabeli z oszacowaniami tychże kosztów byłoby trudne do osiągnięcia. W związku z tym w poniższej tabeli zestawiono jedynie dane o rozmieszczeniu opisów poszczególnych kategorii kosztowych (oraz uzyskanych oszacowań) w niniejszym dokumencie.

Tabela 30.
Koszty różniące porównywane technologie

Kategoria kosztowa	Ramię analizy			
	PAS	KET	MET	KAB
Koszty leków	Rozdział 8.1.3. (Tabela 18.)			
Koszty podania leków	Rozdział 8.2.	n/d	n/d	n/d
Koszty reoperacji przysadki	Rozdział 8.3.1.			
Koszty obustronnej adrenalectomii	Rozdział 8.3.2.			
Koszty radioterapii	Rozdział 8.3.3. (Tabela 19.)			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i powikłań	Rozdział 8.4. (Tabela 20.)			

Kategoria kosztowa	Ramię analizy			
	PAS	KET	MET	KAB
Koszty leczenia chorób współistniejących	Rozdział 8.5. (Tabela 21., Tabela 22.)			
Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	Rozdział 8.6. (Tabela 23.)	n/d	n/d	n/d
Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym	Rozdział 8.7.1. (Tabela 26.)	n/d	n/d	n/d
Koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym	Rozdział 8.7.2. (Tabela 29.)			

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Dni w miesiącu	30,44	n/d	n/d	n/d	Założenie
Horyzont czasowy	dożywotni	n/d	n/d	Rozdział 7.5.	Założenie
Długość cyklu (miesiące)	█	n/d	n/d	Założenie modelu od Zamawiającego	Dane dostarczone przez Zamawiającego
Częstotliwość podawania leku Signifor® (dni)	28	n/d	n/d	n/d	ChPL Signifor®
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	█	alter	38,5	█ Analiza wrażliwości: średni wiek w badaniu wg Lacroix 2018	Dane dostarczone przez Zamawiającego, Lacroix 2018
Odsetek kobiet wśród chorych na CD	83%	min	80%	Analiza podstawowa: █ Gibaldi 2003 Wartość min: Gajewski 2018 Wartość max: Ziółkowski 2009	Gibaldi 2003, Ziółkowski 2009, Gajewski 2018
		max	89%		
DDD dla pasyreotydu (mg)	1,2	n/d	n/d	do kalkulacji wysokości limitu finansowania	WHO
█	█	█	█	█	█










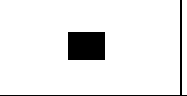
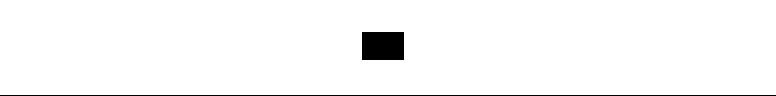




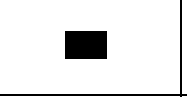
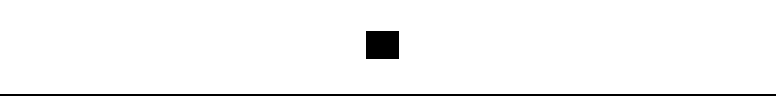




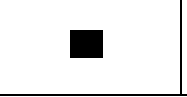
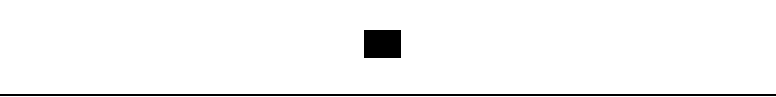

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia nadwyżka użyteczności mężczyzn względem użyteczności kobiet w populacji generalnej (EQ-5D)	0,0212126	n/d	n/d	n/d	Ara 2010
Średnia użyteczność w wieku 18-24 lata w populacji generalnej w Polsce (EQ-5D)	0,963	min	0,957	Analiza podstawowa: średnia wartość oszacowania Wartość min: dolna granica 95% przedziału ufności Wartość max: górna granica 95% przedziału ufności	Golicki 2017
		max	0,969		
Średnia użyteczność w wieku 25-34 lata w populacji generalnej w Polsce (EQ-5D)	0,953	min	0,947		Golicki 2017
		max	0,959		
Średnia użyteczność w wieku 35-44 lata w populacji generalnej w Polsce (EQ-5D)	0,938	min	0,932		Golicki 2017
		max	0,944		
Średnia użyteczność w wieku 45-54 lata w populacji generalnej w Polsce (EQ-5D)	0,898	min	0,886		Golicki 2017
		max	0,910		
Średnia użyteczność w wieku 55-64 lata w populacji generalnej w Polsce (EQ-5D)	0,856	min	0,846	Golicki 2017	
		max	0,866		
	0,813	min	0,797		Golicki 2017

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Średnia dobową dawką kabergoliny (mg)	0,57	min	0,14	Analiza podstawowa: z uwagi na szeroki zakres dawek przedstawionych w <i>ChPL Dostinex</i> dla wielu jednostek chorobowych, w analizie przyjęto średnią spośród zakresu dawek przedstawionych w wytycznych <i>Nieman 2015</i> ściśle określonych dla leczenia choroby Cushinga Wartość min: najniższa dawka z <i>Nieman 2015</i> Wartość max: najwyższa dawka z <i>Nieman 2015</i>	<i>Nieman 2015</i>
		max	1,00		
Średnia dobową dawką ketokonazolu (mg)	800	min	400	Analiza podstawowa: średnia spośród zakresu dawek przedstawionych w <i>ChPL Ketoconazole HRA</i> Wartość min: najniższa dawka z <i>ChPL Ketoconazole HRA</i> Wartość max: najwyższa dawka z <i>ChPL Ketoconazole HRA</i>	<i>ChPL Ketoconazole HRA</i>
		max	1200		
Średnia dobową dawką metyraponu (mg)	3 250	min	500	Analiza podstawowa: średnia spośród zakresu dawek podtrzymujących przedstawionych w <i>ChPL Metopirone</i> Wartość min: najniższa dawka podtrzymująca z <i>ChPL Metopirone</i> Wartość max: najwyższa dawka podtrzymująca z <i>ChPL Metopirone</i>	<i>ChPL Metopirone</i>
		max	6000		
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie PAS (po 7 miesiącach leczenia)	47,3%	alter	50,7%	Parametry testowane łącznie w ramach scenariusza „Populacja, której wyniki skuteczności uwzględniono przy oszacowaniu prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie PAS” (analiza podstawowa: populacja rozpoczynająca leczenie od dawki PAS 10 mg; wariant alter: łączna populacja z badania <i>Lacroix 2018</i>)	<i>Lacroix 2018</i>
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie PAS (po 12 miesiącach leczenia)	45,9%	alter	44,0%		<i>Lacroix 2018</i>
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie KET	49,4%	alter	72,8%	Analiza podstawowa: prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie definiowane jako stężenie UFC ≤ GGN Analiza wrażliwości: prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie definiowane jako stężenie UFC ≤ GGN lub ≥50% zmniejszenie stężenia UFC	<i>Castinetti 2014</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo nawrotu po leczeniu KET w przeliczeniu na cykl	1,2%	min	0,7%	<p>Analiza podstawowa: chorzy leczeni w długim okresie w 11,7% przypadków doświadczali nawrotu pomimo początkowej odpowiedzi na leczenie; prawdopodobieństwo nawrotu w przeliczeniu na cykl oszacowano przy średnim czasie do nawrotu wynoszącym 64,3 miesiące</p> <p>Wartość min: prawdopodobieństwo nawrotu w przeliczeniu na cykl oszacowano przy maksymalnym czasie do nawrotu wynoszącym 105,6 miesiące</p> <p>Wartość max: prawdopodobieństwo nawrotu w przeliczeniu na cykl oszacowano przy minimalnym czasie do nawrotu wynoszącym 24,4 miesiące</p>	Castinetti 2014
		max	3,0%		
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie KAB	36,7%	alter	50,0%	<p>Analiza podstawowa: prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie definiowane jako stężenie UFC \leq GGN</p> <p>Analiza wrażliwości: prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie definiowane jako stężenie UFC \leq 125% GGN</p>	Godbout 2010
Prawdopodobieństwo nawrotu po leczeniu KAB w przeliczeniu na cykl	7,2%	min	3,8%	<p>Analiza podstawowa: średnia z oszacowań minimalnego i maksymalnego</p> <p>Wartość min: na podstawie Godbout 2010 – chorzy leczeni w długim okresie w 2 z 11 przypadków nie podtrzymali początkowej odpowiedzi na leczenie; prawdopodobieństwo nawrotu w przeliczeniu na cykl oszacowano przy średnim czasie leczenia wynoszącym 37 miesięcy (założono okres leczenia po początkowej odpowiedzi na poziomie 31 miesięcy)</p> <p>Wartość max: na podstawie Pivonello 2009 – w 24. miesiącu 2 z 10 chorych nie podtrzymało odpowiedzi na leczenie uzyskanej w 12. miesiącu;</p>	Godbout 2010, Pivonello 2009
		max	10,6%		
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie MET	45,5%	alter	56,5%	<p>Analiza podstawowa: van den Bosch 2014</p> <p>Analiza wrażliwości: Valassi 2012</p>	van den Bosch 2014, Valassi 2012
Prawdopodobieństwo nawrotu po leczeniu MET w przeliczeniu na cykl	18,7%	alter	0,0%	<p>Analiza podstawowa: wartość przedstawiona w Pivonello 2015 (oszacowana na podstawie Valassi 2012)</p> <p>Wartość alter: brak nawrotów</p>	Pivonello 2015 (na podstawie Valassi 2012)

