

Metopirone® (Metyrapon) W LECZENIU ZESPOŁU CUSHINGA

ANALIZA EKONOMICZNA
WERSJA 1.1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Autorzy	Wykonywane zadania
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowanie koncepcji analizy. • Adaptacja modelu. • Przegląd systematyczny do oceny prawdopodobieństw przejść, zużytych zasobów, użyteczności stanów zdrowia, innych analiz ekonomicznych. • Opracowanie wyników. • Wnioski końcowe.
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny do oceny prawdopodobieństw przejść, zużytych zasobów, użyteczności stanów zdrowia, innych analiz ekonomicznych. • Gromadzenie i opracowanie danych
<p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptacja modelu. • Analiza progowa.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy HRA Pharma, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
Analiza ekonomiczna	12
1. Wstęp	12
2. Cel	12
3. Metody	12
3.1. Struktura modelu	14
3.2. Perspektywa.....	19
3.3. Horyzont czasowy	19
3.4. Strategie leczenia	20
3.5. Parametry wejściowe modelu – dane kliniczne.....	20
3.5.1. Dane demograficzne badanej populacji	21
3.5.2. Czas trwania leczenia.....	21
3.5.3. Parametry przebiegu choroby.....	21
3.5.4. Skuteczność leczenia	25
3.5.5. Prawdopodobieństwo zakończenia (odstawienia) leczenia	29
3.6. Parametry wejściowe modelu –zużyte zasoby	30
3.6.1. Dawkowanie leków.....	30
3.6.2. Monitorowanie leczenia	31
3.6.3. Działania niepożądane	32
3.6.4. Zasoby związane z chorobą Cushinga	32
3.7. Parametry wejściowe modelu – koszty	33
3.7.1. Bezpośrednie koszty medyczne.....	33
3.8. Parametry wejściowe modelu – użyteczność	36
3.8.1. Użyteczność stanów zdrowia w chorobie Cushinga	36
3.9. Współczynnik dyskontowania.....	37

4.6.1. Analiza użyteczności kosztów.....	88
4.6.2. Analiza kosztów i konsekwencji	89
4.6.3. Analiza wrażliwości	91
5. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub zagranicą	98
5.1. Metody	98
5.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	98
5.1.2. Strategia wyszukiwania.....	98
5.1.3. Selekcja badań.....	99
5.2. Wyniki.....	99
6. Dyskusja.....	101
6.1. Podsumowanie wyników	101
6.2. Ograniczenia analizy	105
6.3. Wyniki innych analiz ekonomicznych dotyczących metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga.	107
6.4. Wnioski	108
ZAŁĄCZNIK 1	110
1.1. Strategie wyszukiwania zastosowane w celu identyfikacji źródeł danych dla oszacowania parametrów wejściowych w modelach analizy ekonomicznej.....	110
1.2. Strategie wyszukiwania zastosowane w celu identyfikacji innych analiz ekonomicznych metyraponu wykonanych w Polsce lub w innych krajach.....	125
Spis Tabel	127
Spis Rycin.....	130
Piśmiennictwo	131

Indeks skrótów

Skrót	Objaśnienie
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznej
CEAR	<i>Cost-Effectiveness Registry</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
dysk.	dyskontowanie
EMA	Europejska Agencja Leków
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
mg	miligram
ml	mililitr
HTA	ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PKB	produkt krajowy brutto
QALY	lata życia skorygowane o jakość
SEK	korona szwedzka
SMR	standaryzowany wskaźnik śmiertelności (<i>standardized mortality rate</i>)

UFC	wolny kortyzol w moczu
vs	versus
zł	złoty polski

Streszczenie

Cel analizy: Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce metyraponu (Metopirone®) w leczeniu chorych z zespołem Cushinga.

Metody: Ocenę ekonomiczną metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga przeprowadzono w porównaniu do najlepszej opieki wspomagającej oraz dodatkowo, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] posłużono się wynikami, przedstawionymi w *Analizie klinicznej* oraz dwoma deterministycznymi modelami ekonomicznymi. Model 1 dotyczy populacji pacjentów z zespołem Cushinga przed zabiegiem chirurgicznym, po niepowodzeniu zabiegu chirurgicznego lub pacjentów, u których taki zabieg nie może być przeprowadzony, model 2 dotyczy pacjentów oczekujących na efekt radioterapii. W modelach uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) dla każdej z analizowanych technologii medycznych wyznaczono na podstawie informacji o użyteczności chorych, związanej ze skutecznością poszczególnych technologii medycznych.

Wyniki: [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski:

[Redacted text block]

Analiza ekonomiczna

1. Wstęp

Metyrapon jest inhibitorem steroidogenezy, który hamuje 11- β hydroksylazę, enzym odpowiedzialny za ostatni etap syntezy kortyzolu i aldosteronu w korze nadnerczy. Metyrapon jest stosowany w diagnostyce i leczeniu zespołu Cushinga od 1961 r., obecnie jest zarejestrowany w 15 krajach europejskich .

Metyrapon jest zarejestrowany jako badanie diagnostyczne u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga oraz w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

2. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania metyraponu w leczeniu endogennego zespołu Cushinga w warunkach polskich.

3. Metody

Ocenę ekonomiczną przeprowadzono metodą modelową. Zgodnie ze wskazaniami do stosowania metyraponu i istniejącą praktyką kliniczną skonstruowano dwa modele:

- pierwszy model dotyczy pacjentów z chorobą Cushinga przed zabiegiem chirurgicznym, po niepowodzeniu zabiegu chirurgicznego lub pacjentów, u których taki zabieg nie może być przeprowadzony,
- drugi model dotyczy pacjentów oczekujących na efekt radioterapii.



Utworzenie dwóch oddzielnych modeli uzasadnione jest tym, że istnieją różnice w prawdopodobieństwach przejść pomiędzy stanami oraz opcjami terapeutycznymi w przypadku 2 populacji chorych uwzględnionych w analizie ekonomicznej (np. obustronna adrenalectomia i zabieg chirurgiczny występują w modelu 1., ale są nieobecne w modelu 2.). Szczegóły dotyczące modeli przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Opis najważniejszych elementów modeli.

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

lub chorób, w których pewne zdarzenia powtarzają się w czasie, np. nawroty choroby. Ograniczeniem modeli Markowa jest ich niezdolność do zapamiętywania i uwzględniania przeszłości oraz to, że osoby przebywające w danym stanie zdrowia nie dają się odróżnić od siebie.

Do 1. modelu włączani są pacjenci przed operacją a także pacjenci, u których operacja okazała się nieskuteczna, pacjenci preferujący farmakoterapię lub u których operacji nie można wykonać. Horyzont czasowy wynosi 10 lat. Do 2. modelu włączani są pacjenci oczekujący na efekt radioterapii. U wszystkich pacjentów w obu modelach występuje hiperkortyzolemia. Pacjenci mogą przechodzić pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia, w oparciu o to, czy:

- otrzymują farmakoterapię kontrolującą kortyzolemię, czy nie,
- hiperkortyzolemia jest kontrolowana, czy nie,
- są żywi, czy nastąpił zgon.

Modele składają się z następujących stanów zdrowia:

Model 1.

- choroba kontrolowana przez leczenie,
- choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą,
- choroba kontrolowana po „ostatecznym leczeniu,”
- zgon (stan absorbujący).

Model 2.

- choroba kontrolowana przez leczenie ,
- choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą,
- choroba kontrolowana po „ostatecznym leczeniu” (stan absorbujący),
- zgon (stan absorbujący).



Model 1.

Pacjenci przed operacją a także pacjenci, u których operacja okazała się nieskuteczna, pacjenci preferujący farmakoterapię lub u których operacji nie można wykonać wchodzi do modelu w stanie „choroba kontrolowana przez leczenie” (odpowiednio w stanie „choroba niekontrolowania przez

