





Analiza ekonomiczna:

**Analiza ekonomiczna
stosowania produktu leczniczego
Omnitrope[®] (somatropina)
u dzieci urodzonych jako zbyt małe
w porównaniu do czasu trwania ciąży
(SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9)**

**Wersja z naniesionymi uwagami w sprawie wymagań minimalnych;
data zakończenia 20.08.2014.**



Kraków 2014



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy Sandoz Polska Sp. z o.o.

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....	6
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	7
3. STRESZCZENIE	9
4. ANALIZA EKONOMICZNA	11
4.1. Metodyka.....	11
4.1.1. Cel analizy	11
4.1.2. Problem zdrowotny.....	11
4.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	13
4.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej	16
4.1.5. Perspektywa	16
4.1.6. Horyzont czasowy.....	16
4.1.7. Dyskontowanie	17
4.1.8. Technika analityczna	17
4.2. Model decyzyjny	18
4.2.1. Opis modelu.....	18
4.2.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej.....	21
4.2.3. Koszty somatropiny (produkt leczniczy Omnitrope®).....	24
4.2.4. Koszty kwalifikacji do programu lekowego	27
4.2.5. Koszty monitorowania w ramach programu lekowego.....	27
4.2.6. Koszty monitorowania pacjentów nie leczonych somatropiną	28
4.2.7. Prawdopodobieństwa zgonu	28
4.2.8. <i>Compliance</i> (dostosowanie się pacjenta do zaleceń dotyczących dawkowania)	29
4.2.9. Użyteczności.....	29
4.3. Metodyka analizy progowej	30
4.3.1. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.....	30
4.3.2. Metodyka wyznaczania progowej ceny zbytu netto	31
4.4. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	31
4.5. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych	37
4.6. Wyniki analizy koszty-użyteczność.....	38
4.6.1. Analiza podstawowa	38
4.6.2. Analiza wrażliwości	39
5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	51
6. Dyskusja	53
7. ZAŁĄCZNIKI	55
7.1. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane GUS)	55
7.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych i użyteczności.....	57



7.3. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	66
7.4. Analiza kosztów: badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego	70
7.5. Waga w zależności od płci oraz wieku	81
8. SPIS TABEL	82
9. SPIS WYKRESÓW	84
10. SPIS RYSUNKÓW.....	85
11. PIŚMIENNICTWO	86

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
██████████	Ekspert ds. ekonomicznych	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej✓ Opis problemu zdrowotnego✓ Modelowanie✓ Analiza kosztów✓ Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności✓ Przeprowadzenie obliczeń✓ Redakcja dokumentu
██████████	Starszy specjalista ds. klinicznych	<ul style="list-style-type: none">✓ Opis problemu zdrowotnego✓ Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności
██████████	Ekspert	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	Ekspert	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: marzec 2014 r.

**Wersja z naniesionymi uwagami w sprawie wymagań minimalnych;
data zakończenia 20.08.2014.**

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. 12 263 60 38
email: kontakt@inar.pl

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>The Anatomical Therapeutic Chemical</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
cm	centymetr
CUA	analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
d	dzień
DDD	zdefiniowana dzienna dawka (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków i Żywności (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
fiol.	fiolka
GHD	niedobór hormonu wzrostu (ang. <i>growth hormone deficiency</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HSDS	wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu (ang. <i>Height Standard Deviation Score</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HV	tempo wzrostu (ang. <i>Height Velocity</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IGF-1	Insulinooporny czynnik wzrostu (ang. <i>insulin-like growth factor 1</i>)
IU	jednostki międzynarodowe
IUGR	wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (ang. <i>intrauterine of fetal growth restriction</i>)
kg	kilogram
m ²	metr kwadratowy, jednostka powierzchni
mg	miligram
mg/kg/d	miligram na kilogram na dobę (dotyczy dawkowania)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PICO	populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparatory (ang. <i>comparators</i>), wyniki efektów zdrowotnych (ang. <i>outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt	punkt - jednostka rozliczeniowa w ramach kontraktu z Narodowym Funduszem Zdrowia
PNN	przewlekła niewydolność nerek

PWS	Zespół Pradera-Willego (ang. <i>Prader-Willi syndrome</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Year</i>)
r.	rok
r. ż.	rok życia
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
rhGH	ludzki rekombinowany hormon wzrostu (ang. <i>recombined human growth hormone</i>)
rozp.	rozpuszczalnik
■	■
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SDS	wartość odchylenia standardowego (ang. <i>Standard Deviation Score</i>)
SGA	dzieci urodzone jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (ang. <i>Small for Gestational Age</i>)
SHTAC	Southampton Health Technology Assessments Centre
tys.	tysiące/tysięcy
ust.	ustęp, jednostka redakcyjna aktów prawnych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
wkł.	wkład
WTP	próg opłacalności (ang. <i>Willingness To Pay</i>)
ZT	Zespół Turnera

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9).

Leczenie somatropiną (produkt leczniczy Omnitrope®) proponowane jest w ramach programu

lekowego Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD: 10 R 62.9).

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

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy koszty-użyteczność, której wynikiem jest koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*) przy wprowadzeniu stosowania produktu leczniczego Omnitrope® w miejsce braku leczenia stanowiącego aktualnie praktykę kliniczną.

W obliczeniach posłużono się modelem farmakoekonomicznym uwzględniającym stany zdrowotne właściwe dla chorych z SGA: leczenie, brak leczenia, zgon. Stanom przyporządkowano efekty zdrowotne oraz koszty.

Efekty zdrowotne przyjęto w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny: uwzględniono wpływ technologii medycznej na wzrost wyrażony w SDS (ang. *Standard Deviation Score*).

Użyteczności stanów zdrowotnych przyjęto w oparciu o wyniki badania analizującego zależność pomiędzy wzrostem i użytecznością (w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono użyteczności bezpośrednio dotyczących populacji z SGA/IUGR).

W leczeniu chorych koszty ponosi jedynie płatnik publiczny, co oznacza, że wyniki z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) są sobie tożsame. Uwzględniono kategorię kosztów bezpośrednich medycznych: koszty somatropiny, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania w ramach programu lekowego, koszty monitorowania przy braku leczenia. Koszty oszacowano w oparciu o projekt programu lekowe-

go oraz aktualne na dzień przygotowywania analiz Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ):

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.;
- Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna;
- Zarządzenie Nr 79/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień;
- Zarządzenie Nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).

Śmiertelność przyjęto na poziomie śmiertelności z polskiej populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego), korygując ją o śmiertelność chorych z SGA.

Obliczenia przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE].

Koszty dyskontowano [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

W celu oceny stabilności wyników przeprowadzono analizę wrażliwości.

Analizę przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych

Wyniki analizy koszty-użyteczność

Włączenie chorego z SGA do programu lekowego zwiększa wyniki zdrowotne do 19,96 lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z 18,09 QALY przy braku leczenia. Różnica w wyniku z efektów stosowania somatropiny – zwiększenie wzrostu znajduje przełożenie w zwiększeniu użyteczności. Włączenie do programu pozwala zatem zwiększyć o 1,87 liczbę lat życia skorygowanych o jakość.

Objęcie pacjenta programem lekowym generuje koszty na poziomie [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]. [REDAKTOWANE]

Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej dowodzą, że wprowadzenie programu lekowego jest kosztowo opła-

[4] oraz 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 [3].

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Analiza wrażliwości generalnie wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

calne w świetle obowiązującego ustawowego progu opłacalności.

4. ANALIZA EKONOMICZNA

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności stosowania produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR)¹ (ICD-10 R 62.9).

Leczenie somatropiną (produkt leczniczy Omnitrope®) proponowane jest w ramach programu lekowego „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD: 10 R 62.9)” [39], zwanego dalej programem lekowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [4] oraz 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 (zwanym dalej Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych) [3].

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

4.1.2. Problem zdrowotny

Definicja

Terminem SGA (ang. *small for gestational age*) określane są zespoły cech dziecka, które urodziło się za małe w stosunku do okresu trwania ciąży. W Polskiej literaturze termin ten bywa zastępowany terminem noworodek hipotroficzny i odnosi się do masy/długości ciała noworodka. Zgodnie z rekomendacjami grupy 42 ekspertów rozpoznanie SGA stawiane jest, gdy urodzeniowa masa ciała lub wzrost noworodka jest mniejsza niż -2SD (lub <10 centyla) (SD jest skrótem od odchylenia standardowego – ang. *Standard Deviation*) dla wieku płodowego [13].

Termin wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (IUGR, ang. *intrauterine of fetal growth restriction*) wprowadził Warkany w 1961 roku odnosząc je do określenia płodu, który nie zdołał wykorzystać swojego potencjału wzrastania w trakcie życia płodowego [13].

¹ Rozwinięcie skrótów:

SGA - dzieci urodzone jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (ang. *Small for Gestational Age*);
IUGR - wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (ang. *intrauterine of fetal growth restriction*).

Termin SGA nie jest równoznaczny z IUGR, gdyż w grupie dzieci z SGA mogą znaleźć się noworodki urodzone z IUGR oraz noworodki konstytucjonalnie małe [13].

Epidemiologia

Przyjmując, iż rozpoznanie SGA stawiane jest niemowlętom, których całkowita długość ciała w momencie urodzenia jest mniejsza niż $-2SD$ szacuje się, iż częstość występowania tego schorzenia w populacji nowonarodzonych dzieci wynosi 3%. W Polsce odsetek ten może wynosić nawet 10% [13,14].

Praktyka i leczenie

Postępowanie diagnostyczno-lecznicze wśród dzieci z SGA powinno rozpoczynać się od próby ustalenia etiologii choroby. Istotnym elementem postępowania jest okresowa ocena rozwoju neurologicznego oraz monitorowanie wzrastania, czyli powtarzane co trzy miesiące pomiary masy/wielkości ciała oraz obwodu głowy dziecka w pierwszym roku jego życia. Postępowanie to zaleca się przeprowadzać u starszych dzieci raz na 6 miesięcy. Wyniki pomiaru odnosi się wielkości ogólnie przyjętych poprzez zastosowanie należnych dla populacji i płci siatek centylowych. Nie jest uzasadniona rutynowa ocena czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u urodzonych z SGA, o ile u dziecka nie współistnieje obciążenie otyłością, zespołem metabolicznym w rodzinie oraz nie stosuje się leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH, ang. *recombined human growth hormone*) [15,16].

Do referencyjnego ośrodka endokrynologicznego powinni być kierowani chorzy, u których nie miało miejsca wyrównanie niedoboru wzrostu do ukończenia 2. roku życia i długość ich ciała znajduje się poniżej $-2,5 SD$ w wieku 2–4 lat, lub poniżej $-2 SD$ w kolejnych latach życia. Minimalny wiek pacjenta w kwalifikującego się do leczenia hormonami wzrostu został zapisany w wskazaniach do stosowania i wynosi 4 lata (rejestracja w Unii Europejskiej) a w Stanach Zjednoczonych 2 lata (rejestracja FDA – *Food and Drug Administration*). Jednakże w wielu przypadkach leczenie wdrażane jest znacznie później. Jest to o tyle istotny fakt, iż jak pokazują wyniki badań włączanie dzieci w wieku 8-10 lat nie jest już tak efektywne jak dzieci młodszych, ze względu na gorsze efekty terapii.

