



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
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 wpływu na system ochrony zdrowia 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
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne; ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe

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	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	11
2. Analiza wpływu na budżet.....	11
2.1. Metodyka analizy	11
2.2. Horyzont czasowy.....	12
2.3. Perspektywa	13
2.4. Scenariusze porównywane	13
2.5. Populacja	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	17
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	18
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	18
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	19
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	19
2.6. Analiza kosztów	20
2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej.....	21

2.6.2. Pozostałe kategorie kosztowe	23
2.6.3. Modelowanie kosztów	24
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	29
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	40
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	40
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	40
3. Analiza wrażliwości	43
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	61
5. Aspekty etyczne i społeczne	61
6. Założenia i ograniczenia	63
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	65
8. Załączniki	68
8.1. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej	68
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	69
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....	71
8.4. Wyniki badania ankietowego	73
9. Spis tabel	75
10. Spis rysunków	78
11. Bibliografia.....	79

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
CD	ang. <i>Cushing's disease</i> – choroba Cushinga
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CSR	ang. <i>Clinical Study Report</i> – raport z badania klinicznego
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowa dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KAB	kabergolina
KET	ketokonazol
MET	metyrapon
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAS	pasyreotyd
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Signifor® (pasyreotyd, PAS) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy na chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *AWA Ketoconazole HRA* oraz wyników ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której pasyreotyd nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu tym w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, stosowane są komparatory, tj. ketokonazol, metyrapon i kabergolina. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której pasyreotyd będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

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.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia) wyznaczono na podstawie 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.

W obliczeniach analizy uwzględniono też założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS). Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) przedstawiono w związku z tym w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot RSS.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

Oszacowanie populacji

[Redacted content]

Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne w perspektywie wspólnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[⊕] [Redacted footnote text]

⊕

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu pasyreotydu (Signifor®) do finansowania z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na chorobę Cushinga. Analizowana populacja docelowa odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Należy 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

W konsekwencji finansowanie leku Signifor® zapewni dorosłym chorym na chorobę Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, dostęp do technologii medycznej, która wpłynie na poprawę ich jakości życia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]


[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]


[REDACTED] Z uwagi na


brak finansowania przez płatnika publicznego technologii opcjonalnych (tj. ketokonazolu, metyraponu i kabergoliny) należy przyjąć, że właściwe do wnioskowania są wyniki prezentowane w perspektywie wspólnej, a nie w perspektywie płatnika publicznego (koszt komparatorów w tej perspektywie jest zerowy). Biorąc pod uwagę fakt, że Europejska Agencja Leków nadała leкови Signifor® status leku sierocego w leczeniu choroby Cushinga, 




Ponadto mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).









W analizie wykazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Signifor® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wnioskowanej populacji chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Signifor® (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem. Niniejszy raport dotyczy finansowania leku w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań podawanego domięśniowo (w dawkach 10 mg, 20 mg, 30 mg lub 40 mg). Ponadto w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Signifor® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT oraz Ustawę o refundacji*.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2020 roku. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych przedstawionych w *AWA Ketoconazole HRA* oraz wyników ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych (wyniki ankiet w *Analizie problemu decyzyjnego*).
3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.

4. Na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej* oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (ketokonazol, metyrapon i kabergolina).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2020 roku do grudnia 2021 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej

do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy. W tej sytuacji stabilizacja rynku powinna nastąpić w okresie 2 lat od wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji*, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny¹)
- ⊕ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

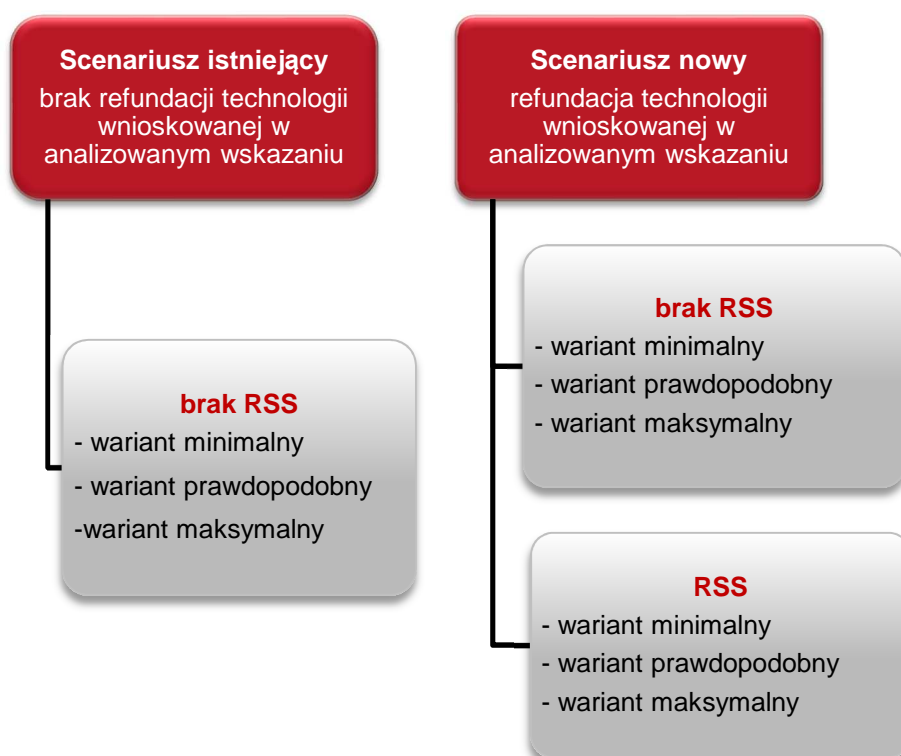
Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