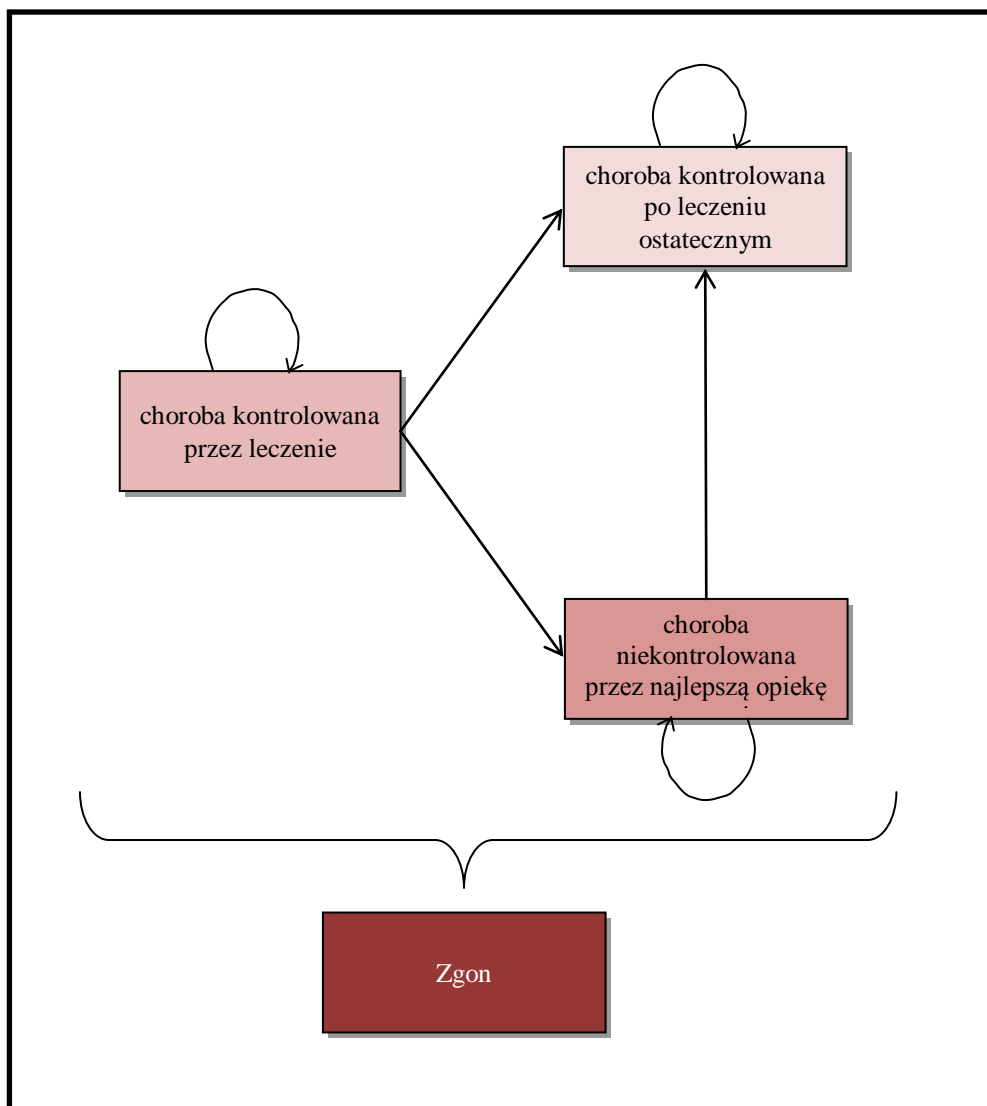
najlepszą opiekę wspomagającą” w ramieniu „bez leczenia”). Ze stanu „choroba kontrolowana przez leczenie” mogą przejść do stanu „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” (jeśli farmakoterapia jest nieskuteczna nawet jeśli dokonano modyfikacji dawkowania i/lub wdrożono terapię skojarzoną z innym lekiem). Pacjenci mogą także odstawić lek mimo, że jest on skuteczny, w przypadku zastosowania innej metody leczenia (np. powtórna operacja przysadki lub radioterapia lub alternatywnie obustronna adrenalectomia).

Pacjenci w stanie „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” mogą albo pozostać w tym stanie albo przejść do stanu „choroba kontrolowana po „ostatecznym leczeniu” w następstwie powtórnej operacji, radioterapii lub obustronnej adrenalectomii.

Pacjenci mogą także przejść z dwóch opisanych powyżej stanów do stanu „zgon”, który jest stanem absorbującym i z którego nie ma już wyjścia.

W stanie „choroba kontrolowana po „ostatecznym leczeniu” pacjenci mogą pozostać aż do zgonu (przejście do stanu „zgon”) Stan „choroba kontrolowana po „ostatecznym leczeniu” osiągany jest po przeprowadzeniu jednej z następujących procedur: powtórna operacja przysadki, radioterapia lub obustronna adrenalectomia, przy założeniu, że u wszystkich pacjentów uzyskano na trwale kontrolę kortyzolemii. Takie założenie jest pewnym uproszczeniem, ponieważ nie bierze pod uwagę nawrotów choroby, które mogą wystąpić po operacji, oraz innych problemów zdrowotnych będących następstwem adrenalectomii. Schemat modelu przedstawiono na ryc.1.

Rycina 1. Schemat modelu 1.

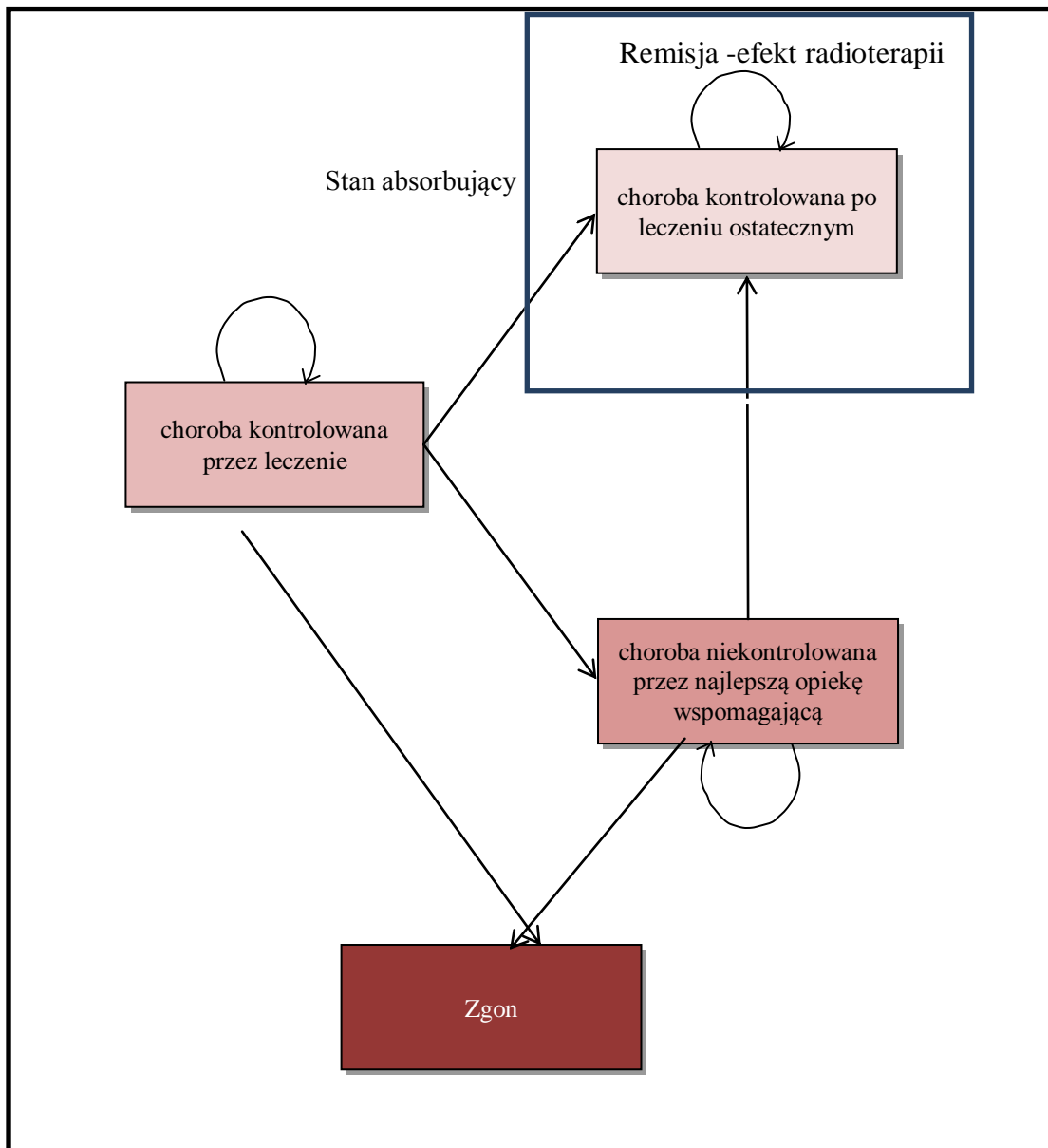


Model 2

Pacjenci po radioterapii przysadki, oczekujący na efekt tego leczenia, wchodzą do modelu w stanie „choroba kontrolowana przez leczenie” (odpowiednio w stanie „choroba przez najlepszą opiekę wspomagającą” w ramieniu „bez leczenia”). Z tego stanu mogą przejść albo do stanu „choroba niekontrolowania przez najlepszą opiekę wspomagającą” (jeśli farmakoterapia jest nieskuteczna nawet jeśli dokonano modyfikacji dawkowania i/lub wdrożono terapię skojarzoną z innym lekiem) albo do stanu „choroba kontrolowana po „ostatecznym leczeniu” (remisja w wyniku terapii 1.linii, czyli radioterapii). Pacjenci w stanie „choroba niekontrolowania przez najlepszą opiekę wspomagającą” mogą także przejść do stanu „choroba kontrolowana po „ostatecznym leczeniu” (remisja w wyniku terapii 1. linii, czyli radioterapii). Stan „choroba kontrolowana po „ostatecznym leczeniu” jest stanem absorbującym i żaden pacjent nie może przejść z tego stanu do innego. W

modelu stanowi temu przypisano 0 efektu zdrowotnego i 0 kosztów, bo w modelu obliczane są tylko wyniki i koszty do czasu uzyskania remisji dzięki terapii 1. linii, czyli radioterapii. Koszty i wyniki po uzyskaniu remisji nie są ujęte w modelu. Pacjenci mogą także przechodzić ze stanu „choroba kontrolowana przez leczenie” i stanu „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” do stanu absorbującego „zgon”. Schemat modelu przedstawiono na ryc.2.