Istniejąca praktyka i polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego

W Polsce leczenie hormonem wzrostu dzieci niskorosłych dzieci z SGA, które nie nadrobiły zaległości wzrostowych przez 4 lata i więcej nie jest refundowane [17]. Prowadzi się je jedynie w ramach badań klinicznych, dlatego część dzieci pozostaje bez leczenia.

Minister Zdrowia pod koniec maja 2011 roku przesłał zlecenie do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), dotyczące wydania przez Prezesa Agencji rekomendacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego [18]. Jednakże do dnia dzisiejszego nie została wydana żadna decyzja w tej sprawie [17].

Terapia somatropiną jest rekomendowana w leczeniu zaburzeń wzrostu u dzieci [22,23,24,25, 26,27].

W związku z aktualną praktyką kliniczną w warunkach polskich istnieje potrzeba wprowadzenia refundacji skutecznego oraz bezpiecznego leczenia dzieci z SGA/IUGR, jakim jest terapia somatropiną.

Według informacji dostarczonych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Omnitrope® finansowany jest w następujących krajach Europejskich: [REDACTED]

Według danych uzyskanych przez francuską agencję oceny technologii medycznych leczenie hormonem wzrostu dzieci z SGA jest finansowane w większości krajów Europejskich (stan na grdzień 2011 r.): Niemcy, Belgia, Hiszpania, Estonia, Irlandia, Włochy, Łotwa, Malta, Portugalia, Czechy, Wielka Brytania, Szwecja, Słowacja, Słowenia. W Finlandii leczenie hormonem wzrostu u dzieci z SGA odbywa się za częściową dopłatą świadczeniobiorcy/opiekuna [27].

4.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Problem decyzyjny został zdefiniowany zgodnie z:

- projektem programu lekowego „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD: 10 R 62.9)” [39];
- problemem decyzyjnym, w oparciu o który przeprowadzony został przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania somatropiny (produkt leczniczy Omnitrope®) [21];
- z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych (w zakresie ujętych w analizie ekonomicznej wyników zdrowotnych) [3].

Populacja (P)

Populację docelową stanowią dzieci ze stwierdzoną niskorosłością² urodzone jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA)³, które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres pierwszych dwóch lat życia. Definicja populacji jest zgodna z kryteriami kwalifikacji dzieci do leczenia hormonem wzrostu w ramach proponowanego programu lekowego [39].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest rekombinowana, somatropina ludzka dopuszczona do obrotu pod nazwą Omnitrope®. Omnitrope® jest produktem leczniczym biopodobnym. Lekiem referencyjnym dla preparatu Omnitrope® jest Genotropin®.

² niskorosłość tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla (<-2 SDS) dla płci i wieku na siatkach centylowych dla populacji polskiej; upośledzone tempo wzrostu poniżej +1 SDS w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci polskich;

³ urodzeniowa masa i/lub długość ciała poniżej -2 SDS dla wieku ciążowego i płci dziecka.

Somatropina należy do grupy farmakoterapeutycznej: Hormony podwzgórza i przysadki mózgo-
wej oraz ich analogi, hormony przedniego płata przysadki mózgo-
wej i ich analogi; kod ATC⁴:
H01AC01 [20].

Aktualnie, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r., finansowaniu
przez płatnika publicznego podlegają dwa produkty lecznicze zawierające somatropinę (zobacz
Tabela 6, str. 25): Omnitrope® dostępny w dwóch prezentacjach oraz Genotropin® dostępny rów-
nież w dwóch prezentacjach [54].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Omnitrope® wskazaniami do zastosowania pro-
duktu Omnitrope® u niemowląt, dzieci i młodzieży są:

- Zaburzenia wzrostu wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (GHD, ang. *growth hormone deficiency*);
- Zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera (ZT);
- Zaburzenia wzrostu związane z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN);
- Zaburzenia wzrostu (wynik odchylenia standardowego (SDS, ang. *standard deviation score*) aktualnego wzrostu $< -2,5$ i SDS skorygowany względem wzrostu rodziców < -1) u dzieci i młodzieży z masą i (lub) długością ciała urodzeniową < -2 odchylenia standar-
dowe (SD), które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres 4 lat życia lub dłuższy
(tempo wzrostu (HV, ang. *height velocity*) podczas ostatniego roku SDS < 0);
- Zespół Pradera-Willego (PWS, ang. *Prader-Willi syndrome*), w celu poprawy wzrostu i bu-
dowy ciała. Rozpoznanie zespołu PWS powinno zostać potwierdzone odpowiednimi bada-
niami genetycznymi [20].

Natomiast u dorosłych wskazaniem do zastosowania produktu leczniczego Omnitrope® jest:

- Terapia zastępcza u dorosłych ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu. Dorośli pa-
cjenci z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu są to pacjenci z rozpoznaną patologią pod-
wzgórzowo-przysadkową i stwierdzonym niedoborem przynajmniej jednego hormonu
przysadkowego niebędącego prolaktyną. U takich pacjentów należy przeprowadzić poje-
dynczy test dynamiczny w celu potwierdzenia lub wykluczenia niedoboru hormonu wzro-
stu. W przypadku pacjentów ze stwierdzonym w dzieciństwie izolowanym niedoborem
hormonu wzrostu (z braku dowodów na istnienie choroby podwzgórzowo-przysadkowej
lub przebytego napromieniania czaszki) należy zalecać przeprowadzenie dwóch testów
dynamicznych, z wyjątkiem osób z małym stężeniem IGF-1⁵ (SDS < -2), u których można
rozważyć przeprowadzenie jednego testu. Punkt odcięcia dla testu dynamicznego powi-
nien być dokładnie określony [20].

Lek podaje się podskórnie, zmieniając miejsce podania w celu uniknięcia lipoatrofii. Dawkowanie
i sposób podawania należy dostosowywać indywidualnie. Poniżej przedstawiono sposób dawkowa-
nia w populacji dzieci i młodzieży [20].

⁴ Rozwinięcie skrótu ATC - Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. The Anatomical Therapeu-
tic Chemical).

⁵ Rozwinięcie skrótu IGF-1 - insulinooporny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor 1*).

Tabela 1.
Dawkowanie – produkt leczniczy Omnitrope®

Wskazanie	Dawka mg/kg masy ciała/dobę	Dawka mg/m ² powierzchni ciała/dobę
Niedobór hormonu wzrostu (GHD) ¹	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Zespół Pradera-Willego (ZPW) ²	0,035	1,0
Zespół Tunera (ZT)	0,045 - 0,050	1,4
Przewlekła niewydolność nerek (PNN) ³	0,045 - 0,050	1,4
Dzieci i młodzież, którzy urodzili się zbyt mali w stosunku do wieku ciążowego ⁴ (SGA)	0,035	1,0

Tabela sporządzona na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Omnitrope® [20]

¹ stosowano nawet większe dawki;

² leczenia nie należy prowadzić u dzieci i młodzieży, u których tempo wzrostu jest mniejsze niż 1 cm na rok i u których w niedługim czasie ma dojść do skostnienia przynasad kości;

³ może być konieczne zastosowanie większych dawek, jeśli tempo wzrostu jest zbyt wolne. Po sześciu miesiącach leczenia może być konieczna korekta dawki; 4) leczenie należy przerwać po roku, jeśli SDS dla tempa wzrostu wynosi poniżej + 1. Leczenie należy przerwać, jeśli tempo wzrostu wynosi < 2 cm/rok i, jeśli wymaga to potwierdzenia, wiek kostny wynosi > 14 lat (dziewczeta) lub > 16 lat (chłopcy), co odpowiada skostnieniu przynasad kości.

W ramach programu lekowego schemat dawkowania jest następujący: „*somatropina podawana codziennie wieczorem w dawce: 0,48–1,29 IU/kg/tydz. (0,16–0,43 mg/kg/tydz.), optymalnie ok. 0,75 IU/kg/tydz. (0,25 mg/kg/tydz.)*”, gdzie IU oznacza dawkę międzynarodową [39]. Dawka 0,25 mg/kg/tydz. odpowiada dawce ≈0,035 mg/kg/d.

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza ekonomiczna polega na porównaniu kosztów oraz wyników zdrowotnych ocenianej interwencji z wynikami opcjonalnych technologii medycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez analizowaną interwencję. W leczeniu niskorosłości wśród dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR), które nie wyrównały zaległości wzrostowych w okresie pierwszych czterech lat życia stosuje się hormony wzrostu. [15,39]. W Polsce leczenie hormonem wzrostu w omawianej populacji nie jest finansowane ze środków publicznych. Uznano, zatem, iż komparatorem dla ocenianej technologii będzie brak leczenia. W zagranicznych analizach ekonomicznych somatropina również została porównana z brakiem leczenia [9,10,11].

Efekty zdrowotne (O)

Jako główną miarę efektu zdrowotnego w analizie ekonomicznej, przyjęto uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*), co jest w pełni zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3].

Odnalezione analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania somatropiny u dzieci z SGA również były przeprowadzone z wykorzystaniem miary efektu wyrażonej liczbą lat życia skorygowanych o jakość [9,10,11,12].

4.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [4] przewidują trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

1. na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
2. na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy klinicznej (przegląd systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
3. na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy klinicznej.

Niniejszą analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki aktualnej oraz wiarygodnej analizy klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [21].

Na podstawie wyników analizy klinicznej oraz w oparciu o zgromadzone informacje o przebiegu procesu terapeutycznego pacjenta (oraz przeżyciu pacjenta po zakończeniu leczenia) stworzony został model farmakoekonomiczny, pozwalający modelować przebieg życia chorego z SGA. Model ten posłużył obliczeniom na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej.

4.1.5. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] w analizie ekonomicznej obliczenia przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W związku z faktem, że koszty leczenia w całości pokrywa płatnik publiczny (NFZ) wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent) będą równe wynikom analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ. W niniejszej analizie używany będzie zwrot „z perspektywy płatnika”, przez co rozumieć należy przedstawienie wyników zarówno perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

4.1.6. Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, uwzględniając tym samym wpływ zastosowanych technologii medycznych na wszystkie istotne koszty oraz wyniki zdrowotne w maksymalnie długim okresie życia pacjenta z SGA. Przyjęty horyzont czasowy jest zgodny z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3].

4.1.7. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie stóp rocznych: ■ dla kosztów i ■ dla wyników zdrowotnych [3,4].

W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie [4]:

- ■ dla kosztów i ■ dla wyników zdrowotnych,
- ■ dla wyników zdrowotnych i ■ dla kosztów,
- ■ dla wyników zdrowotnych i ■ dla kosztów.