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem radioterapii	60,8%	min	22,2%	Analiza podstawowa: średni odsetek remisji wśród chorych poddanych radioterapii stereotaktycznej z przeglądu badań <i>Pivonello 2015</i> Wartość min: najniższy odsetek remisji (uwzględniono jedynie badania przeprowadzone na próbie co najmniej 20 chorych) Wartość max: najwyższy odsetek remisji (uwzględniono jedynie badania przeprowadzone na próbie co najmniej 20 chorych)	<i>Pivonello 2015</i>
		max	92,2%		
Prawdopodobieństwo nawrotu po radioterapii	12,3%	min	0,0%	Analiza podstawowa: średni odsetek nawrotu wśród chorych poddanych radioterapii stereotaktycznej z przeglądu badań <i>Pivonello 2015</i> Wartość min: najniższy odsetek nawrotu (uwzględniono jedynie badania przeprowadzone na próbie co najmniej 20 chorych) Wartość max: najwyższy odsetek nawrotu (uwzględniono jedynie badania przeprowadzone na próbie co najmniej 20 chorych)	<i>Pivonello 2015</i>
		max	23,5%		
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w przypadku reoperacji przysadki	58,0%	min	30,5%	Analiza podstawowa: średni odsetek remisji wśród chorych poddanych reoperacji przysadki z przeglądu badań <i>Pivonello 2015</i> Wartość min: najniższy odsetek remisji (uwzględniono jedynie badania przeprowadzone na próbie co najmniej 20 chorych) Wartość max: najwyższy odsetek remisji (uwzględniono jedynie badania przeprowadzone na próbie co najmniej 20 chorych)	<i>Pivonello 2015</i>
		max	76,0%		
Prawdopodobieństwo nawrotu po reoperacji przysadki	16,1%	min	4,5%	Analiza podstawowa: średni odsetek nawrotu wśród chorych poddanych reoperacji przysadki z przeglądu badań <i>Pivonello 2015</i> Wartość min: najniższy odsetek nawrotu (uwzględniono jedynie badania przeprowadzone na próbie co najmniej 20 chorych) Wartość max: najwyższy odsetek nawrotu (uwzględniono jedynie badania przeprowadzone na próbie co najmniej 20 chorych)	<i>Pivonello 2015</i>
		max	50,0%		
Odsetek chorych stosujących PAS, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	13,0%	n/d	n/d	Wartość z badania G2304	<i>EMA 2017</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek chorych stosujących KET, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	20,5%	n/d	n/d	Wartość z badania <i>Castinetti 2014</i>	<i>Castinetti 2014</i>
Odsetek chorych stosujących KAB, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0,0%	n/d	n/d	Wartość nieodnotowana w badaniu <i>Godbout 2010</i>	<i>Godbout 2010</i>
Odsetek chorych stosujących MET, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0,0%	n/d	n/d	Wartość nieodnotowana w badaniach <i>van den Bosch 2014, Valassi 2012</i>	<i>van den Bosch 2014, Valassi 2012</i>
Odsetek zgonów bezpośrednio po zabiegu reoperacji przysadki	2,5%	alter	0,0%	Parametry testowane łącznie w ramach scenariusza „Uwzględnienie wskaźników śmiertelności po zabiegu reoperacji przysadki i obustronnej adenalektomii”	<i>Laws 1985</i>
Odsetek zgonów bezpośrednio po zabiegu obustronnej adenalektomii	5,0%	alter	0,0%		<i>Miller 1993</i>
Standaryzowany współczynnik śmiertelności chorych odpowiadających na leczenie (z wyłączeniem obustronnej adenalektomii) względem populacji generalnej	1,20	alter	1,00	Analiza podstawowa: średnia wartość oszacowana na podstawie publikacji <i>Clayton 2011</i> Analiza wrażliwości: testowano brak różnic w śmiertelności względem populacji generalnej (w analizie podstawowej testowano średnią wartość współczynnika, jednak wynik badania <i>Clayton 2011</i> nie wskazywał na statystycznie istotną różnicę w śmiertelności względem populacji generalnej)	<i>Clayton 2011</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Standaryzowany współczynnik śmiertelności chorych nieodpowiadających na leczenie (z wyłączeniem obustronnej adrenalektomii) względem chorych odpowiadających na leczenie	10,70	n/d	n/d	Średnia wartość oszacowana na podstawie Clayton 2011	Clayton 2011
Współczynnik śmiertelności chorych poddanych obustronnej adrenalektomii względem populacji generalnej	10,45	n/d	n/d	Na podstawie publikacji Smith 2009 wskaźnik śmiertelności 5 lat po zabiegu obustronnej adrenalektomii wynosi 13%; na podstawie danych GUS - tablice trwania życia oszacowano wskaźnik śmiertelności 5-letniej w populacji generalnej (przy uwzględnieniu średniego wieku jak w publikacji Smith 2009) na poziomie ok. 1,24%	Smith 2009, dane GUS - tablice trwania życia
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
					
					
					
					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena za tabletkę zawierającą 0,5 mg kabergoliny (PLN)	42,39	min	35,52	Analiza podstawowa: średnia arytmetyczna cena za tabletkę spośród dostępnych opakowań leku Wartość min: najniższa cena Wartość max: najwyższa cena	Medycyna Praktyczna
		max	49,25		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt reoperacji przysadki (PLN)	16 062,00	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną procedury: <i>Częściowe wycięcie przysadki przezklinowe</i> lub <i>Całkowite usunięcie przysadki przezklinowe</i>	Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt radioterapii (PLN)	15 286,33	min	14 571,00	Analiza podstawowa: suma średniej wyceny z 3 produktów rozliczeniowych w ramach teleradioterapii Wartość min: najtańsza wycena z 3 produktów rozliczeniowych w ramach teleradioterapii Wartość max: najdroższa wycena z 3 produktów rozliczeniowych w ramach teleradioterapii	Zarządzenie leczenie szpitalne
		max	16 389,00		
Koszt obustronnej adrenalectomii (PLN)	7 154,00	min	6 856,00	Analiza podstawowa: średnia wycena z 2 typów hospitalizacji w ramach procedury <i>Obustronne usunięcie nadnerczy</i> Wartość min: najtańsza wycena Wartość max: najdroższa wycena	Zarządzenie leczenie szpitalne
		max	7 452,00		
Koszt podania leku w programie lekowym (PLN)	108,16	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia <i>Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i>	Zarządzenie programy lekowe