Rycina 2. Schemat modelu 2.



3.2. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 [Rozporządzenie MZ 2012] dotyczącego minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza powinna być przeprowadzona z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) i pacjenta oraz z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ponieważ wniosek dotyczy finansowania metyraponu w ramach programu lekowego, w którym lek byłby refundowany w 100%, w przypadku porównania metyraponu z najlepszą opieką wspomagającą perspektywa wspólna jest perspektywą płatnika publicznego.

3.3. Horyzont czasowy

Horyzont czasowy w modelu 1 wynosi od 1 roku do 10 lat. 3-letni horyzont czasowy wybrany został dla analizy podstawowej, ponieważ większość pacjentów leczonych metyraponem kończy terapię po 3 latach (po 2 latach na terapii pozostaje 1,4% pacjentów, po 3 latach – 0,1%). Przeprowadzono jednak analizę wrażliwości z 10-letnim horyzontem czasowym, chociaż ze względu na rzadkie występowanie choroby niewiele jest danych, na podstawie których można oprzeć modelowanie z dłuższym horyzontem czasowym.

W modelu 2. horyzont czasowy wynosi 1-5 lat. 3 lata zostały wybrane w analizie podstawowej, ponieważ jest to czas, po którym pojawia się efekt radioterapii (górną granicą przedziału czasowego od radioterapii do wystąpienia jej efektu).

3.4. Strategie leczenia

Leczeniem 1. linii pacjentów z chorobą Cushinga jest leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia, a w przypadku ich nieskuteczności kolejną opcją terapeutyczną jest farmakoterapia. Farmakoterapia może także zostać zastosowana jako przygotowanie do zabiegu operacyjnego. [REDACTED]

3.5. Parametry wejściowe modelu – dane kliniczne

Kliniczne parametry wejściowe modelu obejmują: dane demograficzne populacji (wiek, płeć), dane dotyczące przebiegu choroby (wskaźnik śmiertelności, wskaźnik remisji, prawdopodobieństwo zastosowania powtórnego leczenia chirurgicznego/ radioterapii/adrenalectomii), dane na temat skuteczności leczenia i prawdopodobieństwa odstawienia leków.

[REDACTED]

W modelu parametry oszacowano na podstawie opublikowanej literatury, zidentyfikowanej za pomocą systematycznego przeglądu literatury, danych z Europejskiego Rejestru Pacjentów z Zespołem Cushinga (ERCUSYN), a także założeń (jeśli inne źródła danych nie były dostępne). W maju 2014 r. HRA Pharma otrzymała dane z rejestru ERCUSYN, obejmujące wszystkich pacjentów w rejestrze otrzymujących farmakoterapie w okresie 1.IX 2008 – 21. X 2013. Wśród tych chorych 82 otrzymywało metyrapon albo przed operacją, albo po operacji lub bez leczenia chirurgicznego. Dane te jako najlepiej odzwierciedlające aktualną praktykę wykorzystano do oszacowania średniego czasu terapii, średniej dziennej dawki metyraponu, oraz prawdopodobieństwa uzyskania kontroli kortyzolemii za pomocą leczenia oraz odstawienia leczenia.

3.5.1. Dane demograficzne badanej populacji

Podstawową charakterystykę demograficzną populacji oparto na danych literaturowych. Wiek początkowy oraz odsetek kobiet przedstawiono w tab. 2.

Tabela 2. Charakterystyka demograficzna badanej populacji

Parametr	Wartość	Źródło danych
Wiek w momencie włączenia do modelu	40 lat	Valassi 2011, Lindholm 2001
Odsetek kobiet w populacji	80%	Valassi 2011

3.5.2. Czas trwania leczenia

Według danych z rejestru ERCUSYN średni czas leczenia wynosi 7,5 miesiąca.

3.5.3. Parametry przebiegu choroby

Parametrami przebiegu choroby są w modelu: wskaźnik śmiertelności, prawdopodobieństwo remisji, prawdopodobieństwo zastosowania leczenia chirurgicznego/ radioterapii/adrenalectomii i zakończenia leczenia.

3.5.3.1. Śmiertelność

Wskaźnik śmiertelności został użyty w celu oszacowania liczby zgonów, które wystąpią w horyzoncie czasowym ujętym w modelu. Wskaźnik śmiertelności wśród pacjentów z chorobą Cushinga jest wyższy niż w populacji ogólnej [Graversen 2012, Clayton 2011, Ntali 2013].

Za pomocą systematycznego przeglądu literatury w bazie MEDLINE i EMBASE, dokonany 2.IV 2015 r. przy użyciu słów kluczowych Cushing AND ('mortality'/exp OR mortality) zidentyfikowano 832 potencjalne publikacje [ZAŁĄCZNIK 1] Po zastosowaniu ograniczeń: badania z udziałem ludzi oraz systematyczne przeglądy literatury zidentyfikowano 8 publikacji. Ostatecznie jako najbardziej wiarygodne źródło danych zakwalifikowano jeden systematyczny przegląd literatury z metaanalizą, obejmujący 688 pacjentów [Graversen 2012]. Na podstawie wyników tego badania oszacowano w modelu prawdopodobieństwa związane ze śmiertelnością.

W badaniu [Graversen 2012] wskaźniki śmiertelności wyrażone są jako wskaźniki standaryzowane według populacji ogólnej (SMR) (tab.3). Uzyskane wartości SMR były mnożone przez wskaźniki specyficzne dla wieku (40 lat) i płci wskaźniki śmiertelności ogólnej w Polsce pochodzące z tabel prawdopodobieństwa zgonu wg skróconych tabel trwania życia [GUS 2012]. Uzyskano w ten sposób roczne prawdopodobieństwa zgonu w poszczególnych stanach zdrowia. W rzeczywistości wskaźniki śmiertelności powinny wzrastać z wiekiem pacjentów. Ponieważ jednak ten wzrost dla przedziału wiekowego 40-50 lat (w modelu 1.) i 40-45 lat (w modelu 2.) jest bardzo niewielki, w analizie podstawowej nie uwzględniono go, ale w modelach istnieje możliwość użycia wzrastającego z wiekiem prawdopodobieństwa zgonu,

Ponieważ cykle w modelu trwają 2 miesiące, roczne prawdopodobieństwo zostało przekształcone w 2-miesięczne prawdopodobieństwo, odpowiednio do długości cykli w modelu.

Tabela 3. Standaryzowane wskaźniki śmiertelności użyte w modelu do kalkulacji prawdopodobieństw przejść do stanu zgon (w modelu 1. i 2.)

W modelach założono, że wskaźnik śmiertelności w stanie zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie” odpowiada z opublikowanym SMR dla „wyleczenie po leczeniu chirurgicznym”. Stan zdrowia „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” odpowiada stanowi „choroba przetrwała po leczeniu chirurgicznym” w publikacji. W odniesieniu do stanu „choroba kontrolowana po leczeniu ostatecznym”, użyto wartości będącej średnią SMR dla dwóch w/w stanów zdrowia (aby uwzględnić nawroty choroby występujące u pacjentów, ale nie ujęte oddzielnie w modelu).

W scenariuszu dotyczącym pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH, SMR obliczono na podstawie danych z dwóch publikacji, zidentyfikowanych za pomocą systematycznego przeglądu literatury [ZAŁĄCZNIK 1]: [Graversen 2012, Ntali 2013]. W publikacji [Graversen 2012] nie ma danych

dotyczących zespołu ektopowego wydzielania ACTH, ale badanie to zostało użyte w celu skorygowania danych pochodzących z badania [Ntali 2013]. Ponieważ istnieje niezgodność w SMR prezentowanych w badaniach [Graverson 2012] i [Ntali 2013] (SMR ogólny wynosił odpowiednio wynosi 1,8 i 9,3), SMR dla zespołu ektopowego wydzielania ACTH obliczono, mnożąc wartość pochodzącą z badania [Ntali 2013] przez 1,8/9,3 (tab.4).

Tabela 4. Standaryzowane wskaźniki śmiertelności użyte w scenariuszu dotyczącym zespołu ektopowego wydzielania ACTH do kalkulacji prawdopodobieństw przejść do stanu zgon (w modelu 1.)

W zespole ektopowego wydzielania ACTH taki sam SMR został zastosowany dla wszystkich stanów zdrowia, ponieważ opublikowany SMR dla pacjentów w remisji był wyższy niż dla pacjentów bez remisji [Ntali 2013]. W publikacji wynik ten oparty jest na danych o 5 zgonach, co może tłumaczyć takie odchylenie w uzyskanych wynikach.

3.5.3.2. Wskaźnik nawrotów

Model 2.