4.1.8. Technika analityczna

Na niniejszą analizę ekonomiczną składają się:

- Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych, tj. przedstawienie kosztów i wyników zdrowotnych z podziałem na stany uwzględnione w przebiegu choroby (SGA), bez końcowej kalkulacji inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*); zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych zalecane jest przez Wytyczne AOTM [4]; zestawienie przedstawiono w rozdziale 4.5 Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych, str. 37;
- Analiza koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR, wyrażający koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*) przy zastąpieniu braku leczenia przez somatropinę; jest to technika analityczna wymagana przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [3];

W ramach przeglądu systematycznego, poprzedzającego przeprowadzenie niniejszej analizy ekonomicznej, wykazano – w oparciu o wyniki badań RCT (ang. *Randomized Controlled Trial*) – istotne statystycznie różnice w punktach końcowych istotnych klinicznie w procesie leczenia chorych z SGA (zmiana wzrostu, tempo wzrastania, przyrost wzrostu) [21,40,41,42], w związku z powyższym nie jest zasadne odstępianie od analizy koszty-użyteczność na rzecz analizy minimalizacji kosztów;

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono użyteczności odpowiadających populacji z SGA, jednak dostępne są wyniki badania analizującego zależność pomiędzy wzrostem i jakością życia (zobacz rozdział 4.2.9 Użyteczności, str. 29), w związku z czym zdecydowano o przeprowadzeniu analizy koszty-użyteczność. Odnalezione analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania somatropiny u dzieci z SGA również były przeprowadzone z wykorzystaniem miary efektu wyrażonej liczbą lat życia skorygowanych o jakość [9,10,11,12], przy czym użyteczności zaczerpnięto z wyników analizującego zależność pomiędzy wzrostem i jakością życia [30];

- Analiza wrażliwości, w ramach której wyznaczono współczynniki ICUR dla alternatywnych wartości parametrów składających się na przebieg życia chorego z SGA; analiza wymagana przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [3];

Analiza wrażliwości posłużyła ocenie stabilności wyników analizy podstawowej; wartości rozważane w analizie wrażliwości przedstawiono zbiorczo w rozdziale 4.4, str. 31;

- Analiza progowa, w ramach której wyznaczono ceny zbytu netto produktu leczniczego Omnitrope®, przy których koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość równy jest aktualnej ustawowej wysokości progu 111 381 PLN za uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (QALY) (zobacz rozdział 4.3 Metodyka analizy progowej, str. 30); analizę progową przeprowadzono dla każdego obliczonego współczynnika ICUR; analiza progowa wymagana przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [3];
- przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których porównano koszty oraz efekty zdrowotne stosowania somatropiny w populacji dzieci z SGA (zobacz rozdziały 7.1, str. 57 oraz 7.3, str. 66); przegląd wymagany przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [3];

W ramach walidacji konwergencji, mającej na celu porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej – zarówno w zakresie kosztów jak i wyników zdrowotnych – z opublikowanymi analizami ekonomicznymi, przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem somatropiny w analizowanej populacji; wyniki walidacji konwergencji przedstawiono w rozdziale 5. Przegląd analiz ekonomicznych, str. 51;

- przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej przebiegu choroby (zobacz rozdział 7.1, str. 57); przegląd wymagany przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [3].

4.2. Model decyzyjny

4.2.1. Opis modelu

W celu oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania somatropiny (produkt leczniczy Omnitrope®) oraz technologii opcjonalnej (brak leczenia) stosowanych w populacji chorych z SGA w Polsce, posłużono się skonstruowanym modelem farmakoekonomicznym (zwanym dalej modelem). W ramach modelu odwzorowano przebieg życia chorego dziecka z SGA, u którego zastosowano somatropinę albo nie zastosowano leczenia. Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji danych o skuteczności klinicznej z badań klinicznych, co z kolei pozwoliło na uzyskanie wyników dotyczących ostatecznych punktów końcowych (śmiertelność, lata życia oraz lata życia skorygowane o jakość). Zastosowanie modelu, w którym zintegrowano dane pochodzące z różnych źródeł było konieczne, z powodu braku bezpośrednich polskich danych kliniczno-ekonomicznych.

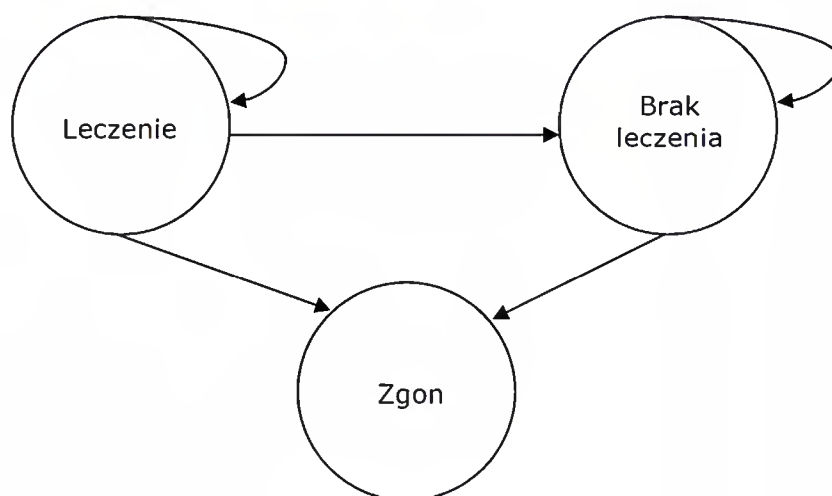
Model skonstruowano w skoroszybie kalkulacyjnym Microsoft® Excel Office® 2007 z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application (VBA). Model (będący aplikacją elektroniczną) został załączony do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto produktu Omnitrope® w ramach wnioskowanego programu lekowego. W trakcie korzystania z modelu użytkownik posiada swobodny dostęp do każdego elementu modelu – w tym również kodu VBA – co zapewnia transparentność przeprowadzonych obliczeń.

Strukturę modelu przyjęto w oparciu o modele stworzone na potrzeby zagranicznych analiz koszty-użyteczność [9,11]. Model tworzą trzy stany, odpowiadające możliwym stanom zdrowotnym jakie dotyczą chorych na SGA:

- leczenie: w stanie tym znajduje się pacjent objęty leczeniem somatropiną;
- brak leczenia: w stanie tym znajduje się pacjent nie objęty leczeniem aktywnym; stan ten dotyczy chorych, którzy zakończyli leczenie somatropiną (z dowolnych, uwzględnionych w modelu przyczyn) albo chorych nie leczonych w ogóle;
- zgon: w tym stanie, znajduje się pacjent, który zmarł (z jakiegokolwiek przyczyny), tj. pacjent, który zmarł znajdując się w stanie „leczenie” albo „brak leczenia”.

Powyższe stany są stanami najistotniejszymi z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, w których może znaleźć się pacjent [9,11]. Schemat modelu z wyszczególnieniem dopuszczalnych przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przedstawia Rysunek 1. Modelowanie przebiegu choroby rozpoczyna się w momencie odpowiadającym kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego. Pacjent włączony do programu lekowego może w następnych cyklach modelu przejść do jednego z innych stanów zgodnie ze schematem przejść w modelu; w ten sposób modelowany zostaje przebieg życia chorego z SGA. Analogicznie, w momencie odpowiadającym kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego, rozpoczyna się modelowanie przebiegu życia „tego samego” pacjenta, lecz nie objętego leczeniem.

Rysunek 1.
Schemat modelu farmakoekonomicznego



Horyzont analizy ekonomicznej (dożywności, maksymalnie 100 r.ż.) został w modelu podzielony na cykle modelu, tj. przedziały czasu, na zakończenie których możliwe jest przechodzenie pomiędzy stanami. W modelu przyjęto długość cyklu na poziomie 1 roku, co oznacza, że pacjent może przejść pomiędzy stanami co 365 dni. W modelu zastosowano korektę do połowy cyklu [4]. W rzeczywistości zgon lub zaprzestanie leczenia mogą nastąpić wcześniej niż na zakończenie roku (co 365 dni). Natomiast w modelu przejście pomiędzy stanami może nastąpić wraz z końcem cyklu modelu (tj. co 365 dni). Korekta do połowy cyklu sprawia, że w modelu przejście pomiędzy stanami może nastąpić „średnio” w połowie cyklu (tj. „średnio” w połowie roku), uwzględniając tym samym prawdopodobieństwo, że zdarzenie może wystąpić np. na początku cyklu modelu albo pod koniec cyklu modelu.

Przejścia pomiędzy stanami określono na podstawie przeglądu systematycznego, dotyczącego somatropiny stosowanej u chorych na SGA oraz danych dotyczących śmiertelności w polskiej populacji ogólnej (zobacz rozdział 7.1, str. 55) oraz w populacji pacjentów z SGA (szczegóły w rozdział 4.2.7, str. 28).

Do każdego stanu modelu przyporządkowano koszt związany z danym stanem:

- leczenie: koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty somatropiny, koszty monitorowania leczenia;
- brak leczenia: koszty monitorowania jeśli chory nie ukończył 18 rok życia; po ukończeniu 18 roku życia ze stanem tym nie wiążą się jakiejkolwiek koszty (górną granicę wieku monitorowania wzrostu przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej *Bryant 2002* [29]);
- zgon: ze stanem tym nie wiążą się jakiejkolwiek koszty (chory nie generuje kosztów znajdując się w tym stanie).

Do każdego stanu modelu przyporządkowano również użyteczności:

- leczenie: użyteczność zależna od wzrostu wyrażonego w SDS (szczegóły zamieszczono w rozdziale 4.2.9 Użyteczności, str. 29);
- brak leczenia: użyteczność zależna od wzrostu wyrażonego w SDS (szczegóły zamieszczono w rozdziale 4.2.9 Użyteczności, str. 29);
- zgon: użyteczność równa 0 (zero).

Zgodnie z przedstawionym powyżej opisem w modelu, dla każdej z technologii medycznych (somatropina vs brak leczenia), zostało obliczone prawdopodobieństwo, że pacjent znajdzie się w danym stanie w każdego cyklu modelu. Dla każdego cyklu modelu prawdopodobieństwo, że pacjent znajdzie się w danym stanie zostało przemnożone przez koszt oraz użyteczność przypisane do danego stanu (tj. wyznaczono dwa iloczyny – jeden dla kosztu, drugi dla użyteczności). Zsumowanie iloczynów pozwoliło wyznaczyć koszty oraz wyniki zdrowotne (lata życia skorygowane o jakość, QALY) dla somatropiny oraz braku leczenia. Tak wyznaczone koszty oraz lata życia skorygowane o jakość odpowiadają horyzontowi dożywności w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego na SGA. Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) obliczany jest według następującej formuły matematycznej:

$$ICUR = \frac{KOSZT_{Intervencja} - KOSZT_{Komparator}}{EFEKTZDROWOTNY_{Intervencja} - EFEKTZDROWOTNY_{Komparator}}$$

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wyraża koszt uzyskania roku życia przy zastąpieniu braku leczenia przez somatropinę.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

4.2.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

W modelu uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego *Gomułka-Piłat 2014* [21]. Do przeglądu systematycznego włączono trzy badania RCT porównujące somatropinę w dawce (0,033 mg/kg/dobę) vs brak leczenia (*Boguszewski 1998* [40], *Butenandt 1997* [41], *Chaussain 1994* [42]). W niniejszej analizie uwzględniono wyniki badań *Boguszewski 1998* [40] oraz *Butenandt 1997* [41], jako badań w których włączona (wiek od 2 do 8 roku życia oraz tempo wzrastania SDS < 1; do badania *Chaussain 1994* [42] włączani byli pacjenci w wieku ≥ 3 lat, natomiast nie podano danych odnośnie kryterium tempa wzrastania SDS) populacja była najbardziej zbliżona do kryteriów włączenia do programu lekowego (wiek od 2 r.ż. oraz tempo wzrastania SDS < 1) [39]. Okres obserwacji w badaniach *Boguszewski 1998* [40] i *Butenandt 1997* [41] wynosił 2 lata. Dokładny opis metodologii badań *Boguszewski 1998* [40] i *Butenandt 1997* [41] przedstawiono w przeglądzie systematycznym *Gomułka-Piłat 2014* [21].