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Szacowany koszt kwalifikacji do programu lekowego dla leku Signifor® (PLN)	2 092,50	min	1058,00	Analiza podstawowa: suma średnich wycen procedur wykonywanych w ramach badań wskazanych w <i>Programie lekowym leczenia choroby Cushinga</i> Wartość min: suma najtańszych wycen procedur Wartość max: suma najdroższych wycen procedur	<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki JGP</i>
		max	3221,00		
Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym dla PAS w cyklu (PLN)	1 464,36	min	796,50	Analiza podstawowa: suma średnich wycen procedur wykonywanych w ramach badań wskazanych w <i>Programie lekowym leczenia choroby Cushinga</i> Wartość min: suma najtańszych wycen procedur Wartość max: suma najdroższych wycen procedur	<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne</i>
		max	2202,97		






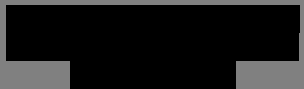


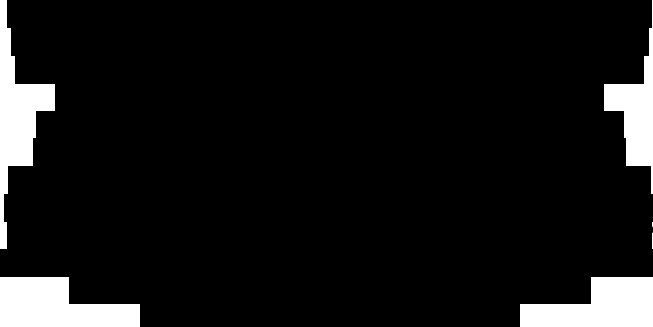
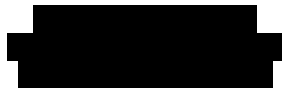
W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

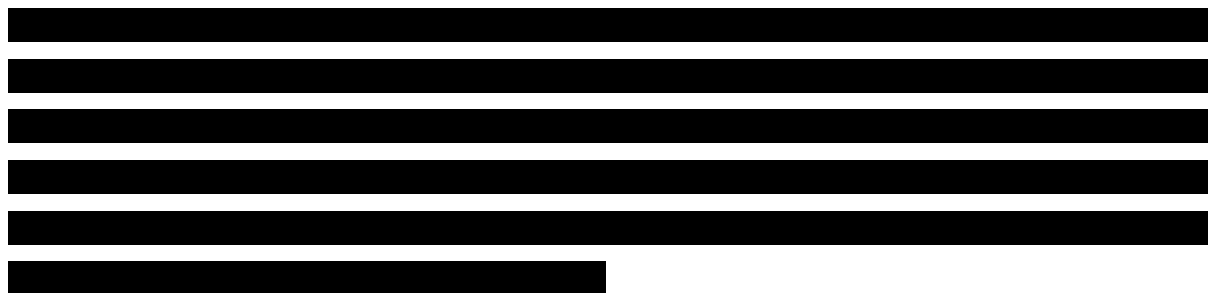
Tabela 32.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Użyteczność dla populacji generalnej uwzględniona w modelu	wariant podstawowy	wariant minimalny	W analizie podstawowej uwzględniono średnie użyteczności dla poszczególnych przedziałów wiekowych, zaś w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio dolne i górne granice 95% przedziałów ufności dla oszacowań użyteczności w ramach poszczególnych przedziałów wiekowych (Tabela 31.)	<i>Golicki 2017</i>
		wariant maksymalny		
Koszt leczenia chorób współistniejących	wariant podstawowy	wariant minimalny	W analizie podstawowej uwzględniono średnie wyceny kosztów leczenia poszczególnych chorób, zaś w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio najniższe i najwyższe wyceny (Tabela 21., Tabela 22.)	<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne, Dane refundacyjne NFZ, Wykaz leków refundowanych, Medycyna Praktyczna, WHO, dane literaturowe</i>
		wariant maksymalny		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	wariant podstawowy	wariant minimalny	W analizie podstawowej uwzględniono średnie wyceny kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, zaś w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio najniższe i najwyższe wyceny (Tabela 20.)	<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie</i>

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
		wariant maksymalny		szpitalne, Dane refundacyjne NFZ, Wykaz leków refundowanych, Medycyna Praktyczna, WHO, dane literaturowe
Koszt badań w ramach monitorowania leczenia (z wyłączeniem badań w ramach programu lekowego)	wariant podstawowy	wariant minimalny	W analizie podstawowej uwzględniono średnie wyceny kosztów przeprowadzenia badań monitorujących, zaś w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio najniższe i najwyższe wyceny (Tabela 28.)	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne
		wariant maksymalny		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny czas leczenia w kontrolowanym stanie zdrowotnym z wykorzystaniem metyraponu i ketokonazolu	brak ograniczeń czasowych	12 miesięcy	W scenariuszu podstawowym uwzględniono brak ograniczeń czasowych dla stosowania KET i MET, zaś w analizie scenariuszy testowano maksymalnie 12-miesięczny okres leczenia w kontrolowanym stanie zdrowotnym z wykorzystaniem metyraponu i ketokonazolu (na podstawie <i>Pivonello 2015</i> leki z grupy KET i MET są stosowane na ogół tymczasowo, a ich zastosowanie wiąże się z przygotowaniem chorych do zabiegu operacyjnego)	Założenie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja, której wyniki skuteczności uwzględniono przy oszacowaniu prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie PAS	PAS 10 mg	pełna populacja z badania	W analizie podstawowej uwzględniono wyniki skuteczności populacji rozpoczynającej leczenie od dawki PAS 10 mg z badania <i>Lacroix 2018</i> , zaś w wariantcie alternatywnym uwzględniono wyniki skuteczności łącznej populacji z badania (tj. rozpoczynającej leczenie od dawki PAS 10 mg lub 30 mg)	Założenie
Uwzględnienie wskaźników śmiertelności po zabiegu reoperacji przysadki i obustronnej adrenalectomii	Tak	nie	W scenariuszu podstawowym uwzględniono wskaźniki śmiertelności oparte o dane z literatury, zaś w analizie scenariuszy testowano brak dodatkowej śmiertelności wynikającej z przeprowadzenia wymienionych zabiegów	Założenie
Źródło danych dla użyteczności w stanie kontrolowanym i niekontrolowanym	dane od Zamawiającego	przeгляд systematyczny – średnie ważone użyteczności	[REDACTED] zaś w analizie scenariuszy testowano uwzględnienie użyteczności w stanie kontrolowanym i niekontrolowanym	Założenie

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
		przegląd systematyczny – minimalne użyteczności przegląd systematyczny – maksymalne użyteczności	oszacowanych na podstawie publikacji z przeglądu systematycznego do jakości życia w 3 wariantach – średnie ważone (odpowiednio ok. 0,62 i ok. 0,41); minimalne użyteczności (odpowiednio ok. 0,52 i ok. 0,08); maksymalne użyteczności (odpowiednio ok. 0,79 i ok. 0,50)	
				
				



10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy i wymieniono je w rozdziale 9. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych⁴⁵)

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej, w wariantach bez oraz z uwzględnieniem RSS.

⁴⁵ przyjęto, że parametr ten ma na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwia zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 9.

Ze względu na znaczne rozmiary tabel wynikowych szczegółowe rezultaty jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w załączniku (rozdział 17.5.).

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Wyniki analizy wrażliwości przedstawione w rozdziale 11. wskazują jednak, że największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej wykazano przede wszystkim w przypadku scenariuszy, w ramach których testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez kilka parametrów jednocześnie. W związku z tym, że modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR, odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu.

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁴⁶

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

⁴⁶ Wyniki przedstawiono dla porównania pasyreotyd vs metyrapon w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną [Truong 2014], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki odnalezionej analizy przedstawiono w tabeli (Tabela 49.) w dyskusji (rozdział 16.).