W modelu 2. wskaźnik nawrotów po radioterapii obliczono na podstawie danych literaturowych. Za pomocą systematycznego przeglądu literatury z 266 potencjalnych publikacji zidentyfikowanych w bazach MEDLINE i EMBASE przy użyciu słów kluczowych „Cushing AND ('radiotherapy'/exp OR radiotherapy) AND ('remission'/exp OR remission)” [ZAŁĄCZNIK 1] zidentyfikowano ostatecznie jedną publikację zawierającą dane potrzebne do modelu [Estrada 1997]. W badaniu tym, po upływie 36 miesięcy od radioterapii zastosowanej po niepowodzeniu operacji przysadki, 83% pacjentów było w stanie remisji [Estrada 1997]. Wskaźnik ten przekształcono do wartości odpowiadającej prawdopodobieństwu uzyskania remisji w ciągu 2 miesięcy przy założeniu, że wskaźnik remisji jest

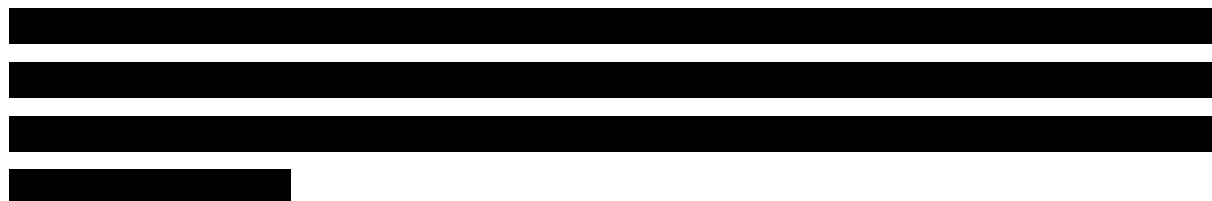
stały w czasie i taki sam niezależnie od techniki radioterapii (tab.5). Założono, że aktywna farmakoterapia nie ma wpływu na uzyskanie remisji i działa wyłącznie poprzez kontrolę kortyzolemii w czasie oczekiwania na efekt radioterapii.

Tabela 5. Prawdopodobieństwo remisji w modelu 2.

Parametr	2-miesięczne prawdopodobieństwo	Źródło danych
Prawdopodobieństwo remisji	0,0938	[Estrada 1997]

3.5.3.3. Prawdopodobieństwo zastosowania powtórnego zabiegu chirurgicznego, radioterapii lub obustronnej adrenaletomii.

Model 1



Na podstawie danych z rejestru ERCUSYN stwierdzono, że średni czas leczenia metyraponem wynosi 7,5 mies. Dostępne dane nie określają niestety czy przyczyną zakończenia leczenia jest brak skuteczności czy włączenie innej opcji leczenia. 2-miesięczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z powodu wszystkich przyczyn, w tym zgonu, została oszacowana na 0,32 (obliczenia w ZAŁĄCZNIKU 2). Po odjęciu prawdopodobieństwa zgonu założono, że dystrybucja prawdopodobieństwa zakończenia terapii z różnych przyczyn (brak skuteczności, działania niepożądane, wdrożenie innej opcji leczenia) jest równomierna (tab.6).

Tabela 6. Prawdopodobieństwo powtórnej operacji, radioterapii lub obustronnej adrenalectomii u pacjentów, u których uzyskano kontrolę kortyzolemii i u pacjentów, u których nie uzyskano kontroli kortyzolemii

Parametr	2-miesięczne prawdopodobieństwo	Źródło danych
Prawdopodobieństwo powtórnej operacji, radioterapii lub obustronnej adrenalectomii u pacjentów, u których uzyskano kontrolę kortyzolemii.	0,16	ERCUSYN + założenia
Prawdopodobieństwo powtórnej operacji, radioterapii lub obustronnej adrenalectomii u pacjentów, u których nie uzyskano kontroli kortyzolemii.	0,16	ERCUSYN + założenia

3.5.4. Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia w modelu określono jako zdolność farmakoterapii do normalizacji stężenia wolnego kortyzolu w moczu (UFC), czyli utrzymanie pacjentów w stanie kontroli choroby. W modelu założono, że normalizacja kortyzolemii oznacza również ustąpienie objawów klinicznych [Pivonello 2014].

3.5.4.1. Metyrapon

W Analizie klinicznej przedstawiono wyniki systematycznego przeglądu literatury przeprowadzonego w celu oceny skuteczności metyraponu w leczeniu endogennego zespołu Cushinga. Podsumowanie wyników zidentyfikowanych w tym przeglądzie badań, w których brało udział co najmniej 40 pacjentów, przedstawiono w tab.7. W oparciu o te wyniki obliczono całkowitą liczbę pacjentów leczonych (N=388) oraz liczbę pacjentów z eukortyzolemią uzyskaną dzięki stosowaniu metyraponu (N=278) i stwierdzono, że 72% chorych można zaklasyfikować jako odpowiadających na leczenie, z pełną kontrolą kortyzolemii. Wartość ta odpowiada wynikowi uzyskanemu z rejestru ERCUSYN, w którym prawdopodobieństwo pozostania na terapii metyraponem wynosiło 0,68.

Tabela 7. Normalizacja stężenia wolnego kortyzolu w moczu u pacjentów z zespołem Cushinga, leczonych metyraponem.

[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[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 modelu 2. prawdopodobieństwo pozostania na aktywnym leczeniu wynosi 0,75. Wartość tę obliczono po odjęciu od wartości 1 dopełniających prawdopodobieństw zgonu, uzyskania remisji po

[Redacted text block]

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

3.5.4.3. Najlepsza opieka wspomagająca

W analizie ekonomicznej porównującej metyrapon do najlepszej opieki wspomagającej w ramieniu „najlepsza opieka wspomagająca” pacjenci rozpoczynają symulację w modelu od stanu „choroba niekontrolowana za pomocą najlepszej opieki wspomagającej”. W stanie tym u pacjentów występuje hiperkortyzolemia (brak skuteczności leczenia).

Tabela 12. Dawkowanie metyraponu w badaniach klinicznych i w rejestrze ERCUSYN

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.6.2. Monitorowanie leczenia

Zasoby związane z monitorowaniem leczenia nie zostały wyodrębnione w modelu, ale założono, że są one częścią zasobów związanych z chorobą podstawową.

3.6.3. Działania niepożądane

Działania niepożądane aktywnego leczenia nie są ujęte w modelu.

3.6.4. Zasoby związane z chorobą Cushinga

Za pomocą systematycznego przeglądu literatury w bazie MEDLINE i EMBASE, dokonany 11.IV 2015 r. przy użyciu słów kluczowych Cushing AND ('resources'/exp OR cost) zidentyfikowano 338 potencjalnych publikacji [ZAŁĄCZNIK 1] Po zastosowaniu ograniczeń: badania z udziałem ludzi zidentyfikowano 276 publikacji, z których na podstawie analizy tytułów i abstraktów wybrano 18 publikacji potencjalnie użytecznych jako źródło danych do modelu. Badania te oceniały zużycie zasobów i koszty leczenia chorych z zespołem Cushinga w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie oraz w Niemczech. Ostatecznie do badania włączono 3 publikacje jednego badania [Swearingen 2011]. W badaniu tym oceniano zużycie zasobów i koszty związane z leczeniem choroby Cushinga w Stanach Zjednoczonych, uwzględniając farmakoterapię, leczenie szpitalne, leczenie ambulatoryjne oraz pomoc doraźną. Uzyskane wyniki porównano ze zużyciem zasobów i kosztami ponoszonymi w ogólnej populacji, dopowiadającej pod względem wieku i płci populacji badanej, wykazując, że całkowite koszty medyczne w populacji chorych z zespołem Cushinga są 4,2 razy wyższe niż w populacji ogólnej (tab.13).

Tabela 13. Koszty w populacji pacjentów z chorobą Cushinga w porównaniu do populacji ogólnej.

	Populacja z chorobą Cushinga	Populacja ogólna
Całkowite koszty medyczne	4,2	1
Leczenie szpitalne	6,5	1
Leczenie ambulatoryjne	3,7	1
Farmakoterapia	3,0	1

Publikacja [Swearingen 2011] zawierała również dane o kosztach ponoszonych w populacji chorych w stanie remisji po operacji przysadki mózgowej oraz w populacji, w której remisji nie uzyskano, w porównaniu do populacji ogólnej (tab.14). Te oszacowania zostały użyte w modelu do kalkulacji

kosztu w stanie „choroba kontrolowana” (przyjmując, że są one takie jak w remisji) oraz w stanie „choroba niekontrolowana” (przyjmując, że są one takie jak w przypadku braku remisji).

Tabela 14. Koszty choroby Cushing u pacjentów z i bez remisji oraz w populacji ogólnej [Swearingen 2011]

	Populacja z chorobą Cushinga bez remisji	Populacja z chorobą Cushinga w remisji	Populacja ogólna
Całkowite koszty medyczne	7,2	3,9	1
Leczenie szpitalne	8,4	3,6	1
Leczenie ambulatoryjne	8,0	4,3	1
Farmakoterapia	3,4	3,1	1

3.7. Parametry wejściowe modelu – koszty



3.7.1. Bezpośrednie koszty medyczne

3.7.1.1. Koszty związane z chorobą Cushinga

W celu oszacowania kosztów związanych ze stanem zdrowia „choroba kontrolowana” i „choroba niekontrolowana” wykorzystano dane o zasobach zużytych w stanie remisji choroby oraz bez remisji, opisane w rozdziale 3.6.4. , oraz publikowane dane na temat średniego rocznego kosztu leczenia w Polsce w populacji ogólnej, który według danych NFZ w 2012 r. wynosił 1585,04 zł [NFZ 2014: <https://zip.nfz.gov.pl/ap-portal/user/menu/open@info?view=4>] (z powodu braku danych na temat

specyficznych dla płci i wieku kosztów leczenia , do obliczeń użyto średniego kosztu leczenia). W modelu uwzględniano tylko koszty specyficzne dla choroby Cushinga, uzyskane po odjęciu zasobów zużytych w ogólnej populacji (tab.15).