¹ Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej*.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. Zdefiniowano ją w oparciu o ChPL wnioskowanej technologii. Zgodnie z *ChPL Signifor®* pasyreotyd w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań domięśniowych wskazany jest w leczeniu:

oszacowania oparte o AWA Ketoconazole HRA za zbliżone do rzeczywistej wielkości populacji dorosłych chorych. [REDACTED]

Lek Signifor® we wnioskowanej postaci może być również stosowany w leczeniu dorosłych chorych z akromegalią i jest refundowany w tej jednostce chorobowej zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia akromegalii*. Wielkość populacji chorych na akromegalię, w przypadku której wnioskowana technologia może zostać zastosowana, została przyjęta na podstawie danych o liczbie chorych, którym zrefundowano pasyreotyd w 2018 roku w ramach *Programu lekowego leczenia akromegalii*. Wartość ta została podana w *Sprawozdaniu z działalności NFZ*, które uznano w tym kontekście za najbardziej wiarygodne źródło danych.

Dokładne oszacowania wielkości populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Wielkość populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Jednostka chorobowa	Liczba chorych	Źródło danych
Akromegalia	42	<i>Sprawozdanie z działalności NFZ</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem. Wnioskowane wskazanie obejmuje populację tożsamą z zarejestrowanym wskazaniem określonym w *ChPL Signifor®*. Wielkość populacji w tym wskazaniu została już oszacowana w rozdziale 2.5.1. (Tabela 1.), w związku z czym przyjęto, że przedstawione tam wartości dla choroby Cushinga odpowiadają wielkości populacji docelowej w 1. roku analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ten sposób uzyskano 3 warianty oszacowania rocznego przyrostu liczby chorych w ramach zdefiniowanej we wniosku populacji docelowej. Wartości te zsumowano z odpowiadającymi im wariantami wielkości populacji docelowej chorych przyjętymi dla 1. roku analizy i uzyskano oszacowanie wielkości populacji docelowej chorych w 2. roku analizy.

Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, natomiast estymowaną liczebność populacji docelowej w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Populacja docelowa, wskazana we wniosku

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

Tabela 4.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie wpływu na budżet zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ 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.

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.

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach *Analizy ekonomicznej*, w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz modelowanie i podsumowanie kosztów.

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków.

2.6.1.1. Dawkowanie

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. ■■■■■

■■■■■

■■■■■

■■■■■

■■■■■

■■■■■

[REDAKTED]

[REDAKTED] Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Udziały poszczególnych dawek leku Signifor® przyjęte do modelowania w ramach analizy podstawowej

[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]

2.6.1.2. Ceny poszczególnych prezentacji

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 8.1. Przyjęto, że opakowanie leku *Signifor® 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań* będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

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

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 6.
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]

2.6.1.3. Zestawienie kosztu leku Signifor® w cyklu

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

2.6.2. Pozostałe kategorie kosztowe

W obliczeniach analizy wpływu na budżet uwzględniono dokładnie te same kategorie kosztów oraz wykorzystano dokładnie takie same oszacowania kosztów jak w *Analizie ekonomicznej* – dokładny opis sposobu oszacowania kosztów znajduje się w rozdziale 8. *Analizy ekonomicznej*. 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 oraz oszacowań poszczególnych kategorii kosztowych w podrozdziałach *Analizy ekonomicznej*.

Tabela 8.
Rozmieszczenie opisów i oszacowań kosztów różniących porównywane technologie w
Analizie ekonomicznej

Kategoria kosztowa	Rozdział (nr tabeli)
Koszty leków	Rozdział 8.1.3. (Tabela 18.)
Koszty podania leków	Rozdział 8.2.
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.)
Koszty leczenia chorób współistniejących	Rozdział 8.5. (Tabela 21., Tabela 22.)
Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	Rozdział 8.6. (Tabela 23.)
Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym	Rozdział 8.7.1. (Tabela 26.)
Koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym	Rozdział 8.7.2. (Tabela 29.)