Wyniki analizy Truong 2014 wskazują, że PAS jest technologią droższą w leczeniu wnioskowanej populacji chorych niż KET czy KAB. [REDACTED]

[REDACTED] Trzeba jednak pamiętać, że w badaniu Truong 2014 szacowano koszty pasyreotydu podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, natomiast w niniejszej analizie koszty PAS podawanego we wstrzyknięciu domięśniowym. Nie odnaleziono analizy ekonomicznej spełniającej kryteria włączenia, w ramach której uwzględniono pasyreotyd podawany we wstrzyknięciu domięśniowym. Ponadto przedstawiona w Truong 2014 analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy płatnika publicznego w USA, z czym wiążą się inne koszty poszczególnych zasobów medycznych uwzględnionych w obliczeniach.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna modelu odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak zaznaczyć, że model dostarczony przez Zamawiającego został poddany szerokiej walidacji w ramach oceny raportów HTA w innych europejskich krajach. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez Zamawiającego dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić brak możliwości bezpośredniego, jak i pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa PAS względem komparatorów. W związku z tym w ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzono jakościową analizę wyników badań, zestawiając odpowiednie dane w tabelach. Zestawienia te opracowano dla porównania PAS względem ketokonazolu i kabergoliny. Wnioski z jakościowego porównania wnioskowanej interwencji względem komparatorów są jednak niejednoznaczne i obarczone stosunkowo wysokim ryzykiem niepewności. Wykorzystanie w niniejszej analizie ekonomicznej wyników wspomnianych wyżej badań również wiąże się z niepewnością. Twórcy modelu zdają sobie sprawę z wynikających z tego ograniczeń, jednak w obliczeniach uwzględniono najlepsze dostępne dane, które testowano szeroko w ramach analizy wrażliwości i analizy scenariuszy.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* nie zidentyfikowano odpowiednich badań dla skuteczności metyraponu we wnioskowanej populacji. W związku z tym prawdopodobieństwo początkowej odpowiedzi na leczenie MET określono na podstawie innych danych z literatury, a w analizie podstawowej uwzględniono wyniki badania *van den Bosch 2014*. Badanie *van den Bosch 2014* zostało wybrane ze względu na stosunkowo aktualną datę publikacji, populację, w której zostało przeprowadzone (w 100% chorzy z chorobą Cushinga) oraz medianę czasu leczenia (ok. pół roku). Ograniczeniem badania *van den Bosch 2014* jest jednak fakt, że chorzy zostali poddani terapii MET przed leczeniem operacyjnym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Biorąc pod uwagę objawy oraz progresywny charakter choroby założono, że leczenie chorego powinno trwać przez całe życie. W związku z tym w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Założono również, że jeden rok ma 365,25 dni.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania pasyreotydu względem 3 komparatorów (ketokonazolu, metyraponu, kabergoliny) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji

oparto na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji oraz wynikach odnalezionego przeglądu dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa technologii stosowanych w kolejnych liniach leczenia. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie cen rynkowych. Koszt procedur zabiegowych stosowanych w kolejnych liniach leczenia oraz świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Z uwagi na brak finansowania przez płatnika publicznego komparatorów przyjętych w analizie wnioskowanie odnośnie opłacalności pasyreotydu powinno opierać się na wynikach przedstawionych w perspektywie wspólnej analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy jednak zauważyć, że w obecnej sytuacji chorzy są pozbawieni dostępu do refundowanej opcji farmakoterapii w analizowanym wskazaniu, a dostęp do leczenia jest ograniczony do indywidualnego zakupu leków przez chorych, uczestnictwa w badaniu klinicznym bądź konieczności hospitalizacji.

Finansowanie pasyreotydu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu choroby Cushinga oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację: *Truong 2014*.

W publikacji *Truong 2014* przedstawiono oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego w USA decyzji o refundacji pasyreotydu (lek Signifor® podawany we wstrzyknięciu podskórnym) w populacji chorych zbieżnej z populacją docelową uwzględnioną w niniejszej analizie, tj. dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. W ramach analizy obliczono całkowite roczne koszty leczenia z wykorzystaniem procedur medycznych (obejmujących m.in. reoperację przysadki, obustronną adrenalektomię, radioterapię, radiochirurgię), a także farmakoterapii (w tym: pasyreotydu, mifepristonu, ketokonazolu, kabergoliny, mitotanu). W celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty procedur medycznych, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia powikłań, koszty leczenia chorób współistniejących oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Analiza została przeprowadzona z uwzględnieniem cen amerykańskich z 2013 r. Przyjęty koszt pasyreotydu (Signifor®) wyniósł 14 383,56 USD (54 372,73 PLN)⁴⁷ za 60 ampulek wystarczających na leczenie przez 30 dni niezależnie od przyjmowanej dawki. Oszacowane roczne koszty leczenia z wykorzystaniem poszczególnych procedur medycznych oraz farmakoterapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Roczne koszty leczenia choroby Cushinga na podstawie wyników badania *Truong 2014*

Technologia medyczna	Roczny koszt leczenia (USD)	Roczny koszt leczenia (PLN) ⁴⁸
Reoperacja przysadki	60 310,00	227 983,86
Obustronna adrenalektomia	72 525,00	274 159,01
Radioterapia	59 258,00	224 007,09
Radiochirurgia	45 156,00	170 698,71
Pasyreotyd	144 280,00	545 407,26
Mifepriston	207 562,00	784 625,87

⁴⁷ biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 17.04.2019 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 3,7802 PLN; <https://www.nbp.pl/kursy/kursya.html>

⁴⁸ j.w.

Technologia medyczna	Roczny koszt leczenia (USD)	Roczny koszt leczenia (PLN) ⁴⁸
Ketokonazol	25 475,00	96 300,60
Kabergolina	32 179,00	121 643,06
Mitotan	40 893,00	154 583,72

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki wskazują wyraźnie, że PAS jest technologią droższą w leczeniu wnioskowanej populacji chorych niż KET czy KAB. [REDACTED]

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR, jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

Należy zauważyć, że leki sieroce (Signifor® otrzymał status leku sierociego w leczeniu choroby Cushinga w 2009 roku⁴⁹) [REDACTED]

⁴⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu309671>

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 50.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	377 487
#2	"Pituitary" OR "Pituitary ACTH" OR "Pituitary-Dependant" OR "Pituitary Dependant"	172 673
#3	"ACTH Hypersecretion" OR "Hypersecretion" OR "Cushing Disease" OR "Cushing Diseases" OR "Hypercortisolism" OR "Hypercortisolisms" OR "Hypercortisolism Disorder" OR "Hypercortisolism Disorders" OR "Cushing Syndrome"	31 256
#4	#2 AND #3	7 139
#5	"Cushing Disease" OR "Cushing's disease" OR "Cushings disease" OR "Inappropriate ACTH Secretion Syndrome" OR "Inappropriate Adrenocorticotrophic Hormone Secretion" OR "Adrenocorticotrophic Hormone, Inappropriate Secretion" OR "adrenocortical hyperplasia, acth induced" OR "corticotropin induced adrenocortical hyperplasia" OR "cushing syndrome, acth induced"	5 399
#6	#4 OR #5	9 188
#7	#1 AND #6	158

Data ostatniego wyszukiwania: 08.04.2019

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* za źródło danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym może służyć inny przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych. Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do

5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.

W ramach publikacji odnalezionych w bazie informacji medycznej Medline uwzględniono przegląd systematyczny *Andela 2015*. Przegląd ten spełnia wyżej wymienione warunki pozwalające na zaniechanie dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności w ramach niniejszego raportu.