Wyniki badań *Boguszewski 1998* [40] oraz *Butenandt 1997* [41] wykorzystano w analizie podstawowej, natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo wyniki badań nie będących badaniami RCT, jednak z długim okresem obserwacji: *Dahlgren 2005* [34] z 7-letnim okresem obserwacji oraz GHRETARD/BPD/14-20-21/NL [9] z 10-letnim okresem obserwacji. W publikacji *Dahlgren 2005* oceniano wpływ leczenia rhGH na osiągnięty wzrost ostateczny. Populację włączoną do badania stanowiła kohorta 77 niskorosłych dzieci z SGA leczonych hormonem wzrostu rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę. Autorzy podali, iż część kohorty włączonej do leczenia rhGH stanowili pacjenci włączeni do leczenia w ramach prowadzonych badań RCT. W momencie wejścia populacji w okres pokwitania kohorta dzieci przyjmujących leczenie w ramach badań RCT została podzielona ze względu na zastosowaną dawkę rhGH. Jedna grupa przyjmowała rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę podczas gdy druga dawkę wyższą, wynoszącą 0,066 mg/kg/dobę. Dodatkowo w ramach grupy kontrolnej (nielezionej) dobrano grupę 34 dzieci z SGA [34]. Badanie GHRETARD/BPD/14-20-21/NL, na wynikach którego bazowała analiza ekonomiczna *Christensen 2010* [9], było badaniem w ramach którego pacjentów randomizowano do stosowania somatropiny w dawce 0,033 mg/kg/dobę albo 0,067 mg/kg/dobę. Ostatecznie wyniki przedstawiono dla 19 pacjentów stosujących somatropinę w dawce 0,033 mg/kg/dobę (autorzy analizy *Christensen 2010* otrzymali wyniki badania GHRETARD/BPD/14-20-21/NL od firmy Novo Nordisk Ltd. [9]).

W poniższych tabelach (Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5) przedstawiono dane z badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej.

Tabela 2.
Charakterystyka wyjściowa populacji: meta-analiza badań RCT

Parametr	Meta-analiza badań RCT [21]: <i>Boguszewski 1998 [40], Butenandt 1997 [41]</i>		
	Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Wiek (w momencie rozpoczęcia leczenia)	5 ¹	2 ²	8 ³
Odsetek kobiet	43% ⁴	33% ⁵	50% ⁶
Wzrost wyrażony w SDS - wartość wyjściowa (w momencie rozpoczęcia leczenia)	-3,47 ⁷	-2,91 ⁸	-3,90 ⁹

¹ średni wiek z badań *Boguszewski 1998 [40]* i *Butenandt 1997 [41]* ważony liczebnościami grup (*Boguszewski 1998 [40]*: rhGH 0,033 mg/kg/dobę średnia 4,4, N=16 oraz brak leczenia średnia 5,18, N=12; *Butenandt 1997 [41]*: rhGH 0,033 mg/kg/dobę średnia 4,9, N=24 oraz brak leczenia średnia 5,1, N=20): $(4,4 \times 16 + 5,18 \times 12 + 4,9 \times 24 + 5,1 \times 20) / (16 + 12 + 24 + 20) = 4,89 \approx 5$ lat;

² przyjęto minimalny wiek w jakim chorzy byli włączani do badań *Boguszewski 1998 [40]* i *Butenandt 1997 [41]*;

³ przyjęto maksymalny wiek w jakim chorzy byli włączani do badań *Boguszewski 1998 [40]* i *Butenandt 1997 [41]*;

⁴ dane dotyczące odsetka kobiet podano jedynie w badaniu *Boguszewski 1998 [40]*: 50% w grupie rhGH 0,033 mg/kg/dobę (N=16) oraz 33% w grupie braku leczenia (N=12); w modelu przyjęto średnią z badania $50\% \times 16 + 33\% \times 12 = 43\%$;

⁵ minimalny odsetek spośród grup: odsetek z grupy brak leczenia (33%) w badaniu *Boguszewski 1998 [40]*;

⁶ maksymalny odsetek spośród grup: odsetek z grupy rhGH 0,033 mg/kg/dobę (50%) w badaniu *Boguszewski 1998 [40]*;

⁷ średni wzrost wyrażony jako SDS z badań *Boguszewski 1998 [40]* i *Butenandt 1997 [41]* ważony liczebnościami grup (*Boguszewski 1998 [40]*: rhGH 0,033 mg/kg/dobę średnia -3,29, N=16 oraz brak leczenia średnia -2,91, N=12; *Butenandt 1997 [41]*: rhGH 0,033 mg/kg/dobę średnia -3,5, N=24 oraz brak leczenia średnia -3,9, N=20): $((-3,29) \times 16 + (-2,91) \times 12 + (-3,5) \times 24 + (-3,9) \times 20) / (16 + 12 + 24 + 20) = -3,47$;

⁸ minimalna wartość średnia spośród grup: brak leczenia w badaniu *Boguszewski 1998 [40]*;

⁹ maksymalna wartość średnia spośród grup: brak leczenia *Butenandt 1997 [41]*.

Tabela 3.
Charakterystyka wyjściowa populacji: wyniki badań innych niż RCT ujętych w analizie ekonomicznej

Parametr	<i>Dahlgren 2005 [34]</i>	<i>GHRETARD/BPD/14-20-21/NL [9]</i>
Wiek (w momencie rozpoczęcia leczenia)	10 ¹	7 ⁴
Odsetek kobiet	50% ²	brak danych ⁵
Wzrost wyrażony w SDS - wartość wyjściowa (w momencie rozpoczęcia leczenia)	-2,80 ³	-3,12 ⁶

¹ średnia w grupie leczonej rhGH, *Dahlgren 2005 [34]*;

² w związku z brakiem dokładnych danych w grupie leczonych rhGH, przyjęto odsetek z grupy kontrolnej, *Dahlgren 2005 [34]*;

³ średnia w grupie leczonej rhGH, *Dahlgren 2005 [34]*;

⁴ średnia w grupie leczonej rhGH, na podstawie *Christensen 2010 [9]*;

⁵ nie podano wartości, na podstawie *Christensen 2010 [9]*;

⁶ średnia w grupie leczonej rhGH, na podstawie *Christensen 2010 [9]*.

Tabela 4.
Efektywność leczenia: meta-analiza badań RCT

Parametr	Meta-analiza badań RCT [21]: Boguszewski 1998 [40], Butenandt 1997 [41]		
	Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Okres obserwacji w badaniu	2 lata	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wzrost wyrażony w SDS po okresie obserwacji - somatropina	-2,04 ¹	-2,30 ²	-1,66 ³
Wzrost wyrażony w SDS po okresie obserwacji - brak leczenia	-3,45 ⁴	-4,00 ⁵	-2,73 ⁶
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia (po pierwszym roku)	12,5% ⁷	0% ⁸	16,75% ⁹

¹ średnia wyników z badań Boguszewski 1998 [40] i Butenandt 1997 [41] ważona liczebnościami grup (Boguszewski 1998 [40]: rhGH 0,033 mg/kg/dobę średnia -1,66, N=14 oraz brak leczenia średnia -2,73, N=10; Butenandt 1997 [41]: rhGH 0,033 mg/kg/dobę średnia -2,30, N=20 oraz brak leczenia średnia -4,0, N=13): $((-1,66) \times 14 + (-2,30) \times 20) / (14 + 20) = -2,04$;

² najmniejsza wartość końcowa w grupie leczonej rhGH, Butenandt 1997 [41];

³ największa wartość końcowa w grupie leczonej rhGH, Boguszewski 1998 [40];

⁴ średnia wyników z badań Boguszewski 1998 [40] i Butenandt 1997 [41] ważona liczebnościami grup (Boguszewski 1998 [40]: rhGH 0,033 mg/kg/dobę średnia -1,66, N=14 oraz brak leczenia średnia -2,73, N=10; Butenandt 1997 [41]: rhGH 0,033 mg/kg/dobę średnia -2,30, N=20 oraz brak leczenia średnia -4,0, N=13): $((-2,73) \times 10 + (-4,0) \times 13) / (10 + 13) = -3,45$;

⁵ najmniejsza wartość końcowa w grupie leczonej rhGH, Butenandt 1997 [41];

⁶ największa wartość końcowa w grupie leczonej rhGH, Boguszewski 1998 [40];

⁷ utrata z badania ogółem w grupie leczonych rhGH, Boguszewski 1998 [40];

⁸ założenie o zerowym prawdopodobieństwie przerwania leczenia (zakładając, że utrata z badania wynikała z przyczyn innych niż zapisane w kryteriach wyłączenia z programu [39]);

⁹ utrata z badania ogółem w grupie nie leczonych, Boguszewski 1998 [40].

Tabela 5.
Efektywność leczenia: wyniki badań innych niż RCT ujętych w analizie ekonomicznej

Parametr	Dahlgren 2005 [34]	GHRETARD/BPD/14-20-21/NL [9]
Okres obserwacji w badaniu	7 lat ¹	10 lat ⁵
Wiek w momencie zakończenia leczenia (ostatni rok leczenia)	17 ²	17 ⁶
Wzrost wyrażony w SDS po okresie obserwacji - somatropina	-1,41 ³	-1,14 ⁷
Wzrost wyrażony w SDS po okresie obserwacji - brak leczenia	-2,60 ⁴	-2,82 ⁸
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia (po pierwszym roku)	brak danych	brak danych

¹ średnia w grupie leczonej rhGH, Dahlgren 2005 [34];

² średnia w grupie leczonej rhGH, Dahlgren 2005 [34];

³ średnia z grup leczonych rhGH według czasu leczenia GH przed rozpoczęciem okresu pokwitania, Dahlgren 2005 [34] („>2 lata” średnia -1,2, N=36; „<2 lata” średnia -1,6, N=41): $(-1,2) \times 36 + (-1,6) \times 41 / (36 + 41) = -1,41$;

⁴ obliczenie jako różnica pomiędzy wyjściowym wzrostem wyrażonym w SDS (w momencie rozpoczęcia leczenia) (-2,8; zobacz Tabela 3, str. 22) oraz efektem w grupie pacjentów nieleczonych (0,2 SDS; Dahlgren 2005 [34]);

^{5,6,7} średnia w grupie leczonej rhGH, na podstawie Christensen 2010 [9];

⁸ w publikacji Christensen 2010 [9] przyjęto efekt na poziomie 0,3 SDS w oparciu o publikację Childhood Growth Foundation [28].

W modelu przyjęto, [REDACTED], tak jak to zostało przyjęte w opublikowanych analizach ekonomicznych dla somatropiny stosowanej u chorych z SGA [9,11]. Założenie to ma swoje uzasadnienie w wynikach badań klinicznych, gdzie zaobserwowano, że efekt leczenia (mierzony wzrostem wyrażonym w SDS) osiągnięty po drugim roku leczenia nie ulega już znacznym zmianom w następnych latach leczenia [43]. Zgodnie z analizami ekonomicznymi *Christensen 2010a* [9] oraz *Takeda 2010* [11] przyjęto, że efekt osiągnięty po okresie „nadganiania wzrostu” utrzyma się w następnych latach życia chorego. W analizie wrażliwości rozważano [REDACTED]

W modelu nie uwzględniono działań niepożądanych w związku z faktem, że w badaniach klinicznych działania niepożądane nie były ciężkie, nie generując tym samym dodatkowych kosztów. W opublikowanych analizach ekonomicznych działania niepożądane również nie zostały uwzględnione [9,10,11].