2.6.3. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. W analizie wykorzystano strukturę modelu dostarczonego przez Zamawiającego, w ramach której oszacowano wydatki ponoszone w populacji docelowej na leczenie choroby Cushinga. Opis modelowania przedstawiono w rozdziale 7. *Analizy ekonomicznej*. W celu ujawnienia potencjalnych błędów przeprowadzono walidację modelu opisaną w rozdziale 13. *Analizy ekonomicznej*.

Zgodnie z wytycznymi leczenia choroby Cushinga opisanymi w *Analizie procesu decyzyjnego* nie zaleca się stosowania farmakoterapii jako leczenia I linii. Zagraniczne organizacje zajmujące się opracowywaniem wytycznych leczenia chorych z chorobą Cushinga jako pierwszą linię leczenia zalecają zabieg chirurgiczny (przezsklinową selektywną adenomektomię przysadki). Leki stosuje się jako terapię II linii u chorych, którzy z różnych przyczyn nie mogą zostać poddani zabiegom chirurgicznym lub u których choroba utrzymuje się pomimo operacji [*Analiza procesu decyzyjnego*]. Pomimo że wskazanie refundacyjne oraz zapisy *Programu lekowego leczenia choroby Cushinga* dla wnioskowanej technologii nie wykluczają zastosowania leku Signifor® w dowolnej linii leczenia chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, to należy założyć, że w praktyce klinicznej farmakoterapia jest stosowana jako kolejna linia leczenia bezpośrednio po nieudanej operacji. W przypadku przeprowadzenia choćby zabiegu obustronnej adrenalectomii po nieudanej operacji nie stosuje się już farmakoterapii jako kolejnej linii leczenia (jest to także

jedno z założeń modelu ekonomicznego). W związku z tym populacja docelowa jest populacją szerszą niż populacja, w której wnioskowana technologia mogłaby być realnie stosowana w praktyce klinicznej.

Istota wyszczególnienia tak zdefiniowanej grupy chorych (tj. chorych, w przypadku których wnioskowana technologia może być stosowana w praktyce klinicznej) polega na tym, że tylko w ramach tej subpopulacji możliwe są zmiany wyniku inkrementalnego analizy wpływu na budżet. W przypadku pozostałych chorych z populacji docelowej, którzy nie kwalifikują się do tej grupy, udziały poszczególnych technologii medycznych stosowanych w scenariuszu istniejącym i nowym, a zatem także koszty ponoszone w scenariuszu istniejącym i nowym, będą dokładnie takie same. W związku z powyższym obliczenia analizy wpływu na budżet wykonano w populacji chorych, w której wnioskowana technologia może być stosowana w praktyce klinicznej. Wielkość tej populacji oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ*.

Ostatnią substancją finansowaną z budżetu płatnika publicznego refundowaną w leczeniu choroby Cushinga był ketokonazol (do końca 2018 roku). Lek Ketoconazole Hasco® jako lek przeciwgrzybiczy refundowany był we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w leczeniu zespołu Cushinga i choroby Cushinga w ramach wskazań pozarejestacyjnych³. Biorąc pod uwagę znaczną liczbę refundowanych preparatów przeciwgrzybiczych założono, że lek Ketoconazole Hasco® jako jedyny finansowany w leczeniu CD, w praktyce refundowany był przede wszystkim w leczeniu choroby Cushinga. Na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* z okresu styczeń 2017 r. – grudzień 2017 r. (ostatni pełny rok, w którym ketokonazol był realnie dostępny na rynku, na co wskazują *dane refundacyjne NFZ* za 2018 rok) oszacowano liczbę finansowanych z budżetu płatnika opakowań leku Ketoconazole Hasco® w poszczególnych miesiącach 2017 roku, a następnie liczbę zrefundowanych mg KET w tym okresie. Mając te dane, obliczono szacunkową liczbę chorych leczonych refundowanym ketokonazolem w 2017 roku, przyjmując zgodnie z *ChPL Ketoconazole HRA*, że dobową dawką podtrzymująca KET w leczeniu CD wynosi zazwyczaj

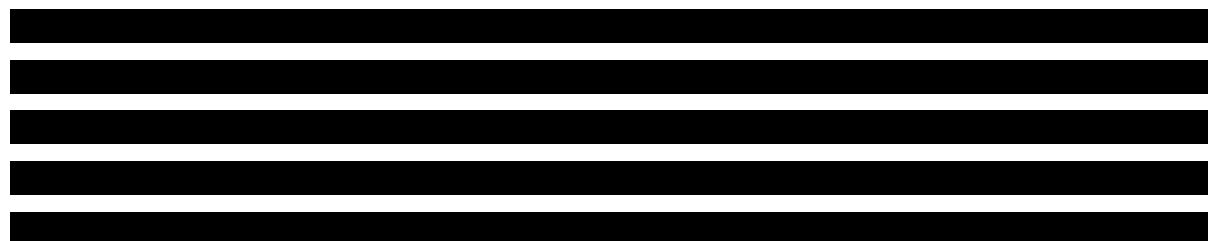
³ Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 r. – ostatnie obwieszczenie, w którym uwzględniono ketokonazol na liście leków refundowanych.