17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono 158 publikacji w formie tytułów i abstraktów. W związku z odnalezieniem przeglądu systematycznego *Andela 2015* niebudzącego wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), aktualnego (do 5 lat od momentu publikacji) i zawierającego użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, zaniechano dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. W związku z powyższym wynikiem przeglądu badań do oceny jakości życia jest publikacja *Andela 2015*.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Celem przeglądu systematycznego *Andela 2015* była identyfikacja badań dostarczających danych na temat jakości życia chorych z gruczolakami przysadki. W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (poprzez bazy i wyszukiwarki PubMed, Web of Knowledge, PsycInfo oraz EMBASE) odnaleziono 24 badania jakości życia chorych z chorobą Cushinga. Wśród odnalezionych badań najczęściej stosowanym kwestionariuszem do oceny jakości życia był SF-36. Jedną z podstawowych zalet wykorzystania oszacowań wykonanych na podstawie kwestionariusza SF-36 jest możliwość stosunkowo łatwego zmapowania uzyskanych wyników na skalę EQ-5D, a więc preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalę oceny jakości życia.

Kwestionariusz SF-36 składa się z 36 pytań podzielonych na 8 kategorii: ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego (PF – ang. *physical functioning*), wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (RP – ang. *role physical*), ból (BP – ang. *bodily pain*), ogólne

postrzeganie zdrowia (GH – ang. *general health*), wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne (RE – ang. *role emotional*), ograniczenia z powodu problemów emocjonalnych lub ze zdrowiem fizycznym (SF – ang. *social functioning*), zdrowie psychiczne (MH – ang. *mental health*), witalność (VIT – ang. *vitality*). Wyniki w ramach każdej z kategorii prezentowane są w skali od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy, a 100 najlepszy możliwy stan zdrowia [Rowen 2009]. Oszacowania jakości życia przedstawione w *Andela 2015* zostały zmapowane ze skali SF-36 na skalę EQ-5D z wykorzystaniem funkcji mapującej opisanej w publikacji *Rowen 2009* (funkcja oszacowana za pomocą metody najmniejszych kwadratów ze stałą oraz kwadratami i interakcjami pomiędzy zmiennymi objaśniającymi). Współczynniki wykorzystanej funkcji mapującej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Współczynniki funkcji mapującej ze skali SF-36 na skalę EQ-5D z publikacji *Rowen 2009*

Współczynnik funkcji mapującej	Wartość współczynnika
PF	0,5590
RP	-0,1460
BP	0,7150
GH	0,4070
VIT	0,0170
SF	0,2930
RE	0,0670
MH	0,4830
PF Squared	-0,2270
RP Squared	0,0010
BP Squared	-0,3300
GH Squared	0,0320
VIT Squared	-0,0120
SF Squared	-0,1630
RE Squared	0,0340
MH Squared	-0,2420
PF × RP	0,0220
PF × BP	-0,0320
PF × GH	0,0730
PF × VIT	-0,1320
PF × SF	-0,0230
PF × RE	0,0470
PF × MH	-0,0140
RP × BP	0,0190

Współczynnik funkcji mapującej	Wartość współczynnika
RP × GH	0,0680
RP × VIT	0,0500
RP × SF	0,0670
RP × RE	-0,0120
RP × MH	0,0220
BP × GH	-0,2170
BP × VIT	-0,0020
BP × SF	0,0550
BP × RE	-0,0380
BP × MH	0,1310
GH × VIT	-0,0660
GH × SF	-0,1570
GH × RE	-0,0330
GH × MH	-0,0840
VIT × SF	0,1430
VIT × RE	-0,0200
VIT × MH	0,0230
SF × RE	-0,0230
SF × MH	-0,0650
RE × MH	-0,0480
Stała	-0,2560

Przykładowa interpretacja współczynników: VIT – jakość życia w skali SF-36 dla kategorii witalność, VIT Squared – kwadrat jakości życia w skali SF-36 dla kategorii witalność, VIT × BP – interakcja (iloczyn) jakości życia w skali SF-36 dla kategorii witalność oraz kategorii ból

Spośród publikacji przedstawionych w przeglądzie *Andela 2015* w ramach niniejszego raportu wybrano te, w których przedstawiono oszacowania jakości życia chorych z chorobą Cushinga w skali SF-36 w stanach uwzględnionych w modelu. Chorym w stanie niekontrolowanym przypisano wyniki z następujących publikacji:

- ⊕ *Milian 2013* (14 chorych z chorobą Cushinga przed zabiegiem operacyjnym⁵⁰);
- ⊕ *Lindsay 2006* (23 z chorobą Cushinga przed zabiegiem operacyjnym⁵¹);

⁵⁰ Pomimo że populacją docelową w niniejszym raporcie są chorzy, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem, założono, że chorzy przed zabiegiem operacji (a zatem chorzy wymagający interwencji medycznej) znajdują się w niekontrolowanym stanie zdrowotnym.

⁵¹ j.w.

- ⊕ *Johnson 2003* (42 chorych z chorobą Cushinga wymagających leczenia⁵²);
- ⊕ *Psaras 2011* (5 chorych z chorobą Cushinga po zabiegu operacyjnym, bez remisji).

Chorym w stanie kontrolowanym przypisano wyniki z następujących publikacji:

- ⊕ *Lindsay 2006* (343 chorych z zespołem Cushinga z długookresową remisją po zabiegu operacyjnym⁵³);
- ⊕ *Tiemensma 2012* (47 chorych z zespołem Cushinga z długookresową remisją⁵⁴);
- ⊕ *Milian 2013* (8 chorych z chorobą Cushinga po zabiegu operacyjnym, u których nie odnotowano nawrotu);
- ⊕ *Psaras 2011* (19 chorych z chorobą Cushinga po zabiegu operacyjnym, z remisją);
- ⊕ *Hawn 2002* (11 chorych po zabiegu obustronnej adrenalektomii⁵⁵);
- ⊕ *Smith 2009* (40 chorych z chorobą Cushinga po zabiegu obustronnej adrenalektomii⁵⁶);

Oszacowania jakości życia w ramach poszczególnych kategorii skali SF-36 oraz wartości zmapowane na skalę EQ-5D dla wymienionych wyżej publikacji podsumowano w poniższej tabeli.

⁵² Założono, że chorzy wymagający leczenia znajdują się w niekontrolowanym stanie zdrowotnym.

⁵³ Z czego ok. 89% chorych z chorobą Cushinga (ok. 305 chorych)

⁵⁴ Z czego 40 chorych z chorobą Cushinga

⁵⁵ Z czego 10 chorych z chorobą Cushinga; zgodnie z założeniami modelu przyjęto, że chorzy po zabiegu obustronnej adrenalektomii znajdują się w kontrolowanym stanie zdrowotnym

⁵⁶ Zgodnie z założeniami modelu przyjęto, że chorzy po zabiegu obustronnej adrenalektomii znajdują się w kontrolowanym stanie zdrowotnym.

Tabela 52.

Oszacowania jakości życia chorych w stanach uwzględnionych w modelu określone na podstawie odnalezionych badań

Parametr	jakość życia w niekontrolowanym stanie zdrowotnym wg badania				jakość życia w kontrolowanym stanie zdrowotnym wg badania					
	<i>Milian 2013</i>	<i>Johnson 2003</i>	<i>Psaras 2011</i>	<i>Lindsay 2006</i>	<i>Lindsay 2006</i>	<i>Tiemensma 2012</i>	<i>Milian 2013</i>	<i>Psaras 2011</i>	<i>Hawn 2002</i>	<i>Smith 2009</i>
kategoria skali SF-36: PF	9,6	36,6	37,6	28,3	45,5	63,5	41,9	43,3	65	48,5
kategoria skali SF-36: RP	21,6	36,1	25	31,8	45,7	51,3	39,5	40,1	39	45,4
kategoria skali SF-36: BP	24,9	40,8	44,6	41,9	47,4	69,6	43	38,3	52	50,1
kategoria skali SF-36: GH	12,1	36,4	39,7	34,4	44,2	50,1	37,5	31,6	44	42,5
kategoria skali SF-36: VIT	9,8	35,4	47,2	36,4	46,5	48,6	32	36,9	30	41,8
kategoria skali SF-36: SF	12,4	35	31,6	29,8	47,2	72,1	40,5	32,9	53	45,1
kategoria skali SF-36: RE	22,1	38,8	26	36,6	45,6	62,7	42,9	58,3	43	48,9
kategoria skali SF-36: MH	13	38,4	43,8	39,7	47,3	61,4	52,1	40,7	58	46,6
Użyteczność w skali EQ-5D	0,08	0,49	0,52	0,45	0,61	0,79	0,56	0,50	0,71	0,62

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub u których leczenie chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem;
- ⊕ **interwencja:** PAS;
- ⊕ **komparatory:** KET, MET, KAB;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 53.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 107 492	84 998
#2	pasireotide OR "SOM-230" OR "SOM230" OR "SOM 230" OR Signifor	534	183
#3	#1 AND #2	19	11

Data ostatniego wyszukiwania: 16.04.2019

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 54.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie CEAR	Liczba trafień w bazie NICE
1	pasireotide	0	0
2	Signifor	0	10

Data ostatniego wyszukiwania: 16.04.2019

Zakładamy wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanych komparatorów.