Tabela 15. Roczne bezpośrednie koszty stanu „choroba kontrolowana” i „choroba niekontrolowana” użyte w obu modelach

3.7.1.2. Koszty powtórnej operacji/obustronnej adrenalektomii/radioterapii w modelu 1

Tabela 16. Koszt operacji przysadki, obustronnej adrenalektomii i radioterapii

Procedura	Koszt*	Źródło danych
Zabiegi dotyczące nadnerczy	6760 zł	ZARZĄDZENIE Nr 81/2014/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji

		umów w rodzaju: leczenie szpitalne
Choroby przysadki	2132 zł	ZARZĄDZENIE Nr 81/2014/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
Radioterapia	9500 zł	Raport „Finansowanie świadczeń z zakresu radioterapii w latach 2011-2013” [Gryglewicz 2014]

*cena punktu rozliczeniowego: 52 zł (wg cennika jednostek rozliczeniowych na rok 2015)

3.7.1.3. Koszty nabycia leku

Na podstawie danych dotyczących ceny zbytu netto za opakowanie produktu Metopirone®, otrzymanych od Zamawiającego, oraz w oparciu o *Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [Ustawa Refundacyjna, 2011] wyznaczono urzędową cenę hurtową brutto. W związku z tym, że koszt metyraponu refundowanego w ramach programu lekowego wynosiłby dla świadczeniodawcy 0 zł, wartości z perspektywy płatnika (publicznego i świadczeniobiorcy) oraz z perspektywy płatnika publicznego są takie same. [REDACTED]

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

3.8. Parametry wejściowe modelu – użyteczność

3.8.1. Użyteczność stanów zdrowia w chorobie Cushinga

Za pomocą systematycznego przeglądu literatury przeprowadzonego w bazach MEDLINE i EMBASE 13.IV 2015 r. przy użyciu słów kluczowych „Cushing AND quality AND ('life'/exp OR life)” zidentyfikowano 393 potencjalnych publikacji [ZAŁĄCZNIK 1]. Po zastosowaniu ograniczeń: badania z udziałem ludzi i przeprowadzone przy użyciu kwestionariusza SF-36 lub EQ-5D zidentyfikowano 23 badania, z których jako potencjalnie użyteczne zakwalifikowano 2 badania [Badia 2013, Roset 2013]. Badania te opisują model służący do obliczenia użyteczności za pomocą EQ-5D lub SF-6D przy wykorzystaniu punktacji zależnej od zdrowia jakości życia zmierzonej za pomocą CushingQoL. Dla całej populacji pacjentów średnia użyteczność, w zależności od użytego narzędzia, wynosiła 0,55 (EQ-5D) i 0,71 (SF-6D). Ponieważ w modelu występują stany zdrowia: „choroba kontrolowana”, „choroba niekontrolowana”, wartość średnia użyteczności dla całej populacji nie może być wykorzystana.

Ponownie przeprowadzono wyszukiwanie, stosując ograniczenie: badania kontrolowane identyfikując 58 publikacji, z których do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 17. Ostatecznie w modelu wykorzystano wyniki pochodzące z badania [Lindsay 2005], które zawiera dane na temat średniej punktacji w 8 domenach kwestionariusza SF-36 w populacji pacjentów z chorobą Cushinga przed i po operacji. Wartości użyteczności dla stanów „choroba kontrolowana” i „choroba niekontrolowana” obliczono, używając algorytmu do przeliczania danych uzyskanych za pomocą kwestionariusza SF-36 na punktację użyteczności SF-6D [Ara 2009, model 2]. W obu modelach założono, że użyteczność przed operacją odpowiada użyteczności „choroba niekontrolowana”, a użyteczność po operacji odpowiada użyteczności stanu „choroba kontrolowana” (tab.18). Założono, że użyteczność stanu „choroba kontrolowana po „ostatecznym leczeniu” jest średnią użyteczności stanów „choroba kontrolowana przez leczenie” i „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą”, podobnie jak to uczyniono w przypadku kosztów (rozdział 3.7.1.1) (tab.18).

Tabela 18. Użyteczności stanów zdrowia zastosowane w modelu

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło danych
choroba kontrolowana przez leczenie	0,619	[Lindsay 2006], [Ara 2009]
choroba niekontrolowana przez najlepszą	0,543	

opiekę wspomagającą		
choroba kontrolowana po „ostatecznym leczeniu”	0,581	[Lindsay 2006], [Ara 2009] + założenie

3.9. Współczynnik dyskontowania

W analizie podstawowej zastosowano 5% współczynnik dyskontowania dla kosztów i 3,5% współczynnik dyskontowania dla wyników zdrowotnych. W analizach wrażliwości zastosowano współczynnik dyskontowania 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych ; 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

3.10. Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w celu zidentyfikowania parametrów, które mają największy wpływ na wynik końcowy analizy. Testowano następujące parametry: koszty związane z chorobą Cushinga, użyteczność stanów zdrowia, parametry przebiegu choroby (wskaźnik śmiertelności, wskaźnik re-operacji/adrenalectomii/radioterapii), skuteczność terapii (prawdopodobieństwo uzyskania kontroli kortyzolemii), prawdopodobieństwo zakończenia terapii. Ponadto w analizie wrażliwości testowano różny horyzont czasowy w obu modelach. Zmienność wartości w zakresie +/- 25% wartości podstawowej zastosowano do wszystkich parametrów kosztowych z wyjątkiem kosztów zabiegu ostatecznego (w tym przypadku zastosowano wartość minimalną i maksymalną z zakresu kosztów dla tych procedur. Dla prawdopodobieństw przejść zastosowano przedział +100/- 50%, dla wskaźników śmiertelności – wartości minimalną i maksymalną z zakresu 95% przedziału ufności.

3.11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzoną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzone również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu były

analiza wrażliwości. Przyjęcie przez kluczowe parametry modelu wartości minimalnych i maksymalnych w obrębie zdefiniowanego zakresu zmienności za każdym razem powodowało oczekiwany kierunek zmiany wartości współczynnika ICUR.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników odniesiono się w dyskusji.

4. Wyniki

Wyniki analizy podstawowej i analiz wrażliwości są przedstawione poniżej dla obu modeli. Wszystkie wyniki oszacowane zostały w przeliczeniu na 1 pacjenta.

4.1. Analiza ekonomiczna: metyrapon vs najlepsza opieka wspomagająca w chorobie Cushinga (model 1).

4.1.1. Analiza użyteczności kosztów

Tabela 19. Wyniki analizy użyteczności kosztów: metyrapon vs najlepsza opieka wspomagająca w chorobie Cushinga; perspektywa płatnika (płatnik publiczny + pacjent) (model 1)

[Redacted text block]

Tabela 21. Jednokierunkowe analizy wrażliwości (model 1): metyrapon vs najlepsza opieka wspomagająca w chorobie Cushinga; perspektywa płatnika (płatnik publiczny+pacjent)

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

<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 23. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości: metyrapon vs najlepsza opieka wspomagająca w chorobie Cushinga; wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie” – 0,744, wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” – 0,4; perspektywa płatnika (płatnik publiczny + pacjent)

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

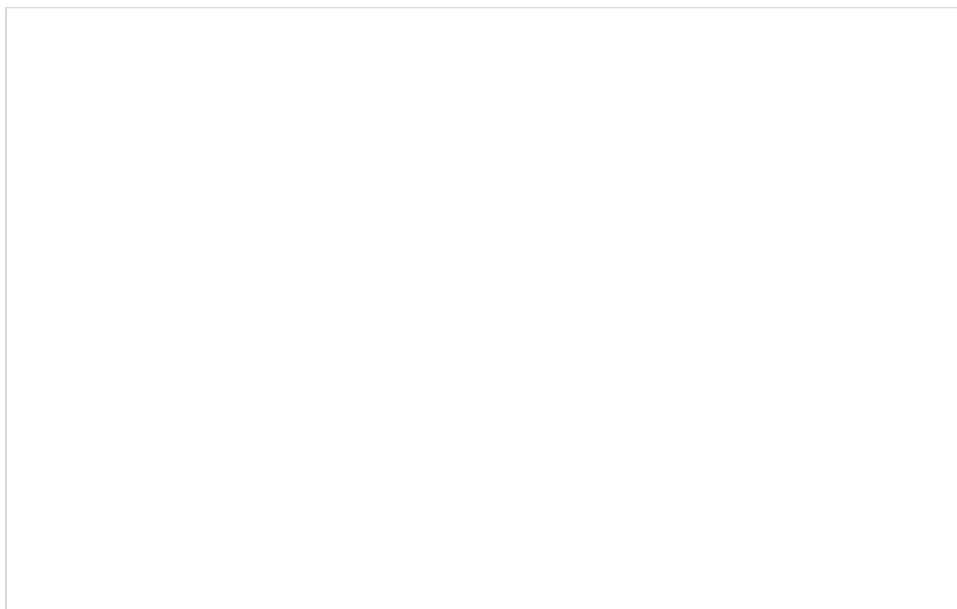
4.1.4. Analiza progowa.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika

refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012 analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana Ustawą o refundacji). Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto). Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010—2012 [Obwieszczenie Prezesa GUS 2014] PKB per capita wynosi obecnie w Polsce 39 859 zł, wysokość progu opłacalności wynosi więc w Polsce obecnie **119 577 zł**.