4.2.3. Koszty somatropiny (produkt leczniczy Omnitrope®)

W poniższej tabeli przedstawiono koszty produktu leczniczego Omnitrope® w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. [54].

Tabela 6.
Ceny refundowanych produktów leczniczych zawierających somatropinę

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod powiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności
Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.)	5 wkł. a 1,5 ml	5909990050161	1077.0, Somatropinum	1 836,00	1 927,8	1 927,80	B.42.; B.41.; B.38.; B.19.	bezpłatne
Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.)	5 wkł. a 1,5 ml	5909990072897	1077.0, Somatropinum	4 104,00	4 309,20	4 309,20	B.42.; B.41.; B.38.; B.19.	bezpłatne
Genotropin 12, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 12 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	5909990771813	1077.0, Somatropinum	1 082,57	1 136,70	1 136,70	B.42.; B.41.; B.38.; B.19.	bezpłatne
Genotropin 5,3, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5,3 mg	1 fiol. (+ rozp.)	5909990671014	1077.0, Somatropinum	480,7	504,74	502,04	B.42.; B.41.; B.38.; B.19.	bezpłatne

Tabela sporządzona na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. [54]

Skróty: fiol. – fiolka, wkł. – wkład, rozp. – rozpuszczalnik.

Proponowany jest następujący instrument podziału ryzyka:

[Redacted content]

W poniższej tabeli przedstawiono koszt 1 mg produktu leczniczego Omnitrope® z perspektywy płatnika.

Tabela 7.
Koszt 1 mg produktu leczniczego Omnitrope® z perspektywy płatnika

Opakowania		
5 mg/1,5 ml i 10 mg/1,5 ml ¹		
5 mg/1,5 ml ²		
10 mg/1,5 ml ³		

Koszt somatropiny związany jest z dawkowaniem zależnym od wagi pacjenta. Dane dotyczące wagi pochodzą z bazy KIGS (Pfizer International Growth Study) prowadzonej w Europie zachodniej i zostały przedstawione w analizie ekonomicznej ocenianej przez NICE [11] (zobacz Tabela 27, str. 81).

4.2.4. Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji do leczenia somatropiną przyjęto na poziomie świadczenia „Kwalifikacja do stosowania hormonu wzrostu” (kod świadczenia 5.08.07.0000005) z Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 78/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 grudnia 2013 r. [44].

4.2.5. Koszty monitorowania w ramach programu lekowego

Koszty monitorowania (koszty kwalifikacji do programu wyznaczono oddzielnie w rozdziale 4.2.4) oszacowano w oparciu o zapisy projektu programu lekowego [39] w zakresie badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu lekowego. Świadczeniom wymienionym w projekcie lekowym zostały przypisane świadczenia ambulatoryjne/szpitalne z odpowiednich zarządzeń prezesa NFZ. Przypisanym świadczeniom przyporządkowano wartości punktowe oraz ceny punktów rozliczeniowych. Pełną listę badań w ramach programu lekowego wraz z przypisanymi tym badaniom świadczeniami przedstawiono w załączniku – Tabela 23, str. 70. Roczny koszt monitorowania oszacowano na poziomie . Na podstawie minimalnych oraz maksymalnych cen punktów rozliczeniowych oraz odsetków pacjentów, u których poszczególne świadczenia będą przeprowadzone (zobacz: Tabela 23,

4.2.8. Compliance (dostosowanie się pacjenta do zaleceń dotyczących dawkowania)

Aspekt dostosowania się chorych do zaleceń dotyczących dawkowania rhGH w ramach stosowania rhGH jest szeroko analizowany w piśmiennictwie, co wynika z generalnej zależności – pełniejsze dostosowanie się do zaleceń znajduje przełożenie w lepszych efektach leczenia [11,12,31,32,51,52,53]. W modelu przyjęto [REDACTED]

[REDACTED] [9,10,11]. W ramach analizy wrażliwości niniejszej analizy ekonomicznej rozważano współczynniki *compliance* na [REDACTED]

4.2.9. Użyteczności

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności nie odnaleziono użyteczności bezpośrednio odnoszących się do chorych z SGA (strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 7.2, str. 57). Jednak w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 7.2, str. 57, opis odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiają: Tabela 21, str. 66 oraz Tabela 22, str. 68) zidentyfikowano badanie *Christensen 2007* [30], w którym analizowano zależność pomiędzy wzrostem (mierzonym w SDS) oraz użytecznością. Wszystkie z odnalezionych analiz ekonomicznych [9,10,11,12] bazowały na użytecznościach z badania *Christensen 2007* [30].

W badaniu *Christensen 2007* [30] analizowano zależność pomiędzy wzrostem i użytecznością w populacji 14 416 dorosłych mieszkańców Wielkiej Brytanii. Pomiar użyteczności został dokonany z wykorzystaniem kwestionariusza EuroQoL (EQ-5D) obejmującego 5 aspektów (mobilność, dbanie o siebie, codzienne aktywności, ból/dyskomfort, niepokój/obniżenie nastroju), przy czym dla każdego z aspektu możliwe były trzy oceny (bez problemu, umiarkowane problemy, bardzo znaczne problemy). Następnie wyniki wyrażone w 5 aspektach zostały przeliczone na użyteczności z wykorzystaniem algorytmu specyficznego dla Wielkiej Brytanii. Analiza wykazała m.in., że większemu wzrostowi odpowiada większa użyteczność.

W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono zależność pomiędzy wzrostem wyrażonym w SDS i użytecznością wykorzystaną w analizach ekonomicznych *Takeda 2010* [11] oraz *Vitova 2013* [12]: przy wzroście poniżej -2 SDS zwiększenie wzrostu o 1 SDS odpowiada zwiększeniu użyteczności o 0,061 (Tabela 8), natomiast przy wzroście z przedziału od -2 SDS do 0 zwiększenie wzrostu o 1 SDS odpowiada zwiększeniu użyteczności o 0,01. W analizie wrażliwości uzależniono użyteczności od zakresu wzrostu mierzonego w SDS (Tabela 9).

Tabela 8.
Zależność pomiędzy zmianą wzrostu wyrażonego w SDS i użytecznością

SDS w zakresie	zmiana użyteczności przy zmianie SDS o 1
----------------	--

SDS w zakresie	zmiana użyteczności przy zmianie SDS o 1
poniżej -2	■
od -2 do 0	■

Tabela sporządzona na podstawie analiz ekonomicznych *Takeda 2010* [11] oraz *Vitova 2013* [12].

Tabela 9.
Zależność pomiędzy zakresem wzrostu wyrażonego w SDS i użytecznością

SDS w zakresie	użyteczność
poniżej -3,000	■
od -3,000 do -2,500	■
od -2,500 do -2,000	■
od -2,000 do -1,500	■
od -1,500 do -1,000	■
od -1,000 do -0,500	■
od -0,500 do 0,000	■
od 0,000 do 0,500	■
od 0,500 do 1,000	■
od 1,000 do 1,500	■
od 1,500 do 2,000	■
od 2,000 do 2,500	■

Tabela sporządzona na podstawie analiz ekonomicznych [9,10,11].

4.3. Metodyka analizy progowej

4.3.1. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [1] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r.

o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011 [5] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 37 127 PLN.

Aktualna wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi $3 \times 37\,127$ PLN, tj. 111 381 PLN/QALY.

4.3.2. Metodyka wyznaczania progowej ceny zbytu netto

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych w ramach niniejszej analizy przeprowadzono analizę progową [3]. Zgodnie z zapisami §5 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, w ramach analizy progowej wyznaczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Omnitrope® dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równy jest ustawowej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (111 381 PLN/QALY).

Do analizy progowej nie mają zastosowania zapisy §5 ust. 6 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, odnoszące się do okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. Okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, jest sytuacja w której „analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu” [1]. Według zapisów art. 5. pkt 42a Ustawy o świadczeniach technologią medyczną są „leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne” [2]. W ramach przeglądu systematycznego, poprzedzającego przeprowadzenie niniejszej analizy ekonomicznej, wykazano – w oparciu o wyniki badań RCT: somatropina vs brak leczenia – istotne statystycznie różnice w punktach końcowych istotnych klinicznie w procesie leczenia chorych z SGA (zmiana wzrostu, tempo wzrastania, przyrost wzrostu) [21,40,41,42]. Komparatorem w niniejszej analizie ekonomicznej był brak leczenia aktywnego z jednoczesnym monitorowaniem w ramach wizyt specjalistycznych w poradni specjalistycznej (świadczenia w zakresie endokrynologia dla dzieci finansowane przez płatnika publicznego [48,49]), w związku z czym technologia opcjonalna jest refundowana, co ostatecznie wskazuje, że do niniejszej analizy ekonomicznej nie ma zastosowania cytowany na wstępie art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [1].

4.4. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Poniższa tabela przedstawia zestawienie parametrów wejściowych do modelu.

Tabela 10.
Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (minimum i maksimum)	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	■	■ ■	Na podstawie badań RCT: <i>Boguszewski 1998</i> [40] i <i>Butenandt 1997</i> [41] /na podstawie badań RCT: <i>Boguszewski 1998</i> [40] i <i>Butenandt 1997</i> [41]; zobacz rozdział 4.2.2, str. 21.
Odsetek kobiet	■	■ ■	Na podstawie badań RCT: <i>Boguszewski 1998</i> [40] i <i>Butenandt 1997</i> [41] /na podstawie badań RCT: <i>Boguszewski 1998</i> [40] i <i>Butenandt 1997</i> [41]; zobacz rozdział 4.2.2, str. 21.
HSDS - wartość początkowa	■	■ ■	Na podstawie badań RCT: <i>Boguszewski 1998</i> [40] i <i>Butenandt 1997</i> [41] /na podstawie badań RCT: <i>Boguszewski 1998</i> [40] i <i>Butenandt 1997</i> [41]; zobacz rozdział 4.2.2, str. 21.
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	■	■	Na podstawie świadectwa „Kwalifikacja do stosowania hormonu wzrostu” (kod świadczenia 5.08.07.0000005) z Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) /koszt stały, bez zakresu zmienności; zobacz rozdział 4.2.4, str. 27.
Roczny koszt badań diagnostycznych (program lekowy)	■	■ ■	W oparciu o zapisy projektu programu lekowego [39] w zakresie badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu lekowego oraz Zarządzenia Prezesa NFZ /na podstawie minimalnych oraz maksymalnych cen punktów rozliczeniowych oraz odsetków pacjentów, u których poszczególne świadczenia będą przeprowadzone; zobacz rozdział 4.2.5, str. 27.
Opakowanie Omnitrope®	5 mg/1,5 ml i 10 mg/1,5 ml	tylko 5 mg/1,5 ml	W oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (minimum i maksimum)	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności
Dawka somatropiny [mg/kg/d]	0,0357	tylko 10 mg/1,5 ml	z dnia 24 lutego 2014 r. [54] /alternatywne refundowane opakowania produktu leczniczego Omnitrope®; zobacz rozdział 4.2.3, str. 24
Compliance	█	0,0229 0,0614 █ █	W oparciu o zapisy projektu programu lekowego [39] /na podstawie zakresu przedstawionego w projekcie programu lekowego [39]
Roczny koszt monitorowania po zakończeniu leczenia	█	█ █	Współczynnik compliance na poziomie 90%, co odpowiada pominięciu trzech iniekcji w skali miesiąca [32] /na podstawie alternatywnych dostępnych danych; zobacz rozdział 4.2.8, str. 29.
Roczny koszt monitorowania przy braku leczenia - dotyczy pacjentów nie leczonych	█	█ █ █	Postępowanie to zaleca się przeprowadzać u starszych dzieci raz na 6 miesięcy [15,16] /brak kosztów monitorowania (tj. koszt równy 0 PLN) oraz trzy porady w skali roku (tj. koszt równy 210,42 PLN); zobacz rozdział 4.2.6, str. 28
Wiek w momencie zakończenia leczenia	█	█ █	Średnia w grupie leczonej rhGH, Dahlgren 2005 [34] /minimum: na poziomie wieku kostnego dla dziewczynek, maksimum: na poziomie pełnoletności, gdy istnieje duże prawdopodobieństwo osiągnięcia wieku kostnego na poziomie 14 lat przez dziewczynki oraz 16 lat przez chłopców.
HSDS - wartość końcowa, somatropina	█	█ █	Na podstawie badań RCT: Boguszewski 1998 [40] i Bute-nandt 1997 [41] /na podstawie badań RCT: Boguszewski 1998 [40] i Bute-nandt 1997 [41]; zobacz rozdział 4.2.2, str. 21
HSDS - wartość końcowa,	█	█	Na podstawie badań RCT: Boguszewski 1998 [40] i Bute-