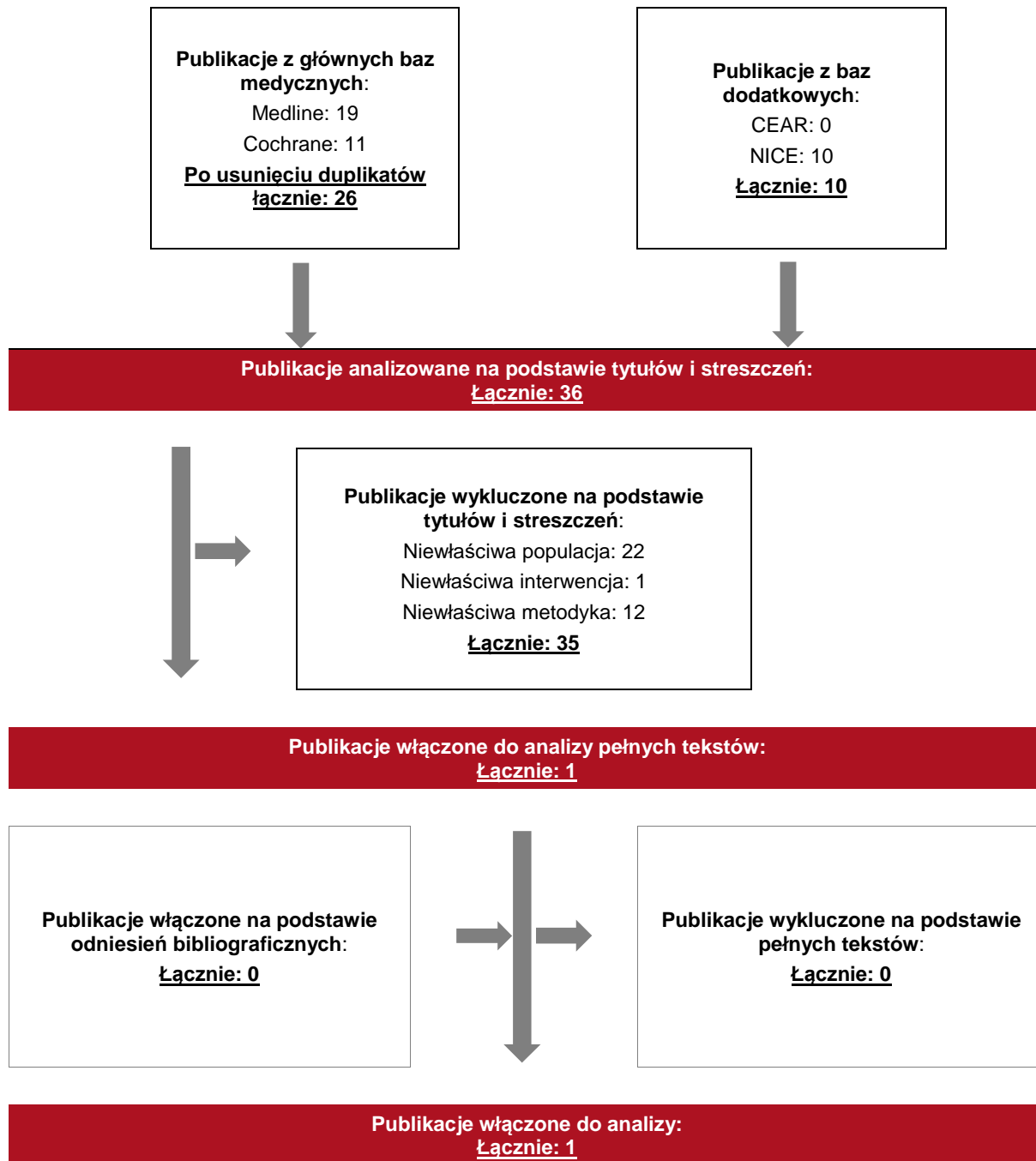
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 36 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 19 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 11 publikacji (w tym 4 duplikaty publikacji odnalezionych w bazie Medline);
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 10 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację *Truong 2014* prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego analizy ekonomicznej *Truong 2014* przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Signifor® można zakwalifikować do finansowania w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1174.0, *Pasyreotyd*. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*, ponieważ w grupie limitowej 1174.0 *Pasyreotyd* jest już dostępny lek o tej samej nazwie międzynarodowej, który posiada te same refundowane wskazania oraz podobną skuteczność w porównaniu do wnioskowanego produktu. Lek Signifor® (w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań domięśniowych) jest już obecnie finansowany w grupie limitowej 1174.0, *Pasyreotyd* [Wykaz leków refundowanych].

17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 55.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK (w analizie wrażliwości), rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

17.5. Wyniki analizy wrażliwości

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

[REDACTED]

18. Spis tabel

Tabela 1. Opcje terapeutyczne stosowane po stwierdzeniu braku odpowiedzi na terapię pasyreotydem – znormalizowane odpowiedzi ekspertów klinicznych.....	31
Tabela 2. Opcje terapeutyczne stosowane po stwierdzeniu braku odpowiedzi na terapię KET, MET, KAB, reoperację przysadki, radioterapię – znormalizowane odpowiedzi ekspertów klinicznych	31
Tabela 3. Opcje terapeutyczne stosowane po stwierdzeniu braku odpowiedzi na terapię KET, MET, KAB, reoperację przysadki, radioterapię – wyniki uśrednione z ankiet uwzględnione w analizie podstawowej	33
Tabela 4. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku leczenia z wykorzystaniem farmakoterapii.....	35
Tabela 5. Prawdopodobieństwa powikłań po zabiegach reoperacji przysadki, radioterapii i obustronnej adrenalectomii.....	35
Tabela 6. Prawdopodobieństwo wystąpienia chorób współistniejących leczonych jednorazowo	37
Tabela 7. Prawdopodobieństwo wystąpienia chorób współistniejących leczonych przewlekłe	38
Tabela 8. Użyteczności chorych odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie z badania <i>PASPORT</i>	41
Tabela 9. Średnie, minimalne oraz maksymalne użyteczności w stanach uwzględnionych w modelu oszacowane na podstawie przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia	41
Tabela 10. Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	42
Tabela 11. Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia powikłań	43
Tabela 12. Udziały poszczególnych dawek leku Signifor® przyjęte do modelowania w ramach analizy podstawowej.....	47