600–800 mg⁴. Uzyskane dla poszczególnych miesięcy wartości uśredniono i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Średnia liczba chorych leczonych refundowanym ketokonazolem w 2017 roku

Wariant	Liczba chorych
Minimalny (przy założeniu dobowej dawki KET na poziomie 800 mg)	97
Prawdopodobny (przy założeniu dobowej dawki KET na poziomie 700 mg)	113
Maksymalny (przy założeniu dobowej dawki KET na poziomie 600 mg)	129

Przy założeniu, że w okresie refundacji ketokonazol jako jedyny finansowany z budżetu płatnika publicznego lek (stosowany w leczeniu choroby Cushinga) wyznaczał potencjalną liczbę chorych mogących stosować farmakoterapię w praktyce klinicznej oraz założeniu, że leczenie KET trwa średnio ok. 12 miesięcy, wskazane w powyższej tabeli (Tabela 9.) wartości to oszacowania liczby chorych rozpoczynających farmakologiczne leczenie choroby Cushinga w ciągu roku w Polsce. Przyjęto, że jest to zarazem oszacowanie wielkości populacji chorych, która może w ciągu każdego roku rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią w praktyce klinicznej i dla tak scharakteryzowanej populacji wykonano obliczenia w ramach analizy wpływu na budżet. Należy zaznaczyć, że przedstawione w powyższej tabeli wartości są oszacowaniami konserwatywnymi, ponieważ Ketoconazole Hasco® finansowany był we wszystkich kategoriach wiekowych (a nie tylko u dorosłych chorych jak wnioskowana technologia), a poza chorobą Cushinga także we wskazaniach rejestracyjnych (choroby grzybicze) oraz w zespole Cushinga, który jest kategorią szerszą niż choroba Cushinga. Jednakże biorąc pod uwagę fakt, że choroba Cushinga objawia się zazwyczaj u osób dorosłych oraz stanowi najczęstszą postać zespołu Cushinga o etiologii endogennej [*Analiza problemu decyzyjnego*], a także założenie, iż wielkość refundacji leku Ketoconazole Hasco® w chorobach grzybiczych była pomijalnie mała, przyjęto wielkości z powyższej tabeli (Tabela 9.) za potencjalny rynek dla leczenia farmakologicznego we wnioskowanej populacji.



⁴ W wariantcie prawdopodobnym założono średnią z tych wartości, tj. 700 mg, zaś w wariantach minimalnym i maksymalnym wartości graniczne wskazanego przedziału

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W ramach analizy podstawowej założono, że w momencie wejścia do modelu chorzy otrzymują leczenie z wykorzystaniem leku Signifor® (PAS) lub jednego z komparatorów uwzględnionych w analizie (KET, MET, KAB) zgodnie z liczebnościami przedstawionymi w powyższej tabeli (Tabela 11.). Koszt danego leczenia jest naliczany przez cały [Redacted]

cykl modelu. W zależności od czynników takich jak: odpowiedź na leczenie, nawrót choroby, wystąpienie zdarzeń niepożądanych, chorzy mogą kontynuować daną terapię w każdym kolejnym cyklu lub też przejść na kolejne linie leczenia, w ramach których stosuje się jedną z wymienionych wyżej form farmakoterapii (poza PAS) lub procedur zabiegowych (reoperacja przysadki, obustronna adrenalectomia, radioterapia). Szczegółowy opis założeń w zakresie potencjalnych ścieżek leczenia oraz warunków ograniczających uwzględnionych w modelu opisano w rozdziale 7.1. *Analizy ekonomicznej*.

Założono, że chorzy, którzy będą stosować porównywane technologie w horyzoncie czasowym analizy, leczą się z wykorzystaniem danej terapii w ciągu całego [REDAKTOWANO] cyklu modelu (w przypadku procedur zabiegowych stosowanych w kolejnych liniach leczenia naliczany jest pojedynczy koszt przeprowadzenia zabiegu w danym cyklu). Choremu, który rozpocznie terapię z wykorzystaniem jednej z uwzględnionych form farmakoterapii (PAS, KET, MET, KAB) w pierwszym roku analizy, przypisany zostanie wygenerowany przez model ekonomiczny koszt (niezdyskontowany) dla pierwszych 2 lat leczenia z wykorzystaniem danej technologii medycznej, przy czym w pierwszym roku analizy przypisany zostanie łączny koszt pierwszych [REDAKTOWANO], w drugim roku łączny koszt oszacowany dla [REDAKTOWANO] w modelu. Choremu, który rozpocznie terapię w drugim roku analizy, przypisany zostanie łączny koszt (niezdyskontowany) generowany w pierwszych [REDAKTOWANO] modelu ekonomicznego.