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (minimum i maksimum)	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności
brak leczenia		■	nandt 1997 [41] /na podstawie badań RCT: Boguszewski 1998 [40] i Bute-nandt 1997 [41]; zobacz rozdział 4.2.2, str. 21
Okres przyspieszonego wzrostania (catch up growth)	■	■	Efekt leczenia (mierzony wzrostem wyrażonym w SDS) osiągnięty po drugim roku leczenia nie ulega już znacznym zmianom w następnych latach leczenia [43] /założenia alternatywne na podstawie analiz ekonomicznych [9,10,11]; zobacz rozdział 4.2.2, str. 21;
		■	
		■	
Prawdopodobieństwo prze-rwania leczenia	■	■	Na podstawie badań RCT: Boguszewski 1998 [40] i Bute-nandt 1997 [41] /Na podstawie badań RCT: Boguszewski 1998 [40] i Bute-nandt 1997 [41]; zobacz rozdział 4.2.2, str. 21;
		■	
Użyteczności	użyteczności wg regresji (wartości na podstawie Takeda 2010)	użyteczność wg zakresów SDS	Na podstawie badania Christensen 2007 [30]/ Alternatywne użyteczności na podstawie badania Christensen 2007 [30]; zobacz rozdział 4.2.9, str. 29
Śmiertelność	■	■	Dane GUS (populacja ogólna) oraz Carel 2012 [38] (pacjentów ze wzrostem w chwili narodzin nie wyższym niż -2 SDS) /śmiertelność w populacji chorych z SGA na poziomie populacji ogólnej (tj. SGA nie wpływa na przeżycie) oraz śmiertelność w populacji chorych z SGA 2,21 razy wyższa (na podstawie 95% CI) od śmiertelności w populacji ogólnej; zobacz rozdział 4.2.7, str. 28
		■	
		■	
Stopy dyskontowe	■	■	Na podstawie Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3] i Wytycznych AOTM [4] /na podstawie Wytycznych AOTM [4]
		■	
		■	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (minimum i maksimum)	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
Horyzont czasowy	■	■	Horyzont dożywni zgodny z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] i Wytycznych AOTM [4] /minimum: na poziomie pełnoletności, gdy istnieje duże prawdopodobieństwo osiągnięcia wieku kostnego na poziomie 14 lat przez dziewczynki oraz 16 lat przez chłopców; maksimum: połowa horyzontu czasowego w celu zbadania wpływu skrócenia horyzontu na wyniki.
Wyniki badań klinicznych	Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussein 1994	Dahlgren 2005 GHRETARD/BPD/14-20-21/NL	Badania RCT włączone do przeglądu systematycznego [21] /dane z badań nie RCT o długim okresie obserwacji; zobacz rozdział zobacz rozdział 4.2.2, str. 21.
Waga [kg]	Tabela złożona (zobacz Tabela 27, str. 81)	Wartości minimalne: waga kobiet Wartości maksymalne: waga mężczyzn	Dane pochodzą z bazy KIGS (Pfizer <i>International growth study</i>) prowadzonej w Europie zachodniej i zostały przedstawione w analizie ekonomicznej ocenianej przez NICE [11].

4.5. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych

Tabela 11 przedstawia zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych. Wyniki zdrowotne oraz koszty przedstawiono dla porównania somatropina vs brak leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasu.

Tabela 11.
Zestawienie kosztów oraz wyników zdrowotnych dla porównania soma tropina vs brak leczenia

Parametr	Somatropina	Brak leczenia	Różnica
Wyniki zdrowotne bez dyskontowania			
Lata życia	████	████	██
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	████	████	████
Wyniki zdrowotne z dyskontowaniem			
Lata życia	████	████	██
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	████	████	████
Koszty bez dyskontowania █████			
Koszt łączny	████████	████████	████████
Koszt somatropiny	████████	I	████████
Koszt badań diagnostycznych	████████	████████	████████
Koszty z dyskontowaniem █████			
Koszt łączny	████████	████████	████████
Koszt somatropiny	████████	I	████████
Koszt badań diagnostycznych	████████	████████	████████
Koszty bez dyskontowania █████			
Koszt łączny	████████	████████	████████
Koszt somatropiny	████████	I	████████
Koszt badań diagnostycznych	████████	████████	████████
Koszty z dyskontowaniem █████			
Koszt łączny	████████	████████	████████
Koszt somatropiny	████████	I	████████
Koszt badań diagnostycznych	████████	████████	████████

Wartości w tabeli przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasu.

Koszty braku leczenia oszacowane na █████ są względnie niskie, co wynika z generowania jedynie kosztów monitorowania (dwie wizyty w poradni specjalistycznej w skali roku do osiągnięcia pełnoletniości). W sytuacji leczenia w ramach programu lekowego największe wydatki płatnika związane są z refundacją somatropiny: █████

4.6. Wyniki analizy koszty-użyteczność

4.6.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność, której wynikiem jest współczynnik ICUR wyrażający koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość przy wprowadzeniu programu lekowego w miejsce braku leczenia. Wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasu.

Tabela 12.
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego w porównaniu somatropina vs brak leczenia

Strategia leczenia	Somatropina	Brak leczenia	Wynik inkrementalny
Wariant [REDACTED]			
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]			[REDACTED]
Analiza progowa	Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.)		[REDACTED]
	Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.)		[REDACTED]
Wariant [REDACTED]			
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]			[REDACTED]
Analiza progowa	Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.)		[REDACTED]
	Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.)		[REDACTED]

Wartości w tabeli przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasu.

Włączenie chorego z SGA do programu lekowego zwiększa wyniki zdrowotne do 19,96 lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z 18,09 QALY przy braku leczenia. Różnica w wynikach zdrowotnych wynika z efektów stosowania somatropiny – zwiększenie wzrostu znajduje przełożenie w zwiększeniu użyteczności. Włączenie do programu pozwala zwiększyć o 1,87 liczbę lat życia skorygowanych o jakość.

Objęcie pacjenta programem lekowym generuje koszty [REDACTED]

[REDACTED] Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na poziomie

- [REDACTED] progu opłacalności (111 381 PLN/QALY);
- [REDACTED] progu opłacalności (111 381 PLN/QALY).

Wyniki analizy ekonomicznej dowodzą, że wprowadzenie programu lekowego jest kosztowo opłacalne w świetle obowiązującego progu opłacalności.

4.6.2. Analiza wrażliwości

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 13.
Wyniki analizy wrażliwości: somatropina vs brak leczenia

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (minimum i maksimum)	Somatropina		Brak leczenia		Różnica		ICUR [PLN / QALY]	Progowa CZN	
			Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY		5 mg / 1,5 ml	10 mg / 1,5 ml
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek kobiet	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
HSDS - wartość początkowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Roczny koszt badań diagnostycznych (pro-gram lekowy)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Opakowanie Omnitrope	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dawka somatropiny [mg/kg/d]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (minimum i maksimum)	Somatropina		Brak leczenia		Różnica		ICUR	Progowa CZN	
			Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY		5 mg /1,5 ml	10 mg /1,5 ml
Compliance	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Roczny koszt monitorowania po zakończeniu leczenia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Roczny koszt monitorowania przy braku leczenia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Roczny koszt monitorowania przy braku leczenia - dotyczy pacjentów nie leczonych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek w momencie zakończenia leczenia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
HSDS - wartość końcowa, somatropina	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
HSDS - wartość końcowa, brak leczenia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Okres przyspieszonego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (minimum i maksimum)	Somatropina		Brak leczenia		Różnica		ICUR [PLN / QALY]	Progowa CZN	
			Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY		5 mg / 1,5 ml	10 mg / 1,5 ml
wzrastania (catch up growth)		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Śmiertelność	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopy dyskontowe	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wyniki badań klinicznych	Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (minimum i maksimum)	Somatropina		Brak leczenia		Różnica		ICUR	Progowa CZN	
			Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY		Koszty [PLN]	QALY
Waga	Badanie KIGS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
* [REDACTED]											

Tabela 14.
Wyniki analizy wrażliwości: somatropina vs brak leczenia

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (minimum i maksimum)	Somatropina		Brak leczenia		Różnica		ICUR [PLN /QALY]	Progowa CZN	
			Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY		5 mg /1,5 ml	10 mg /1,5 ml
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
			■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek kobiet	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
			■	■	■	■	■	■	■	■	■
HSDS - wartość początkowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
			■	■	■	■	■	■	■	■	■
Roczny koszt badań diagnostycznych (pro-gram lekowy)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
			■	■	■	■	■	■	■	■	■
Opakowanie Omnitrope	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
			■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dawka somatropiny [mg/kg/d]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
			■	■	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (minimum i maksimum)	Somatropina		Brak leczenia		Różnica		ICUR	Progowa CZN	
			Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY		5 mg /1,5 ml	10 mg /1,5 ml
Compliance	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Roczny koszt monitorowania po zakończeniu leczenia	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Roczny koszt monitorowania przy braku leczenia	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Roczny koszt monitorowania przy braku leczenia - dotyczy pacjentów nie leczonych	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wiek w momencie zakończenia leczenia	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
HSDS - wartość końcowa, somatropina	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
HSDS - wartość końcowa, brak leczenia	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Okres przyspieszonego	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (minimum i maksimum)	Somatropina		Brak leczenia		Różnica		ICUR [PLN /QALY]	Progowa CZN	
			Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY		5 mg /1,5 ml	10 mg /1,5 ml
wzrastania (catch up growth)		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Śmiertelność	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopy dyskontowe	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wyniki badań klinicznych	Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (minimum i maksimum)	Somatropina		Brak leczenia		Różnica		ICUR	Progowa CZN	
			Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY		Koszty [PLN]	QALY
Waga	Badanie KIGS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiają poniższe wykresy.





Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że



. W wariacie



(dawka stosowania somatropiny 0,061 mg/kg/d, wartość końcowa wzrostu wyrażonego w SDS dla braku leczenia na poziomie



maksymalnym -2,73, dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie ■ 18-letni horyzont czasowy) ICUR ■ 111 381 PLN/QALY.

5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w ocenianej populacji pacjentów. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*),
- Embase

oraz medyczne serwisy internetowe:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*).