Tabela 13. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	49
Tabela 14. Charakterystyka kosztowa pasyreotydu uwzględniona w analizie.....	50
Tabela 15. Charakterystyka kosztowa ketokonazolu uwzględniona w analizie	51
Tabela 16. Charakterystyka kosztowa metyraponu uwzględniona w analizie	51
Tabela 17. Charakterystyka kosztowa kabergoliny uwzględniona w analizie.....	51
Tabela 18. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	52
Tabela 19. Koszt radioterapii uwzględniony w analizie	54
Tabela 20. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i powikłań uwzględnione w analizie	60
Tabela 21. Jednorazowe koszty leczenia chorób współistniejących uwzględnione w analizie	67
Tabela 22. Roczne koszty leczenia chorób współistniejących uwzględnione w analizie	67
Tabela 23. Koszt kwalifikacji do programu lekowego.....	70
Tabela 24. Liczba badań monitorujących wykonywanych w cyklu leczenia w ramach <i>Programu lekowego leczenia choroby Cushinga</i>	74
Tabela 25. Koszt badań przeprowadzanych w ramach monitorowania leczenia w <i>Programie lekowym leczenia choroby Cushinga</i>	76
Tabela 26. Koszt monitorowania leczenia w <i>Programie lekowym leczenia choroby Cushinga</i> w cyklu półrocznym.....	79
Tabela 27. Średnia liczby badań monitorujących wykonywanych w ciągu roku wśród chorych leczonych poza programem lekowym oraz chorych z niekontrolowanym stanem zdrowotnym	80
Tabela 28. Koszt badań przeprowadzanych w ramach monitorowania leczenia poza programem lekowym	84

Tabela 29. Koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym w cyklu półrocznym	90
Tabela 30. Koszty różniące porównywane technologie.....	90
Tabela 31. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	92
Tabela 32. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości.....	103
Tabela 33. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dla porównania pasyreotyd vs ketokonazol – perspektywa płatnika publicznego w wariancie z RSS	107
Tabela 34. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dla porównania pasyreotyd vs ketokonazol – perspektywa wspólna w wariancie z RSS	107
Tabela 35. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dla porównania pasyreotyd vs metyrapon – perspektywa płatnika publicznego w wariancie z RSS	108
Tabela 36. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dla porównania pasyreotyd vs metyrapon – perspektywa wspólna w wariancie z RSS	108
Tabela 37. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dla porównania pasyreotyd vs kabergolina – perspektywa płatnika publicznego w wariancie z RSS.....	108
Tabela 38. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dla porównania pasyreotyd vs kabergolina – perspektywa wspólna w wariancie z RSS.....	109
Tabela 39. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dla porównania pasyreotyd vs ketokonazol – perspektywa płatnika publicznego w wariancie bez RSS	109
Tabela 40. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dla porównania pasyreotyd vs ketokonazol – perspektywa wspólna w wariancie bez RSS	110
Tabela 41. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dla porównania pasyreotyd vs metyrapon – perspektywa płatnika publicznego w wariancie bez RSS	110
Tabela 42. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dla porównania pasyreotyd vs metyrapon – perspektywa wspólna w wariancie bez RSS	110

Tabela 43. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dla porównania pasyreotyd vs kabergolina – perspektywa płatnika publicznego w wariacie bez RSS	111
Tabela 44. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dla porównania pasyreotyd vs kabergolina – perspektywa wspólna w wariacie bez RSS	111
Tabela 45. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania pasyreotyd vs ketokonazol	113
Tabela 46. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania pasyreotyd vs metyrapon	114
Tabela 47. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania pasyreotyd vs kabergolina	115
Tabela 48. Wyniki walidacji wewnętrznej	119
Tabela 49. Roczne koszty leczenia choroby Cushinga na podstawie wyników badania <i>Troung 2014</i>	125
Tabela 50. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	128
Tabela 51. Współczynniki funkcji mapującej ze skali SF-36 na skalę EQ-5D z publikacji <i>Rowen 2009</i>	130
Tabela 52. Oszacowania jakości życia chorych w stanach uwzględnionych w modelu określone na podstawie odnalezionych badań	133
Tabela 53. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	135
Tabela 54. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	135
Tabela 55. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	139

Tabela 56. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania pasyreotyd vs ketokonazol – perspektywa płatnika publicznego w wariancie z RSS.....	143
Tabela 57. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania pasyreotyd vs ketokonazol – perspektywa wspólna w wariancie z RSS	149
Tabela 58. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania pasyreotyd vs metyrapon – perspektywa płatnika publicznego w wariancie z RSS.....	155
Tabela 59. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania pasyreotyd vs metyrapon – perspektywa wspólna w wariancie z RSS	161
Tabela 60. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania pasyreotyd vs kabergolina – perspektywa płatnika publicznego w wariancie z RSS.....	167
Tabela 61. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania pasyreotyd vs kabergolina – perspektywa wspólna w wariancie z RSS	173
Tabela 62. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania pasyreotyd vs ketokonazol – perspektywa płatnika publicznego w wariancie bez RSS.....	179
Tabela 63. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania pasyreotyd vs ketokonazol – perspektywa wspólna w wariancie bez RSS	185
Tabela 64. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania pasyreotyd vs metyrapon – perspektywa płatnika publicznego w wariancie bez RSS.....	191

Tabela 65. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania pasyreotyd vs metyrapon – perspektywa wspólna w wariancie bez RSS	197
Tabela 66. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania pasyreotyd vs kabergolina – perspektywa płatnika publicznego w wariancie bez RSS.....	203
Tabela 67. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania pasyreotyd vs kabergolina – perspektywa wspólna w wariancie bez RSS	209