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych oraz przyjętych założeń, a także scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 12.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet i przyjęte założenia













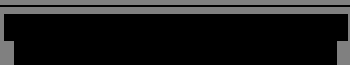





Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry analizy wpływu na budżet					
Horyzont czasowy analizy	2 lata	n/d	n/d	Rozdział 2.2.	Założenie
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
Liczba chorych rozpoczynających leczenie farmakologiczne w skali roku	113	min	97	Rozdział 2.6.3.	Dane refundacyjne NFZ
		max	129		
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■

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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji docelowej	Tabela 2.	min, max	Tabela 2.	Rozdział 2.5.2.	AWA Ketoconazole HRA, Ankiety (wyniki ankiet przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego)
Pozostałe parametry analizy ekonomicznej					
Dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Dni w miesiącu	30,44	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu (miesiące)	[REDACTED]	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna	Dane dostarczone przez Zamawiającego
Częstotliwość podawania leku Signifor® (dni)	28	n/d	n/d	n/d	ChPL Signifor®
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	[REDACTED]	alter	38,5	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Odsetek kobiet wśród chorych na CD	83%	min	80%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	89%		

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]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia dobową dawkę kabergoliny (mg)	0,57	min	0,14	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	1,00		
Średnia dobową dawkę ketokonazolu (mg)	800	min	400	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	1200		
Średnia dobową dawkę metyraponu (mg)	3 250	min	500	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	6000		
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie PAS (po 7 miesiącach leczenia)	47,3%	alter	50,7%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna

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 PAS (po 12 miesiącach leczenia)	45,9%	alter	44,0%		Analiza ekonomiczna
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie KET	49,4%	alter	72,8%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Prawdopodobieństwo nawrotu po leczeniu KET w przeliczeniu na cykl	1,2%	min	0,7%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	3,0%		
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie KAB	36,7%	alter	50,0%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Prawdopodobieństwo nawrotu po leczeniu KAB w przeliczeniu na cykl	7,2%	min	3,8%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	10,6%		
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie MET	45,5%	alter	56,5%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Prawdopodobieństwo nawrotu po leczeniu MET w przeliczeniu na cykl	18,7%	alter	0,0%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem radioterapii	60,8%	min	22,2%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	92,2%		
Prawdopodobieństwo nawrotu po radioterapii	12,3%	min	0,0%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	23,5%		
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w przypadku reoperacji przysadki	58,0%	min	30,5%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	76,0%		

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 reoperacji przysadki	16,1%	min	4,5%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	50,0%		
Odsetek chorych stosujących PAS, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	13,0%	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Odsetek chorych stosujących KET, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	20,5%	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Odsetek chorych stosujących KAB, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0,0%	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Odsetek chorych stosujących MET, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0,0%	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Odsetek zgonów bezpośrednio po zabiegu reoperacji przysadki	2,5%	alter	0,0%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Odsetek zgonów bezpośrednio po zabiegu obustronnej adrenalectomii	5,0%	alter	0,0%		Analiza ekonomiczna

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 odpowiadających na leczenie (z wyłączeniem obustronnej adrenalektomii) względem populacji generalnej	1,20	alter	1,00	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Standaryzowany współczynnik śmiertelności chorych nieodpowiadających na leczenie (z wyłączeniem obustronnej adrenalektomii) względem chorych odpowiadających na leczenie	10,70	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Współczynnik śmiertelności chorych poddanych obustronnej adrenalektomii względem populacji generalnej	10,45	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena za tabletkę zawierającą 0,5 mg kabergoliny (PLN)	42,39	min	35,52	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		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	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Koszt radioterapii (PLN)	15 286,33	min	14 571,00	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	16 389,00		
Koszt obustronnej adrenalectomii (PLN)	7 154,00	min	6 856,00	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	7 452,00		
Koszt podania leku w programie lekowym (PLN)	108,16	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Szacowany koszt kwalifikacji do programu lekowego dla leku Signifor® (PLN)	2 092,50	min	1058,00	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	3221,00		
Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym dla PAS w cyklu (PLN)	1 464,36	min	796,50	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	2202,97		