Wykonano analizę progową, która wykazała, że w perspektywie płatnika dla ceny zbytu netto za opakowanie leku Metopirone® niższej niż 244 zł ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności. Zmianę poziomu współczynnika ICUR w zależności od ceny zbytu netto leku Metopirone® przedstawiono również na poniższym wykresie (ryc. 3).

Rycina 3. Analiza progowa dla metyraponu vs najlepsza opieka wspomagająca w chorobie Cushinga.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

--	--	--	--	--	--	--

4.3. Analiza ekonomiczna: metyrapon vs najlepsza opieka wspomagająca w zespole ektopowego wydzielania ACTH (model 1)

4.3.1. Analiza użyteczności kosztów

Tabela 28. Wyniki analizy użyteczności kosztów: metyrapon vs najlepsza opieka wspomagająca w zespole ektopowego wydzielania ACTH; perspektywa płatnika (płatnik publiczny + pacjent) (model 1)

4.3.2. Analiza kosztów i konsekwencji

W tabeli 29 przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem metyraponu i najlepszej opieki wspomagającej. Największą korzyść zdrowotną w

4.3.3. Analiza wrażliwości

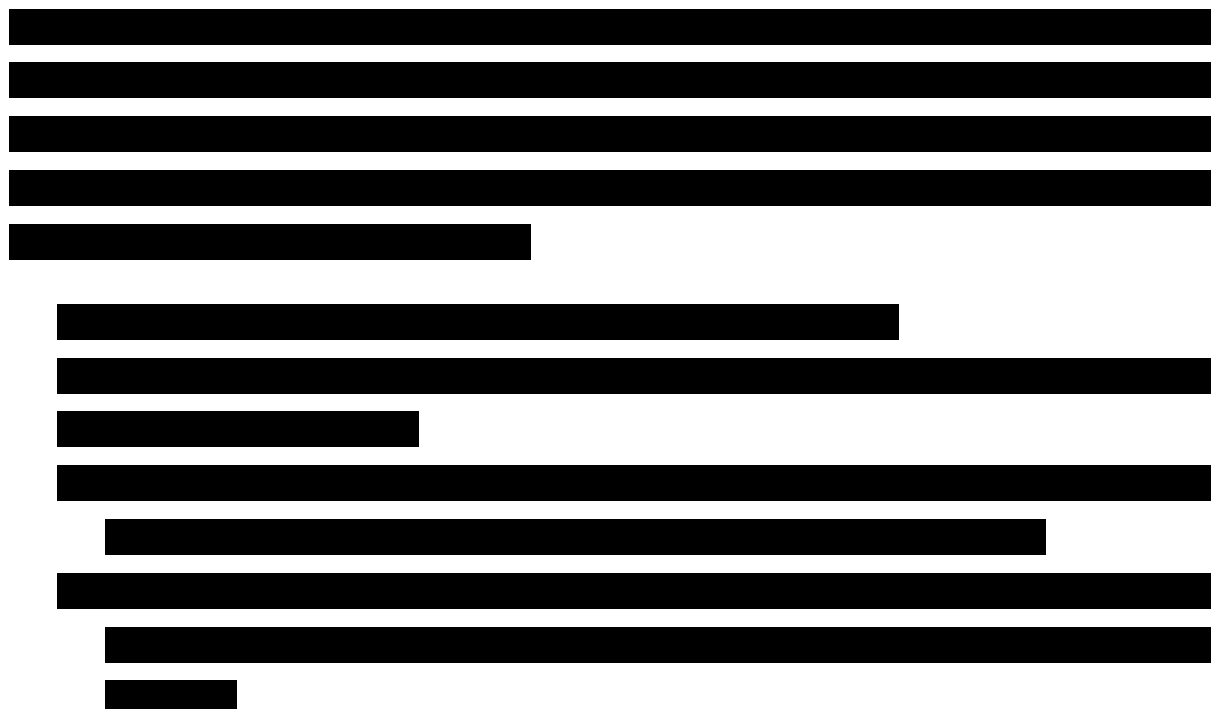
4.3.3.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: wpływ na inkrementalny koszt, inkrementalny wynik i inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów.

Wpływ zmiany wartości podstawowej poszczególnych parametrów modelu na inkrementalny koszt, inkrementalny wynik oraz inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) przedstawiono w tabeli 30.

We wszystkich analizowanych przypadkach koszt w ramieniu metyraponu był wyższy niż w ramieniu najlepszej opieki wspomagającej. Wynik zdrowotny w ramieniu metyraponu był lepszy niż w ramieniu najlepszej opieki wspomagającej we wszystkich przypadkach, z wyjątkiem dwóch:

1. gdy użyteczność stanu zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie” wynosiła 0,46,
2. gdy użyteczność stanu zdrowia „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” wynosiła 0,68.

W tych dwóch przypadkach metyrapon był zdominowany przez najlepszą opiekę wspomagającą (wyższy koszt i gorszy wynik w porównaniu do najlepszej opieki wspomagającej). Oba te przypadki są jednak mało prawdopodobne, ponieważ w obu wartości użyteczności stanu zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie” (0,46) jest niższa niż wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą”.

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but no data is visible.

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

[REDACTED]						
[REDACTED]						

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4.5.2. Analiza kosztów i konsekwencji

[REDACTED]

4.5.3. Analiza wrażliwości

4.5.3.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: wpływ na inkrementalny koszt, inkrementalny wynik i inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów.

Wpływ zmiany wartości podstawowej poszczególnych parametrów modelu na inkrementalny koszt, inkrementalny wynik oraz inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) przedstawiono w tabeli 35. We wszystkich analizowanych przypadkach koszt w ramieniu metyraponu był wyższy niż w ramieniu najlepsza opieka wspomagająca. Wynik zdrowotny w ramieniu metyraponu był lepszy niż w ramieniu najlepsza opieka wspomagająca we wszystkich przypadkach, z wyjątkiem dwóch:

1. gdy użyteczność stanu zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie” wynosiła 0,46,
2. gdy użyteczność stanu zdrowia „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” wynosiła 0,68.

W tych dwóch przypadkach metyrapon był zdominowany przez najlepszą opiekę wspomagającą (wyższy koszt i gorszy wynik w porównaniu do najlepszej opieki wspomagającej). Oba te przypadki są jednak mało prawdopodobne, bowiem w 1. scenariuszu wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie” (0,46) jest niższa niż wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” (0,543), a w 2. scenariuszu wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” (0,68) jest wyższa niż wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie” (0,619).

W pozostałych analizowanych przypadkach stosowanie metyraponu generowało wprawdzie wyższe koszty, ale jednocześnie uzyskiwany wynik zdrowotny był lepszy.

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

4.5.3.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: wpływ na oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych .

Zgodnie z art. 5 ust 9 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [Rozporządzenie MZ 2012] analiza wrażliwości zawiera także oszacowanie kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z porównywanych technologii. Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla tych samych parametrów, które wykorzystano w analizie wrażliwości dla wyników analizy użyteczności kosztów. Przyjęto te same zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli 36. Zarówno w ramieniu metyraponu, jak i najlepszej opieki wspomagającej, największy wpływ wartość kosztów i wyników miała zmiana horyzontu czasowego, prawdopodobieństwa remisji po radioterapii (pacjenci kontrolowani i niekontrolowani) po pierwszych 2 miesiącach, prawdopodobieństwa przejścia ze stanu „choroba kontrolowana przez leczenie [REDAKTOWANE] do stanu „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” po pierwszych 2 miesiącach. Zmiana kosztów metyraponu wywierała znaczący wpływ na koszty w ramieniu metyraponu, a zmiana użyteczności wszystkich stanów – na wynik zdrowotny w obu ramionach.

We wszystkich analizowanych przypadkach koszt w ramieniu metyraponu był wyższy niż w ramieniu najlepszej opieki wspomagającej. Wynik zdrowotny w ramieniu metyraponu był lepszy niż w ramieniu najlepszej opieki wspomagającej we wszystkich przypadkach, z wyjątkiem dwóch:

1. gdy użyteczność stanu zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie” wynosiła 0,46,
2. gdy użyteczność stanu zdrowia „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” wynosiła 0,68.

Oba te przypadki są jednak mało prawdopodobne, bowiem w 1. scenariuszu wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie” (0,46) jest niższa niż wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” (0,543), a w 2. scenariuszu wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” (0,68) jest wyższa niż wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie” (0,619).