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania somatotropiny w ramach leczenia hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R62.9) oraz użyteczności stanów zdrowia, odnoszących się do analizowanej populacji, zostało przeprowadzone w następujących bazach: PubMed, Embase, Cochrane, CRD.

Kwerendę oparto na hasłach związanych z technologią medyczną, co pozwoliło przeprowadzić odpowiednio czułe wyszukiwanie bez zawężeń (które potencjalnie mogłyby zmniejszyć liczbę odnalezionych publikacji) do określonych komparatorów lub wybranych wskazań klinicznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje: *Christensen 2010a* [9], *Christensen 2010b* [10], *Takeda 2010* [11]. Publikacje przedstawiają wyniki ośmiu analiz ekonomicznych:

- *Christensen 2010a* przedstawia wyniki analizy koszty-użyteczność oceniającej opłacalność terapii somatropiną w warunkach brytyjskich u dzieci z SGA [9];
- *Christensen 2010b* przedstawia wyniki analizy koszty-użyteczność oceniającej opłacalność terapii somatropiną w warunkach szwedzkich u dzieci z SGA (oraz GHD) [10];
- *Takeda 2010* jest raportem HTA [11], w ramach którego:
 - oceniono analizy ekonomiczne, oceniające opłacalność terapii ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH), złożone przez podmioty odpowiedzialne (4 analizy koszty-użyteczność dla porównania somatropina vs brak leczenia oraz jedna analiza minimalizacji kosztów dla porównania Omnitrope® vs Genotropin®),

- przeprowadzono analizę koszty-użyteczność *de novo*.

Listę odnalezionych analiz ekonomicznych wraz z ich opisem przedstawia Tabela 21, str. 66.

6. Dyskusja

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o skonstruowany model farmakoekonomiczny, którego zadaniem było modelowanie przebiegu życia pacjentów z SGA. W modelu wykorzystano wiele danych pochodzących z różnych źródeł (często zagranicznych) w związku z czym wyniki wyznaczone w oparciu o modelowanie obarczone są pewnymi ograniczeniami. Z drugiej strony przeprowadzone modelowanie posiada również mocne strony.

Dane o skuteczności klinicznej zaczerpnięto z badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego [21], co gwarantuje, że wyniki dla somatropiny oraz braku leczenia odpowiadają tym samym warunkom klinicznym; badania RCT włączone do przeglądu systematycznego były badaniami o krótkim okresie obserwacji (2 lata), podczas gdy leczenie może trwać do około 10 lat; w związku z powyższym ekstrapolacja wyników z okresu 2-letniego na całe życie pacjenta może być obciążona pewną dozą niepewności; w modelu przyjęto, że okres „nadganiania wzrostu” (ang. *catch-up*) obejmować będzie pierwsze dwa lata stosowania somatropiny, tak jak to zostało przyjęte w opublikowanych analizach ekonomicznych dla somatropiny stosowanej u chorych z SGA [9,11]. Założenie to ma swoje uzasadnienie w wynikach badań klinicznych, gdzie zaobserwowano, że efekt leczenia (mierzony wzrostem wyrażonym w SDS) osiągnięty po drugim roku leczenia nie ulega już znacznym zmianom w następnych latach leczenia [43]. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla alternatywnych założeń dotyczących efektywności leczenia, uwzględniając również wyniki badań nierandomizowanych o długim okresie (około 10 lat) – obliczenia wykazały stabilność wniosków z analizy podstawowej, tj. somatropina wciąż pozostaje opłacalna kosztowo.

Koszty leczenia w ramach programu lekowego oszacowano na podstawie projektu programu lekowego (oraz wytycznych leczenia oraz monitorowania dzieci z SGA), co stanowi zaletę analizy kosztów, gwarantując, że oszacowania kosztów są właściwe dla analizowanego problemu zdrowotnego. Pomimo dużej wiarygodności analizy kosztów, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla alternatywnych założeń dotyczących kosztów – obliczenia wykazały stabilność wniosków z analizy podstawowej, tj. somatropina jest opłacalna kosztowo.

Prawdopodobieństwo zgonu wyznaczono zwiększając prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (dane GUS) o śmiertelność w populacji pacjentów ze wzrostem w chwili narodzin nie wyższym niż -2 SDS [38]. Rzeczne dane pochodzą z badania francuskiego, co sprawia, że dane te nie muszą w pełni odpowiadać warunkom polskim. W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że śmiertelność w populacji chorych z SGA jest na poziomie populacji ogólnej (tj. SGA nie wpływa na przeżycie) oraz, że śmiertelność w populacji chorych z SGA jest wyższa niż w analizie podstawowej – obliczenia wykazały stabilność wniosków z analizy podstawowej, tj. somatropina jest opłacalna kosztowo.

Aspekt dostosowania się chorych do zaleceń dotyczących dawkowania rhGH w ramach stosowania rhGH jest szeroko analizowany w piśmiennictwie, co wynika z generalnej zależności – pełniejsze dostosowanie się do zaleceń znajduje przełożenie w lepszych efektach leczenia [11,12,31, 32,51,52,53]. W ramach analizy wrażliwości niniejszej analizy ekonomicznej przetestowano szeroki

zakres dla wartości współczynnik *compliance* – obliczenia wykazały stabilność wniosków z analizy podstawowej, tj. somatropina jest opłacalna kosztowo.

W modelu użyteczności przyjęto na poziomie wyników brytyjskiego badania analizującego zależność pomiędzy wzrostem i użyteczności (z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D) [9,10,11,12,30]. Dane brytyjskie nie muszą w pełni odpowiadać warunkom polskim, w związku z czym w analizie wrażliwości rozważano alternatywne użyteczności – obliczenia wykazały stabilność wniosków z analizy podstawowej, tj. somatropina jest opłacalna kosztowo.

7. ZAŁĄCZNIKI

7.1. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane GUS)

W poniższej tabeli przedstawiono dane GUS dotyczące prawdopodobieństwa zgonu z podziałem na wiek oraz płeć [7].

Tabela 15.
Śmiertelność w populacji ogólnej z odziałem na wiek oraz płeć według danych GUS

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu mężczyzny	Prawdopodobieństwo zgonu kobiety	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu mężczyzny	Prawdopodobieństwo zgonu kobiety
0	0,00503	0,00426	51	0,00859	0,00324
1	0,00031	0,00021	52	0,00941	0,00358
2	0,00025	0,00015	53	0,01029	0,00394
3	0,00020	0,00012	54	0,01122	0,00433
4	0,00016	0,00010	55	0,01220	0,00475
5	0,00014	0,00010	56	0,01325	0,00519
6	0,00012	0,00009	57	0,01436	0,00567
7	0,00012	0,00009	58	0,01554	0,00619
8	0,00012	0,00009	59	0,01678	0,00675
9	0,00012	0,00008	60	0,01809	0,00735
10	0,00012	0,00009	61	0,01946	0,00798
11	0,00012	0,00010	62	0,02088	0,00864
12	0,00013	0,00011	63	0,02236	0,00933
13	0,00016	0,00013	64	0,02389	0,01006
14	0,00022	0,00016	65	0,02549	0,01083
15	0,00033	0,00018	66	0,02717	0,01166
16	0,00047	0,00021	67	0,02896	0,01255
17	0,00064	0,00023	68	0,03088	0,01353
18	0,00080	0,00024	69	0,03298	0,01464
19	0,00091	0,00024	70	0,03529	0,01591
20	0,00097	0,00024	71	0,03785	0,01740
21	0,00099	0,00023	72	0,04072	0,01914
22	0,00100	0,00023	73	0,04394	0,02121
23	0,00102	0,00023	74	0,04754	0,02366
24	0,00106	0,00022	75	0,05157	0,02655
25	0,00109	0,00022	76	0,05604	0,02994
26	0,00111	0,00022	77	0,06098	0,03387
27	0,00111	0,00024	78	0,06641	0,03837
28	0,00112	0,00027	79	0,07234	0,04348
29	0,00114	0,00031	80	0,07877	0,04921
30	0,00120	0,00033	81	0,08570	0,05555
31	0,00127	0,00036	82	0,09316	0,06253

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu mężczyzny	Prawdopodobieństwo zgonu kobiety	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu mężczyzny	Prawdopodobieństwo zgonu kobiety
32	0,00136	0,00039	83	0,10115	0,07014
33	0,00148	0,00043	84	0,10970	0,07840
34	0,00162	0,00047	85	0,11883	0,08733
35	0,00178	0,00053	86	0,12859	0,09698
36	0,00196	0,00058	87	0,13901	0,10737
37	0,00216	0,00065	88	0,15012	0,11856
38	0,00238	0,00073	89	0,16199	0,13062
39	0,00261	0,00082	90	0,17458	0,14352
40	0,00287	0,00091	91	0,18808	0,15752
41	0,00316	0,00103	92	0,20235	0,17245
42	0,00348	0,00115	93	0,21739	0,18830
43	0,00384	0,00129	94	0,23320	0,20508
44	0,00425	0,00145	95	0,24977	0,22278
45	0,00470	0,00164	96	0,26709	0,24138
46	0,00521	0,00185	97	0,28515	0,26086
47	0,00578	0,00208	98	0,30392	0,28120
48	0,00640	0,00233	99	0,32337	0,30236
49	0,00708	0,00261	100	0,34347	0,32429
50	0,00781	0,00291	-	-	-

Tabela na podstawie danych GUS: *Trwanie życia w 2012 r.* [7]

7.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych i użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania ludzkiego rekombinowanego hormonem wzrostu (rhGH) oraz użyteczności stanów zdrowia, odnoszących się do analizowanej populacji.

Tabela 16.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed – analizy ekonomiczne oraz użyteczności: SGA/IUGR, rhGH

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
1.	"Fetal Growth Retardation"[Mesh]	12 421
2.	Growth Retardation, Fetal	15 457
3.	Growth Retardation, Intrauterine	16657
4.	IUGR	16 267
5.	Intrauterine Growth Retardation	16 657
6.	Retardation, Fetal Growth	15 457
7.	OR: #1-6	17 318
8.	"Infant, Small for Gestational Age"[Mesh]	4 960
9.	"short for gestational age"	16
10.	"small for Gestational Age"	7 904
11.	„SGA infant“	142
12.	"small for gestational age infant"	5 037
13.	OR: #8-12	7 918
14.	#7 OR #13	23 316
15.	Human Growth Hormone"[Mesh]	10 585
16.	Human growth hormone	15 492
17.	Growth Hormone, Human	106 066
18.	Somatotropin Human	33 902
19.	„Somatropin Human“	66 999
20.	hGH	4060
21.	Somatropin	106 083
22.	Serostim	33 771
23.	Serono Brand of Human Growth Hormone	33 768
24.	Zomacton	33 768
25.	Ferring Brand of Human Growth Hormone	33 768
26.	Cryo-Tropin	33 768
27.	Cryo Tropin	33 768
28.	CryoTropin	33 768
29.	Cryopharma Brand of Human Growth Hormone	33 768
30.	Recombinant Human Growth Hormone	33 768

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
31.	r-hGH-M	33 768
32.	Humatrope	33 771
33.	Umatrope	33 768
34.	Lilly Brand of Human Growth Hormone	33 768
35.	Eli Lilly Brand of Human Growth Hormone	33 768
36.	Irisfarma Brand of Human Growth Hormone/Maxomat	33 768
37.	Sanofi Synthelabo Brand of Human Growth Hormone	33 768
38.	Norditropin	33 768
39.	Novo Nordisk Brand of Human Growth Hormone	33 768
40.	Norditropin Simplexx	33 768
41.	Norditropine	33 768
42.	Nutropin	33 769
43.	Hoffmann La-Roche Brand of Human Growth Hormone	33 768
44.	Omnitrope	33 772
45.	Sandoz Brand of Human Growth Hormone	33 768
46.	Saizen	33 776
47.	Allphar Brand of Human Growth Hormone	33 768
48.	Genotropin	33 784
49.	Pfizer Brand of Human Growth Hormone	33 768
50.	Genotonorm	33 769
51.	OR: #15-50	106 509
52.	#14 AND #51	1063
53.	#52 AND Humans, English, French, German, Polish	865

Data wyszukiwania: 30 grudnia 2013 r.