Tabela 13.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Koszt leczenia chorób współistniejących	wariant podstawowy	wariant minimalny wariant maksymalny	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	wariant podstawowy	wariant minimalny wariant maksymalny	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Koszt badań w ramach monitorowania leczenia (z wyłączeniem badań w ramach programu lekowego)	wariant podstawowy	wariant minimalny wariant maksymalny	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Opcje terapeutyczne stosowane po stwierdzeniu braku odpowiedzi na terapię pasyreotydem	analiza podstawowa		<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Opcje terapeutyczne stosowane po stwierdzeniu braku odpowiedzi na radioterapię i reoperację przysadki	analiza podstawowa	Wariant 1 Wariant 2 Wariant 3	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Opcje terapeutyczne stosowane po stwierdzeniu braku odpowiedzi na farmakoterapię (z wyłączeniem PAS)	analiza podstawowa	██████████	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Farmakoterapia stosowana w oczekiwaniu na efekty radioterapii	analiza podstawowa	Wariant 1	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
		Wariant 2		
Maksymalny czas leczenia w kontrolowanym stanie zdrowotnym z wykorzystaniem metyraponu i ketokonazolu	brak ograniczeń czasowych	12 miesięcy	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Liczba badań przeprowadzanych w ramach monitorowania leczenia (z wyłączeniem badań w ramach programu lekowego)	wariant podstawowy	wariant minimalny	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
		wariant maksymalny		
Populacja, której wyniki skuteczności uwzględniono przy oszacowaniu prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie PAS	PAS 10 mg	pełna populacja z badania	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Uwzględnienie wskaźników śmiertelności po zabiegu reoperacji przysadki i obustronnej adrenalectomii	Tak	nie	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		██████████		

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]		
		[Redacted]		
[Redacted]				

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenie jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe oszacowano biorąc pod uwagę liczebność populacji właściwej dla 1. roku analizy. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około XXXXXXXXXX

Obecnie pasyreotyd nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	!	!	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	!	!	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	!	!	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	!	!	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3. Analiza wrażliwości

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 kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 2.7.

Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w poniższych tabelach.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji leku Signifor® (pasyreotyd) w leczeniu wnioskowanej populacji w ramach programu lekowego nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

W związku z powyższym w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Chorzy są obecnie pozbawieni dostępu do refundowanych opcji farmakoterapii w analizowanym wskazaniu, a dostęp do leczenia jest ograniczony do indywidualnego zakupu leków przez chorych, uczestnictwa w badaniu klinicznym bądź konieczności hospitalizacji.

Należy pamiętać, że 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. Zgodnie z opisem przedstawionym w *Analizie problemu decyzyjnego* w przebiegu nieleczonej choroby Cushinga u dorosłych obserwowane są objawy takie jak: zaniki mięśni, osłabienie siły mięśniowej, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki wapniowej, zaburzenia metaboliczne, obniżenie odporności, skłonność do zakażeń, wtórne zaburzenia hormonalne czy zaburzenia psychiczne. W efekcie społeczeństwo obciążone jest istotnymi kosztami utraty produktywności przez chorych. Koszty te są tym wyższe, im mniej skutecznie prowadzona jest terapia. Obecnie chorzy nie mają zagwarantowanego dostępu do finansowanej z budżetu płatnika publicznego metody leczenia farmakologicznego, przez co koszty społeczne są eskalowane. Refundacja pasyreotydu pomoże ograniczyć te koszty i będzie stanowiła odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę społeczną.

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Signifor® dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria

włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie wyników przedstawionych w *Analizie klinicznej* stwierdzono, że 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. Ponadto wykazano, że bez względu na zastosowaną dawkę PAS jakość życia chorych ulega znamiennej statystycznie poprawie względem wartości sprzed podjęcia leczenia pasyreotydem. Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania PAS w populacji docelowej i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, profil bezpieczeństwa PAS uznano za akceptowalny a stosunek korzyści do ryzyka korzystny. Ponadto na podstawie wyników *Analizy ekonomicznej* stwierdzono, że zastosowanie pasyreotydu związane jest z wygenerowaniem dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do innych form leczenia farmakologicznego.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 22.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie

Warunek	Wartość
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Założenia i ograniczenia

W niniejszej analizie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej uwzględniono 2 źródła danych – wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych oraz dane z *AWA Ketoconazole HRA*. Założono, że oszacowanie wielkości populacji oparte na wiedzy eksperckiej oraz na oficjalnych danych dotyczących liczby chorych z danym wskazaniem ICD-10 publikowanych przez NFZ jest bardziej wiarygodne niż estymacja oparta na danych epidemiologicznych. Tak jak każde oszacowanie, również to przedstawione w niniejszej analizie jest obciążone niepewnością. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników.

W ramach analizy założono, że populacja docelowa jest kategorią szerszą niż populacja, w której wnioskowana technologia mogłaby być realnie stosowana w praktyce klinicznej. Na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oszacowano liczbę chorych rozpoczynających farmakologiczne leczenie choroby Cushinga w ciągu roku w Polsce. Przyjęto, że jest to zarazem oszacowanie wielkości populacji chorych, która może w ciągu każdego roku rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią w praktyce klinicznej i dla tak scharakteryzowanej subpopulacji wykonano obliczenia w ramach niniejszej analizy. Należy zauważyć, że tylko w ramach tej grupy chorych możliwe są zmiany wyniku inkrementalnego analizy. W przypadku pozostałych chorych z populacji docelowej, którzy nie kwalifikują się do tej grupy, udziały poszczególnych technologii medycznych stosowanych w scenariuszu istniejącym i nowym, a zatem także koszty ponoszone w scenariuszu istniejącym i nowym, będą dokładnie takie same. Wyniki inkrementalne analizy, a zatem także wnioskowanie

dotyczące potencjalnych oszczędności bądź dodatkowych wydatków płatnika związanych z finansowaniem leczenia populacji docelowej, nie zostają zatem zaburzone.