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

4.5.3.3. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.4. Analiza progowa.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana Ustawą o refundacji). Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w

rozumieniu Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto). Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010—2012 [Obwieszczenie Prezesa GUS 2014] PKB per capita wynosi obecnie w Polsce **39859 zł**, wysokość progu opłacalności wynosi więc w Polsce obecnie **119 577 PLN**.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

a)

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

b)

4.6.2. Analiza kosztów i konsekwencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

a)

b)

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

4.6.3. Analiza wrażliwości

4.6.3.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: wpływ na inkrementalny koszt, inkrementalny wynik i inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów.

Wpływ zmiany wartości podstawowej poszczególnych parametrów modelu na inkrementalny koszt, inkrementalny wynik oraz inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) przedstawiono w tabeli 40.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Metopirone® (Metyrapon) w leczeniu zespołu Cushinga – analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[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]

[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]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



6. Dyskusja

6.1. Podsumowanie wyników

[Redacted text block containing the summary of results for section 6.1]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Największy wpływ na wartość ICUR miały następujące parametry:

1. użyteczność stanu zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie”,
2. użyteczność stanu zdrowia „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą”,
3. koszt nabycia metyraponu,
4. prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „choroba kontrolowana przez leczenie” do stanu „choroba kontrolowana przez ostateczne leczenie” po pierwszych 2 miesiącach,
5. prawdopodobieństwo przejścia ze stanu „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” do stanu „choroba kontrolowana przez ostateczne leczenie” po pierwszych 2 miesiącach.

W dwóch jednokierunkowych analizach wrażliwości metyrapon był zdominowany przez najlepszą opiekę wspomagającą (wyższy koszt i gorszy wynik w porównaniu do najlepszej opieki wspomagającej), ale oba te przypadki są mało prawdopodobne, ponieważ w obu wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie” jest niższa niż wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą”.

Wyższy ICUR dla metyraponu stosowanego w populacji pacjentów z zespołem ektopowego wydzielania ACTH porównaniu do ICUR wyznaczonego w populacji pacjentów z chorobą Cushinga był przede wszystkim wynikiem stosowania wyższej dawki metyraponu (4000 mg/d vs 1600 mg/d). Należy jednak podkreślić, że dostępność danych na temat dawkowania metyraponu w zespole ektopowego wydzielania ACTH jest bardzo ograniczona i średnia dobowo dawka wynosząca 4000 mg może być zawyżona dla tej populacji chorych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Największy wpływ na wartość ICUR miały następujące parametry:

1. użyteczność stanu zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie”
2. użyteczność stanu zdrowia „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą”
3. koszt nabycia metyraponu

W dwóch jednokierunkowych analizach wrażliwości metyrapon był zdominowany przez najlepszą opiekę wspomagającą (wyższy koszt i gorszy wynik w porównaniu do najlepszej opieki wspomagającej), ale przypadki te są mało prawdopodobne, bowiem w obu wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie” była niższa niż wartość użyteczności stanu zdrowia „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą” .

[REDACTED]

6.2. Ograniczenia analizy

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej należy interpretować, pamiętając o ograniczeniach wynikających z zastosowanej metody.

Oba modele opierają się na danych z literatury, rejestru ERCUSYN oraz założeniach. Ponieważ dostępnych danych jest niewiele (zespół Cushinga jest chorobą rzadko występującą) i brak jest dowodów w wielu istotnych obszarach i uzyskane wyniki obarczone są niepewnością. Model z założenia jest tak prosty, jak to tylko możliwe: składa się z kilku jednoznacznie zdefiniowanych stanów zdrowia, a horyzont czasowy analizy jest ograniczony do 3 lat w analizie podstawowej i 5-10 lat w analizach wrażliwości, aby uniknąć niepotrzebnych błędów, wynikających z użycia oszacowań, które z powodu braku danych dotyczących dłuższego horyzontu czasowego nie są oparte na żadnych wiarygodnych podstawach.

W modelu 1 stan zdrowia „choroba kontrolowana przez ostateczne leczenie” jest bliski stanu absorbującego, ponieważ pacjenci, którzy przechodzą do tego stanu pozostają w nim aż do zgonu. W rzeczywistości u chorych, u których przeprowadzono ponowną operację przysadki może nastąpić remisja albo nawrót choroby (po krótszym lub dłuższym czasie). W celu uwzględnienia w modelu heterogenicznej populacji przebywającej w tym stanie założono, że wskaźnik śmiertelności i wynik wyrażony w QALY będzie średnią wskaźnika śmiertelności i użyteczności dla stanów zdrowia „choroba kontrolowana przez leczenie” oraz „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą”. W modelu 1 nie uwzględniono również tego, że pacjenci po obustronnej adrenalectomii doświadczają negatywnych skutków zabiegu, co wpływa zarówno na koszty, jak i wyniki zdrowotne. W modelu 1 nie rozróżnia się pacjentów przechodzących do stanu „choroba kontrolowana przez ostateczne leczenie” ze stanu „choroba kontrolowana przez leczenie” oraz ze stanu „choroba niekontrolowana przez najlepszą opiekę wspomagającą”, co jest założeniem konserwatywnym. Retrospektywna ocena danych pacjentów poddanych operacji przysadki wykazała bowiem, że dzięki odpowiedniej przedoperacyjnej supresji wydzielania kortyzolu za pomocą farmakoterapii uzyskuje się zwiększenie wskaźnika długoterminowej remisji [van den Bosch 2014]. Zatem uwzględnienie różnic w długoterminowym wskaźniku remisji mogłoby poprawić wynik i zmniejszyć koszty w ramieniu metyraponu.

W modelu 2 koszty i wyniki były oceniane tylko do czasu przejścia do stanu remisji, będącej skutkiem radioterapii, którą zastosowano u wszystkich pacjentów przed wejściem do modelu. Pacjenci, którzy przeszli do stanu „choroba kontrolowana po ostatecznym leczeniu” nie podlegają już dalszej ocenie.

Takie podejście zostało wybrane na podstawie tego, że pacjenci będący w stanie remisji po radioterapii będą otrzymywać w przyszłości takie samo leczenie a farmakoterapia stosowana w celu normalizacji kortyzolemii w okresie oczekiwania na efekt radioterapii nie będzie miała później wpływu na chorobę.

W obu modelach termin „choroba kontrolowana” odnosi się do pacjentów, u których uzyskano normalizację stężenia kortyzolu. Pacjenci, u których nastąpiła tylko częściowa kontrola (obniżenie stężenia kortyzolu, ale nie jego normalizacja), należą do grupy „choroba niekontrolowana”. Jest to ograniczenie w obu modelach, ponieważ pewne objawy zespołu Cushinga mogą być kontrolowane lub ustępują, nawet jeśli stężenie wolnego kortyzolu w moczu jest podwyższone [Estrada 1997].

Metyrapon jest wskazany we wszystkich postaciach zespołu Cushinga. Ocenę ekonomiczną przeprowadzono w populacji chorych z chorobą Cushinga i zespołem ektopowego wydzielania ACTH, uzyskując różne wartości ICUR. Ponieważ pacjenci z chorobą Cushinga stanowią najliczniejszą subpopulację wśród chorych z zespołem Cushinga (66%), wydaje się, że wyniki odnoszące się do tej grupy chorych należy uznać za reprezentatywne dla całej populacji.

Z powodu braku swoistych dla polskich pacjentów danych o użyteczności, w modelu wykorzystano jedyne publikowane wyniki badań międzynarodowych, a w analizie wrażliwości uwzględniono możliwie szeroki zakres wartości (+/-25% wartości podstawowej). W celu zminimalizowania ograniczeń wynikających z korzystania z takich źródeł danych, wynik zdrowotny przedstawiano zarówno w QALY, jak i w latach życia.

Ocena kosztów w Polsce jest szczególnie trudna z powodu braku odpowiednich baz danych o zużytych zasobach. W przypadku stanów zdrowia choroba kontrolowana i niekontrolowana wykorzystano polskie dane o średnich kosztach medycznych ponoszonych w populacji ogólnej oraz wskaźnik informujący ile razy koszty medyczne w populacji chorych z zespołem Cushinga przewyższają koszty medyczne ponoszone w populacji ogólnej, pochodzący z badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych. Ponieważ szeroki zakres zmienności wartości kosztów (+25%/-25%), brany pod uwagę w analizie wrażliwości okazał się bez wpływu na wniosek końcowy, można uznać, że ten element nie jest czynnikiem ograniczającym interpretację wyników analizy ekonomicznej.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 [Rozporządzenie MZ 2012] dotyczącego minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika, nie uwzględniając kosztów pośrednich. Biorąc pod uwagę to, że metyrapon w porównaniu do najlepszej opieki wspomagającej zwiększa prawdopodobieństwo

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

*1 SEK= 0,42 zł

6.4. Wnioski

Zastosowanie metyraponu w porównaniu do najlepszej opieki wspomagającej generowało lepsze wyniki zdrowotne oraz wyższe koszty. Wyznaczony inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania obu interwencji wyniósł dla całej populacji chorych z zespołem Cushinga

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block consisting of 10 horizontal black bars]

ZAŁĄCZNIK 1

1.1. Strategie wyszukiwania zastosowane w celu identyfikacji źródeł danych dla oszacowania parametrów wejściowych w modelach analizy ekonomicznej

1.1.1. Parametr: śmiertelność w chorobie Cushinga:

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań: śmiertelność w chorobie Cushinga.