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą137

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2017 r.
Dane GUS – zdrowie	Bank Danych Makroekonomicznych, https://bdm.stat.gov.pl/
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2018 r.)
Davies 2015	Davies EW, Matza LS, Worth G i in., <i>Health state utilities associated with major clinical events in the context of secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease requiring dialysis</i> . Health Qual Life Outcomes. 2015 Jun 30;13:90.
Delea 2017	Delea TE, Weycker D, Atwood M i in., <i>Cost-effectiveness of alternate strategies for childhood immunization against meningococcal disease with monovalent and quadrivalent conjugate vaccines in Canada</i> , PLoS One. 2017 May 4;12(5)
Diaby 2014	Diaby V, Adunlin G, Zeichner SB. i in., <i>Cost-effectiveness analysis of everolimus plus exemestane versus exemestane alone for treatment of hormone receptor positive metastatic breast cancer</i> , Breast Cancer Res Treat. 2014 Sep;147(2):433-41.
Dorn 1997	Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC i in., <i>The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism</i> , J Clin Endocrinol Metab. 1997 Mar;82(3):912-9.
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
EMA 2017	CHMP assessment report on extension(s) of marketing authorization and an extension of indication variation, EMA/CHMP/508155/2017, https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/signifor-h-c-2052-x-0030-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf
Faggiano 2003	Faggiano A, Pivonello R, Melis D i in., <i>Nephrolithiasis in Cushing's disease: prevalence, etiopathogenesis, and modification after disease cure</i> , J Clin Endocrinol Metab. 2003 May;88(5):2076-80.
Feelders 2011	Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, <i>Significant burden of illness in patients with Cushing's disease</i> , 12 th Putuitary Congress, Boston 2011
Gajewski 2018	Gajewski P. (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Giraldi 2003	Giraldi FP, Moro M, Cavagnini F, <i>Gender-Related Differences in the Presentation and Course of Cushing's Disease</i> , The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003, 88(4):1554–1558
Godbout 2010	Godbout A., Manavela M., Danilowicz K. i in., <i>Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease</i> : European Journal of Endocrinology. 2010, 163: 709-716
Golicki 2017	Golicki D., Niewada M., <i>EQ-5D-5L Polish population norms</i> , Arch Med Sci 2017; 13, 1: 191–200
Grodzicki 2013	Grodzicki T., Gryglewska B., Tomasik T. i in., <i>Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w wieku podeszłym</i> , Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego, Medycyna Wieku Podeszłego 2013, tom 3, nr 1, 1–27
Hagiwara 2018	Hagiwara Y, Shirowa T, Shimosuma K i in., <i>Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study</i> , Pharmacoeconomics. 2018 Feb;36(2):215-223.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Harris 2014	Harris S, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB i in., <i>The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey</i> , Can J Diabetes. 2014 Feb;38(1):45-52.
Hawn 2002	Hawn MT, Cook D, Deveney C, Sheppard BC., <i>Quality of life after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing's disease</i> , Surgery. 2002 Dec;132(6):1064-8
Huxley 2015	Huxley C., Crathorne L., Varley-Campbell J., <i>Cetuximab (review of TA176) and panitumumab (partial review of TA240) for the first line treatment of metastatic colorectal cancer</i> , Peninsula Technology Assessment Group, University of Exeter Medical School, 2015, https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/documents/colorectal-cancer-metastatic-cetuximab-review-ta176-and-panitumumab-part-review-ta240-1st-line-id794-assessment-report2
Johnson 2003	Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML; <i>Quality of life in patients with a pituitary adenoma</i> , Pituitary. 2003 Sep;6(2):81-7
Junuzovic 2014	Junuzovic D, Prstojevic JK, Hasanbegovic M, Lepara Z., <i>Evaluation of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL): Efficacy in Treatment of Urinary System Stones</i> , Acta Inform Med. 2014 Oct;22(5):309-14.
Juszczak 2013	Juszczak A., Grossman A., <i>Postępowanie w chorobie Cushinga — od testu diagnostycznego do leczenia</i> , Endokrynol Pol 2013; 64 (2): 166–174
Lacroix 2018	Lacroix A., Gu F., Gallardo W., i in., <i>Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial</i> , Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Jan;6(1):17-26
Laws 1985	Laws ER Jr., Fode NC, Redmond MJ, <i>Transsphenoidal surgery following unsuccessful prior therapy. An assessment of benefits and risks in 158 patients</i> . J Neurosurg, 1985. 63(6): p. 823-9
Lindsay 2006	Lindsay JR, Nansel T, Baid S i in., <i>Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission</i> , J Clin Endocrinol Metab. 2006 Feb;91(2):447-53
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Łyszczarz 2017	Łyszczarz B., Gierczyński J., Nojszewska E. i in., <i>Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa</i> , Instytut Innowacyjna Gospodarka, Warszawa 2017
Medycyna Praktyczna	Strona internetowa portalu Medycyna Praktyczna, https://indeks.mp.pl/
Milian 2013	Milian M, Honegger J., Gerlach C., Psaras T., <i>Health-related quality of life and psychiatric symptoms improve effectively within a short time in patients surgically treated for pituitary tumors--a longitudinal study of 106 patients</i> , Acta Neurochir (Wien). 2013 Sep;155(9):1637-45
Miller 1993	Miller JW., Crapo L., <i>The medical treatment of Cushing's syndrome</i> , Endocr Rev, 1993. 14(4): p. 443-58
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2013, https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781
Nieman 2015	Nieman L. K., Biller B. M. K., Findling J. W. i in., <i>Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline</i> , Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015, 100(8): 2807-2831.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
NIHCE 2011a	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Single Technology Appraisal. Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. Evaluation Report.</i> 2011
NIHCE 2011b	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Single Technology Appraisal. Retigabine as an adjunctive treatment for partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults aged 18 years and above with epilepsy. Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence,</i> 2011
NIK 2018	Najwyższa Izba Kontroli, <i>Profilaktyka i leczenie cukrzycy typu 2,</i> 2018,
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki,</i> Warszawa 1999, str. 180-192
Patel 2011	Patel DA, Maldonado M, Stephens JM i in., <i>Cost of second line non-pharmacologic interventions and their related complications in Cushing's disease: a literature-based economic analysis,</i> 12th Putuitary Congress, Boston 2011.
Pinkney 2013	Pinkney TD, Calvert M, Bartlett DC i in., <i>Impact of wound edge protection devices on surgical site infection after laparotomy: multicentre randomised controlled trial (ROSSINI Trial),</i> BMJ. 2013 Jul 31;347:f4305
Pivonello 2009	Pivonello R., De Martino M. C., Cappabianca P. i in.; <i>The medical treatment of Cushing's disease: Effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery.</i> J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jan, 94(1): 223-230
Pivonello 2015	Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. <i>The Treatment of Cushing's Disease,</i> Endocr Rev. 2015 Aug;36(4):385-486.
Program lekowy leczenia choroby Cushinga	Projekt programu lekowego „Leczenie choroby Cushinga pasyreotydem” (ICD-10 E24.0) – zapisy programu przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>
Psaras 2011	Psaras T, Milian M, Hattermann V i in., <i>Predictive factors for neurocognitive function and Quality of Life after surgical treatment for Cushing's disease and acromegaly,</i> J Endocrinol Invest. 2011 Jul-Aug;34(7):e168-77.
Ritzel 2013	Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A i in., <i>Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review,</i> J Clin Endocrinol Metab. 2013 Oct;98(10):3939-48
Rollin 2007	Rollin G, Ferreira NP, Czepielewski MA, <i>Prospective evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in 108 patients with Cushing's disease,</i> Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007 Nov;51(8):1355-61.
Rowen 2009	Rowen D, Brazier J, Roberts J, <i>Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship?</i> Health Qual Life Outcomes. 2009 Mar 31; 7:27.
Rowen 2012	Rowen D, Brazier J, Tsuchiya A, Alava MH, <i>Valuing states from multiple measures on the same visual analogue scale: a feasibility study,</i> Health Econ. 2012 Jun;21(6):715-29.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sadatsafavi 2013	Sadatsafavi M, Marra C, Marra F i in., <i>Quantitative benefit-risk analysis of isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection using incremental benefit framework</i> , Value Health. 2013 Jan-Feb;16(1):66-75.
Sharma 2010	Sharma MD, Garber AJ, <i>Jak leczyć stan przedcukrzycowy?</i> , Medycyna po Dyplomie Vol 19, Nr 5, Maj 2010.
Smith 2009	Smith PW, Turza KC, Carter CO i in., <i>Bilateral adrenalectomy for refractory Cushing disease: a safe and definitive therapy</i> , J Am Coll Surg. 2009 Jun;208(6):1059-64.
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia, https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx
Sullivan 2006	Sullivan PW, Ghushchyan V, <i>Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States</i> , Med Decis Making. 2006 Jul-Aug;26(4):410-20.
Swearingen 2011	Swearingen B, Wu N, Chen SY i in., <i>Health care resource use and costs among patients with cushing disease</i> , Endocr Pract. 2011 Sep-Oct;17(5):681-90.
Tice 2016	Tice JA, Ollendorf DA, Campbell JD i in., <i>Mepolizumab (Nucala®, GlaxoSmithKline plc.) for the Treatment of Severe Asthma with Eosinophilia: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks</i> . ICER, 2016
Tielemans 2013	Tielemans MM, Jaspers Focks J, van Rossum LG i in., <i>Gastrointestinal symptoms are still prevalent and negatively impact health-related quality of life: a large cross-sectional population based study in The Netherlands</i> , PLoS One. 2013 Jul 29;8(7):e69876
Tiemensma 2012	Tiemensma J, Daskalakis NP, van der Veen E i in., <i>Drawings reflect a new dimension of the psychological impact of long-term remission of Cushing's syndrome</i> , J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):3123-31.
Truong 2014	Truong HL, Nellesen D, Ludlam WH, Neary MP. <i>Budget impact of pasireotide for the treatment of Cushing's disease, a rare endocrine disorder associated with considerable comorbidities</i> , J Med Econ. 2014 Apr;17(4):288-95.
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Valassi 2011	Valassi E, Santos A, Yaneva M i in., <i>The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics</i> . Eur J Endocrinol. 2011 Sep;165(3):383-92.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Valassi 2012	Valassi E, Crespo I, Gich I i in., <i>A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome</i> , Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Nov;77(5):735-42.
van den Bosch 2014	van den Bosch OF, Stades AM, Zelissen PM., <i>Increased long-term remission after adequate medical cortisol suppression therapy as presurgical treatment in Cushing's disease</i> , Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Feb;80(2):184-90
WHO	WHO, https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 30/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Ziółkowski 2009	Ziółkowski J., Łucka I., <i>Hiperkortyzolemia i zaburzenia psychiczne</i> , Psychiatria 2009; 6, 3: 111-115