Należy zaznaczyć, że oszacowanie wielkości populacji chorych, która może w ciągu każdego roku rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią w praktyce klinicznej, jest oszacowaniem konserwatywnym. Lek Ketoconazole Hasco®, którego wielkość refundacji uwzględniono w obliczeniach, finansowany był we wszystkich kategoriach wiekowych (a nie tylko u dorosłych chorych jak wnioskowana technologia), a poza chorobą Cushinga także we wskazaniach rejestracyjnych (choroby grzybicze) oraz w zespole Cushinga, który jest kategorią szerszą niż choroba Cushinga. Na podstawie założeń, iż skala finansowania z budżetu płatnika leku Ketoconazole Hasco® w chorobach grzybiczych była pomijalnie mała, choroba Cushinga objawia się zazwyczaj u osób dorosłych i stanowi najczęstszą postać zespołu Cushinga, przyjęto oszacowania oparte na wielkości refundacji KET za potencjalny rynek dla leczenia farmakologicznego we wnioskowanej populacji.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku *Signifor® 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań*, a zatem opakowanie, które aktualnie wyznacza podstawę limitu w grupie. Przyjęto, że cena hurtowa za DDD wskazanego wyżej opakowania leku Signifor® będzie najwyższą spośród najniższych cen hurtowych za DDD w grupie leków dopełniających 110% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w roku poprzedzającym rok ustalenia podstawy. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

W analizie wpływu na budżet stwierdzono ograniczenia związane z modelowaniem kosztów, które zostały opisane w *Analizie ekonomicznej*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

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

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Signifor® (pasyreotyd) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności: lek stosowany w programie lekowym.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją dorośli chorzy na chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem.

Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

- ⊗ populacyjnych (oszacowanie potencjału rynkowego leku oraz prognoza liczebności populacji, która prawdopodobnie skorzysta z leku w sytuacji jego sfinansowania);
- ⊗ finansowych (analiza wpływu na budżet);
- ⊗ organizacji udzielania świadczeń;
- ⊗ etycznych i społecznych;

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych przedstawionych w *AWA Ketoconazole HRA* oraz wyników ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych.

Konstrukcja analizy wpływu na budżet objęła zestawienie ze sobą dwóch scenariuszy, w którym pierwszy zakłada brak refundacji, a drugi wprowadzenie do refundacji technologii wnioskowanej. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego oraz inkrementalnymi wydatkami łącznymi płatnika publicznego i pacjenta. Oszacowania wykonano dla okresu od stycznia 2020 roku do grudnia 2021 roku, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację wielkości populacji docelowej, wielkości populacji, w której technologia wnioskowana będzie stosowana oraz analizę kosztową. Uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ 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.

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. Cenę zbytu netto pasyreotydu otrzymano od Zamawiającego.

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne zostały określone zgodnie z metodyką zaproponowaną w *Wytycznych AOTMiT*.

██
██
██

Bezpośrednią konsekwencją decyzji refundacyjnej będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych. Chorzy zyskają dostęp do jedynej refundowanej opcji farmakoterapii w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii pasyreotydem skorzysta prawdopodobnie około ██████████ w drugim roku refundacji około ██████████ W konsekwencji finansowanie leku Signifor® zapewni dorosłym chorym na chorobę Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem, dostęp do technologii medycznej, która wpłynie na poprawę ich jakości życia.

██
██
██

██ Z uwagi na brak finansowania przez płatnika publicznego technologii opcjonalnych (tj. ketokonazolu, metyraponu i kabergoliny) należy przyjąć, że właściwe do wnioskowania są wyniki prezentowane w perspektywie wspólnej.

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

Dodatkowo w analizie wykazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Signifor® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wnioskowanej populacji chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto

decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

8. Załączniki

8.1. 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].

Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 2 *Ustawy o refundacji*: „po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie: wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków”. Należy zauważyć, że w analizowanym przypadku zapisy art. 15 ust. 3 pkt 2 nie zachodzą, ponieważ lek Signifor® (w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań domięśniowych) jest obecnie jedyną technologią w grupie limitowej 1174.0 *Pasyreotyd*, w związku z czym nie można mówić o odmiennych mechanizmach działania względem wnioskowanej technologii, która jest dokładnie tym samym lekiem.

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

Tabela 23.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących 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
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1.