■		
■		
■		
■		
■		

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z zespołem Cushinga
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny śmiertelności chorych z powodu zespołu Cushinga

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu

■

[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]

1.1.2. Parametr: wskaźnik remisji po radioterapii

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań: wskaźnik remisji po radioterapii.

█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z zespołem Cushinga, poddani radioterapii
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny wskaźnika remisji po radioterapii

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu

█

█

█

█

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 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]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.1.4. Parametr: zużycie zasobów w zespole Cushinga

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań: zużycie zasobów w zespole Cushinga.

■	■	■
■	■	■
■	■	■

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z zespołem Cushinga
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny zużycia zasobów w związku z leczeniem z powodu zespołu Cushinga, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu

■

■

■

■

■

■

■

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.1.5. Parametr: użyteczność stanów zdrowia w chorobie Cushinga

Tabela 48.Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań: użyteczność stanów zdrowia w chorobie Cushinga

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z zespołem Cushinga

- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych z zespołem Cushinga:
 - z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu
 - za pomocą narzędzi umożliwiających obliczenie punktacji użyteczności

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu

Wyszukiwanie #3:

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

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

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

Wyszukiwanie #4:

[Redacted text block containing blacked-out content]

[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]

The table contains 10 rows of redacted text. Each row consists of a main line and one or two indented lines below it, all obscured by black bars.

1.2. Strategie wyszukiwania zastosowane w celu identyfikacji innych analiz ekonomicznych metyraponu wykonanych w Polsce lub w innych krajach

Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań: analizy ekonomiczne metyraponu

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Table 50. Strategia wyszukiwania w innych bazach danych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań: analizy ekonomiczne metyraponu

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

Spis Tabel

[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 42. Wyniki analizy ekonomicznej metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga przeprowadzonej w warunkach szwedzkich.107

Spis Rycin

Rycina 1. Schemat modelu 1.	17
Rycina 2. Schemat modelu 2.	18
Rycina 3. Analiza progowa dla metyraponu vs najlepsza opieka wspomagająca w chorobie Cushinga.	51
Rycina 4. Analiza progowa dla metyraponu vs najlepsza opieka wspomagająca u chorych oczekujących na efekt radioterapii.	87

Piśmiennictwo

AOTM 2010

Wytycznymi Agencji Oceny technologii Medycznych, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Ara 2009

Ara R, Brazier J. Predicting the Short Form-6D preference-based index using the eight mean Short Form-36 health dimension scores: estimating preference-based health-related utilities when patient level data are not available. *Value Health*, 2009. 12 (2): 346-53.

Badia 2013

Badia X. Roset M. Valassi E. Franz H. Forsythe A. Webb S.M. Mapping CushingQOL scores to EQ-5D utility values using data from the European Registry on Cushing's syndrome (ERCUSYN). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2013; 22(10): 2941-2950.

Boscaro 2010

Boscaro M, Arnaldi G Pasireotide for the treatment of Cushing's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010 Jul;19(7):889-98.

Boscaro 2014

Boscaro M. Bertherat J. Findling J. Fleseriu M. Atkinson A.B. Petersenn S. Schopohl J. Snyder P. Hughes G. Trovato A. Hu K. Maldonado M. Biller B.M.K. Extended treatment of Cushing's disease with pasireotide: Results from a 2-year, Phase II study. *Pituitary* (2014) 17:4 (320-326).

Clayton 2011

Clayton RN, Raskauskienė D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.2011, 96(3): 632-642.

Colao 2012

Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med. 2012 Mar 8;366(10):914-24. Erratum in: N Engl J Med. 2012 Aug 23; 367(8): 780.

Daniel 2014

Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, et al. Effectiveness of metyrapone In 195 patients with Cushing's syndrome. Endocrine Abstracts 2014 34 OC6.5 | DOI:10.1530/endoabs.34.OC6.5. <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0034/ea0034oc6.5.htm>

EMA 2012

European Medicines Agency, Orphan designation
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce&jsenabled=true

ERCUSYN 2014

Report prepared for HRA on data of ERCUSYN (datalock october 2013). Prepared by Holger Franz, Elena Valassi, Alicia Santos and Susan Webb 12 December 2014

Estrada 1997

Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallon R, Millan I, Diez S, Lucas T, Barcelo B. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *New England Journal of Medicine* 1997, 336(3):172-177.

Gadelha 2014

Gadelha MR, Neto LV. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. *Clin Endocrinol* 2014, 80: 1-12.

Graversen 2012

Graversen, D., et al., Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*, 2012. 23(3): p. 278-82.

Gryglewicz 2013

Gryglewicz J, Gałazka-Sobotka M, Gierczynski J, Zawadzki R, Drapała A. Raport „Finansowanie świadczeń z zakresu radioterapii w latach 2011-2013” <http://www.pto.med.pl>

GUS 2012. Trwanie życia w 2012 r. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/LUD_trwanie_zycia_2012.pdf

GUS 2014

GUS 2014 Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30.VI 2014. www.stat.gov.pl

Lindholm 2001

Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study *J Clin Endocrinol Metab*. 2001. 86(1): 117-123

Lindsay 2005

Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK Cushing's syndrome during pregnancy: Personal experience and review of the literature *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3077-3083

MacKenzie-Feder 2013

MacKenzie-Feder J.M. Bourdeau I. Vallette S. Beauregard H. Ste-Marie L.-G. Lacroix A. Pasireotide monotherapy in Cushing's disease: A single-centre experience with 5-year extension of phase III trial. *Endocrine Reviews* 2013; 34:3 SUPPL. 1.

MacKenzie Feder 2014

MacKenzie Feder J. Bourdeau I. Vallette S. Beauregard H. Ste-Marie L.-G. Lacroix A. Pasireotide monotherapy in Cushing's disease: a single-centre experience with 5-year extension of phase III Trial. *Pituitary* 2014; 17(6): 519

Metopirone

Metopirone 250 mg Summary Product Characteristics . http://www.hra-pharma.com/index.php/en/our_products/endocrinology/cushing_syndrom/metopirone#download

Ntali 2013

Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, Komninos J, Vassiliadi D, Tzanela M, Tsagarakis S, Grossman AB, Wass JA, Karavitaki N. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 8;169(5):715-23. doi: 10.1530/EJE-13-0569

Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012. Opublikowano w: M.P.2014.1043 <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html>

Orphanet 2012

Orphanet. Prévalence des maladies rares. November 2012

Orphanet 2013

Orphanet Report Series. *Prevalence of rare diseases: Bibliographic data*. Orphanet Report Series 2013 [cited 2014 April 27]; Available from: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf

Pivonello 2009

Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, Hofland LJ, Lamberts SW, Colao A. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 223-230.

Pivonello 2014

Pivonello R, Petersenn S, Newell-Price J, Findling J.W, Gu F, Maldonado M, Trovato A, Hughes G, Salgado L.R, Lacroix A, Schopohl J, Biller B.M.K. Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: Results from a Phase III study. *Clinical Endocrinology* (2014) 81:3 (408-417).

Rekomendacja nr 99/2013z dnia 5 sierpnia 2013r. Prezesa AOTM

Rekomendacja nr 99/2013z dnia 5 sierpnia 2013r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Signifor (pasyreotyd) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych z chorobą Cushinga, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (ICD-10 E 24.0)
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/148/REK/RP_99_2013_signifor.pdf

Ritzel 2013

Ritzel, K., et al., Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(10): p. 3939-48.

Roset 2013

Roset M. Badia X. Forsythe A. Webb S.M. Mapping CushingQoL scores onto SF-6D utility values in patients with Cushing's syndrome Patient 2013; 6(2):103-111.

Rozporządzenia MZ 2012

Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Sharma 2013

Sharma ST, Nieman LK. Efficacy and Safety of Metyrapone in ACTH-dependent Cushing's Syndrome 2013 (Abstract)

Signifor ChPL 2012

Charakterystyka Produktu Leczniczego Signifor. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120424117969/anx_117969_pl.pdf

Ustawa Refundacyjna 2011

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

Valassi 2011

Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM; ERCUSYN Study Group. The European Registry on Cushing's Syndrome: 2-year Experience. Baseline Demographic and Clinical Characteristics. Eur J Endocrinol. 2011 Sep; 165(3): 383-92.

Valassi 2014

Valassi E, et al., Diagnostic and therapeutic outcome in ERCUSYN: Preliminary report in over 1000 patients. Endocrine abstracts 2014, 25. ISSN 1479-6948; 16 ECE 3-7 maja 2014, Wrocław. <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0035/ECE2014AbstractBook.pdf>

Verhelst 1991

Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, Perry L, Rees LH, Grossman AB, Wass JA, Besser GM. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1991 Aug; 35(2): 169-78

ZARZĄDZENIE Nr 81/2014/DSOZ

ZARZĄDZENIE Nr 81/2014/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne

Zgliczyński 2008

Zgliczyński W. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Cushinga. Postępy Nauk Medycznych 2008, 2: 69-74.