8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej



Miesiąc	2018			2019		
	Styczeń	Grudzień	Łącznie	Styczeń	Grudzień	Łącznie
1	1	1	2	1	1	2
2	1	1	2	1	1	2
3	1	1	2	1	1	2
4	1	1	2	1	1	2
5	1	1	2	1	1	2
6	1	1	2	1	1	2
7	1	1	2	1	1	2
8	1	1	2	1	1	2
9	1	1	2	1	1	2
10	1	1	2	1	1	2
11	1	1	2	1	1	2
12	1	1	2	1	1	2
Łącznie	12	12	24	12	12	24



Miesiąc	2018			2019		
	Styczeń	Grudzień	Łącznie	Styczeń	Grudzień	Łącznie
1	1	1	2	1	1	2
2	1	1	2	1	1	2
3	1	1	2	1	1	2
4	1	1	2	1	1	2
5	1	1	2	1	1	2
6	1	1	2	1	1	2
7	1	1	2	1	1	2
8	1	1	2	1	1	2
9	1	1	2	1	1	2
10	1	1	2	1	1	2
11	1	1	2	1	1	2
12	1	1	2	1	1	2
Łącznie	12	12	24	12	12	24

⁵ W tabelach dotyczących wielkości dostaw technologii wnioskowanej zaprezentowano oszacowania zaokrąglone do pełnej liczby opakowań. W arkuszu kalkulacyjnym obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń, w związku z czym sumy dla 1 lub 2 roku widoczne w zaprezentowanych wyżej tabelach nie zawsze są sumami zaokrąglonych wartości wyznaczonych dla poszczególnych miesięcy

9. Spis tabel

Tabela 1. Wielkość populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	16
Tabela 2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	17
Tabela 3. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	19
Tabela 4. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	20
Tabela 5. Udziały poszczególnych dawek leku Signifor® przyjęte do modelowania w ramach analizy podstawowej.....	22
Tabela 6. Charakterystyka kosztowa pasyreotydu uwzględniona w analizie.....	23
Tabela 7. Koszty leku Signifor® w 6-miesięcznym cyklu leczenia uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	23
Tabela 8. Rozmieszczenie opisów i oszacowań kosztów różniących porównywane technologie w <i>Analizie ekonomicznej</i>	24
Tabela 9. Średnia liczba chorych leczonych refundowanym ketokonazolem w 2017 roku ...	26
Tabela 10. Odsetki chorych stosujących poszczególne formy farmakoterapii w scenariuszu istniejącym.....	27
Tabela 11. Liczby chorych rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem poszczególnych form leczenia farmakologicznego w 1. i 2. roku analizy podstawowej	28
Tabela 12. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet i przyjęte założenia	30
Tabela 13. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	37
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	41

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS.....	41
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	42
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS	42
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w wariancie z RSS	44
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna w wariancie z RSS	48
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w wariancie bez RSS	52
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna w wariancie bez RSS.....	56
Tabela 22. Aspekty społeczne i etyczne	62
Tabela 23. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	69
Tabela 24. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań <i>leku Signifor® 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań (w miesięcznych okresach)</i>	71
Tabela 25. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań <i>leku Signifor® 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań (w miesięcznych okresach)</i>	71
Tabela 26. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań <i>leku Signifor® 30 mg proszek i</i>	

rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań (w miesięcznych okresach).....72

Tabela 27. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku *Signifor® 40 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań (w miesięcznych okresach).....72*

Tabela 28. Odpowiedzi ekspertów klinicznychbrane pod uwagę w oszacowaniu wielkości populacji docelowej oraz wielkości populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana.....73

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet14

11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	█ Signifor® (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Analiza ekonomiczna, MAHTA 2019
Analiza kliniczna	█ Signifor® (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Analiza kliniczna, MAHTA 2019
Analiza problemu decyzyjnego	█ Signifor® (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2019
AWA Ketoconazole HRA	AOTMiT, <i>Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4330.5.2018 do wniosku o objęcie refundacją leku Ketoconazole HRA (ketoconazolium) we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.</i>
ChPL Ketoconazole HRA®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketoconazole HRA®
ChPL Signifor®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Signifor®, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/signifor-epar-product-information_pl.pdf
Dane dostarczone przez Zamawiającego	█
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2017 r. - grudzień 2018 r.)
Opinia Rady Przejrzystości	AOTMiT, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 108/2018 z dnia 21 maja 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0)</i>
Program lekowy leczenia akromegalii	Program lekowy „Leczenie akromegalii pasyreotydem” (ICD-10 E22.0) regulowany załącznikiem B.99 do Obwieszczenia 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.
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>
Rekomendacja Prezesa Agencji	AOTMiT, <i>Opinia nr 18/2018 z dnia 25 maja 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Signifor (pasyreotyd) we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (ICD-10: E24.0)</i>
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

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Sprawozdanie z działalności NFZ	Załącznik IV.3.2. do Uchwały Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.
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 świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
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