Tabela 17.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bibliotece Cochrane – analizy ekonomiczne oraz użyteczności: SGA/IUGR, rhGH

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
1.	"Fetal Growth Retardation"[Mesh]	257
2.	Growth Retardation, Fetal	436
3.	Growth Retardation, Intrauterine	333
4.	IUGR	185
5.	Intrauterine Growth Retardation	333
6.	Retardation, Fetal Growth	436
7.	OR: #1-6	568
8.	"Infant, Small for Gestational Age"[Mesh]	200
9.	"short for gestational age"	1 187

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
10.	"small for Gestational Age"	1 504
11.	„SGA infant“	183
12.	"small for gestational age infant"	1 154
13.	OR: #8-12	1 971
14.	#7 OR #13	2 329
15.	Human Growth Hormone"[Mesh]	1 345
16.	Human growth hormone	5 162
17.	Growth Hormone, Human	5 162
18.	Somatotropin Human	100
19.	„Somatropin Human“	49
20.	hGH	246
21.	Somatropin	51
22.	Serostim	7
23.	Serono Brand of Human Growth Hormone	3
24.	Zomacton	5
25.	Ferring Brand of Human Growth Hormone	3
26.	Cryo-Tropin	0
27.	Cryo Tropin	0
28.	CryoTropin	0
29.	Cryopharma Brand of Human Growth Hormone	0
30.	Recombinant Human Growth Hormone	947
31.	r-hGH-M	0
32.	Humatrope	12
33.	Umatrope	0
34.	Lilly Brand of Human Growth Hormone	4
35.	Eli Lilly Brand of Human Growth Hormone	4
36.	Irisfarma Brand of Human Growth Hormone/Matomat	0
37.	Sanofi Synthelabo Brand of Human Growth Hormone	0
38.	Norditropin	29
39.	Novo Nordisk Brand of Human Growth Hormone	3
40.	Norditropin Simplexx	2
41.	Norditropine	0
42.	Nutropin	14
43.	Hoffmann La-Roche Brand of Human Growth Hormone	3
44.	Omnitrope	3
45.	Sandoz Brand of Human Growth Hormone	1
46.	Saizen	14

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
47.	Allphar Brand of Human Growth Hormone	0
48.	Genotropin	40
49.	Pfizer Brand of Human Growth Hormone	3
50.	Genotonorm	3
51.	OR: #15-50	5 201
52.	#14 AND #51	258

Data wyszukiwania: 30 grudnia 2013 r.

Tabela 18.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bibliotece Embase – analizy ekonomiczne oraz użyteczności: SGA/IUGR, rhGH

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
1.	"Intrauterine Growth Retardation"[Emtree]	25 318
2.	Growth Retardation, Fetal	23 058
3.	Growth Retardation, Intrauterine	27 626
4.	IUGR	5 735
5.	Intrauterine Growth Retardation	27 626
6.	Retardation, Fetal Growth	23 056
7.	OR: #1-6	38 321
8.	"Small for date infant"[Emtree]	7 219
9.	"short for gestational age"	22
10.	"small for Gestational Age"	9 664
11.	„SGA infant”	7 262
12.	"small for gestational age infant"	221
13.	OR:#8-12	9 678
14.	Human Growth Hormone"[Emtree]	9 661
15.	Human growth hormone	13 770
16.	Growth Hormone, Human	9 699
17.	Somatotropin Human	9 669
18.	„Somatropin Human”	8
19.	hGH	12 661
20.	Somatropin	9 727
21.	Serostim	9 661
22.	Serono Brand of Human Growth Hormone	3
23.	Zomacton	9 661
24.	Ferring Brand of Human Growth Hormone	0
25.	Cryo-Tropin	0
26.	Cryo Tropin	0

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
27.	CryoTropin	0
28.	Cryopharma Brand of Human Growth Hormone	0
29.	Recombinant Human Growth Hormone	34 506
30.	r-hGH-M	0
31.	Humatrope	9 663
32.	Umatrope	9 661
33.	Lilly Brand of Human Growth Hormone	5
34.	Eli Lilly Brand of Human Growth Hormone	0
35.	Irisfarma Brand of Human Growth Hormone/Matomat	0
36.	Sanofi Synthelabo Brand of Human Growth Hormone	2
37.	Norditropin	9 667
38.	Novo Nordisk Brand of Human Growth Hormone	11
39.	Norditropin Simplexx	29
40.	Norditropine	5
41.	Hoffmann La-Roche Brand of Human Growth Hormone	8
42.	Omnitrope	9 662
43.	Sandoz Brand of Human Growth Hormone	8
44.	Saizen	9 674
45.	Allphar Brand of Human Growth Hormone	0
46.	Genotropin	9 672
47.	Pfizer Brand of Human Growth Hormone	15
48.	Genotonorm	802
49.	OR: #14 - 48	45 961
50.	#7 OR #13	40 140
51.	#50 AND #49	644

Data wyszukiwania: 03 stycznia 2014 r.

Tabela 19.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD – analizy ekonomiczne oraz użyteczności: SGA/IUGR, rhGH

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
1.	Human Growth Hormone"[Mesh]	55
2.	Human growth hormone	68
3.	Growth Hormone, Human	0
4.	Somatotropin Human	0
5.	Somatropin Human	0
6.	hGH	5
7.	Somatropin	12

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
8.	Serostim	0
9.	Serono Brand of Human Growth Hormone	0
10.	Zomacton	0
11.	Ferring Brand of Human Growth Hormone	0
12.	Cryo-Tropin	0
13.	Cryo Tropin	0
14.	CryoTropin	0
15.	Cryopharma Brand of Human Growth Hormone	0
16.	Recombinant Human Growth Hormone	29
17.	r-hGH-M	0
18.	Humatrope	0
19.	Umatrope	0
20.	Lilly Brand of Human Growth Hormone	0
21.	Eli Lilly Brand of Human Growth Hormone	0
22.	Irisfarma Brand of Human Growth Hormone Maxomat	0
23.	Sanofi Synthelabo Brand of Human Growth Hormone	0
24.	Norditropin	2
25.	Novo Nordisk Brand of Human Growth Hormone	0
26.	Norditropine	0
27.	Nutropin	0
28.	Hoffmann La-Roche Brand of Human Growth Hormone	0
29.	Omnitrope	0
30.	Sandoz Brand of Human Growth Hormone	0
31.	Saizen	0
32.	Allphar Brand of Human Growth Hormone	0
33.	Genotropin	0
34.	Pfizer Brand of Human Growth Hormone	0
35.	Genotonorm	0
36.	OR: #1-35	72

Data wyszukiwania: 30 grudnia 2013 r.

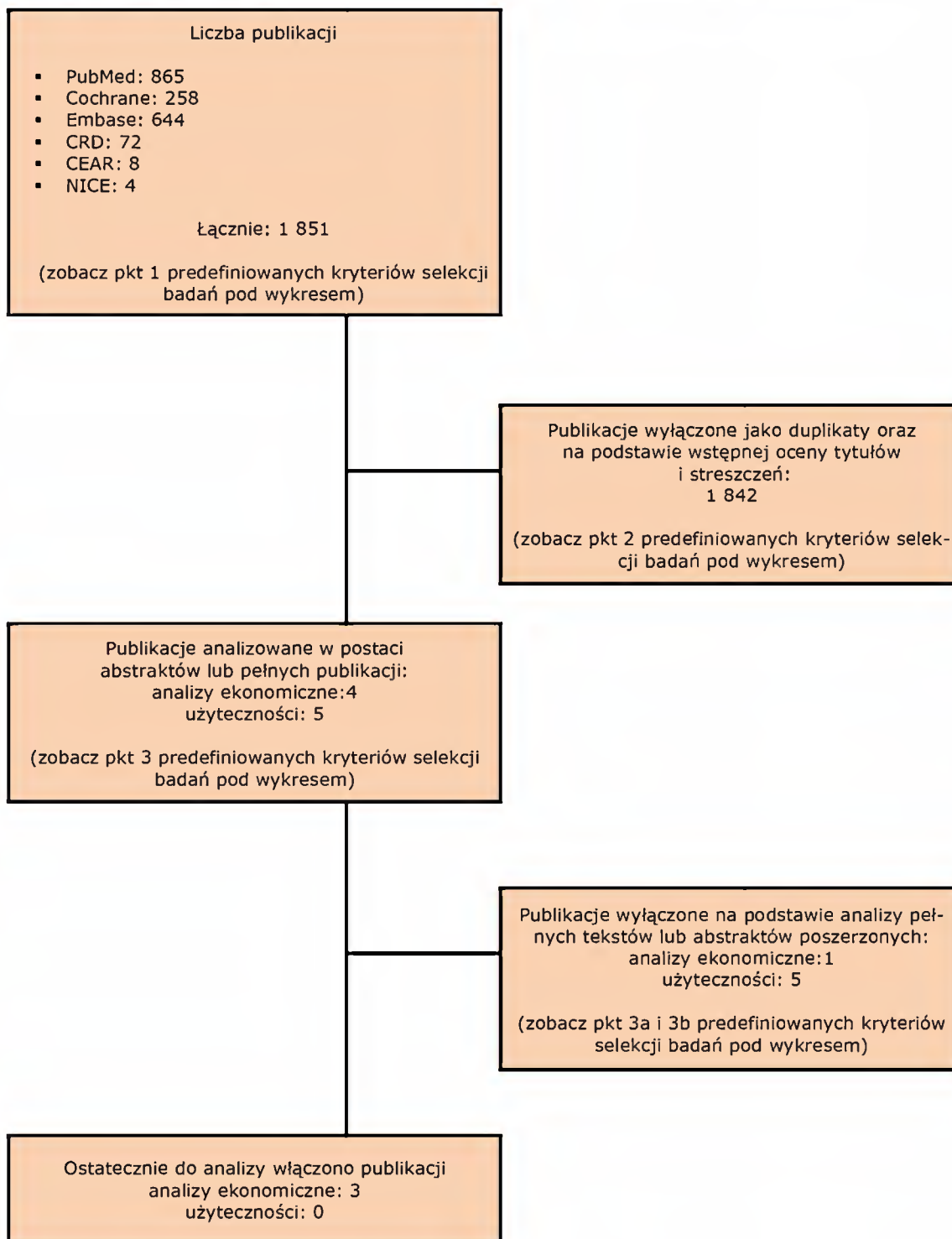
Tabela 20.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEAR – analizy ekonomiczne oraz użyteczności: SGA/IUGR, rhGH

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
1.	Fetal Growth Retardation	0
2.	IUGR	0
3.	Intrauterine Growth Retardation	0

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
4.	Small for Gestational Age	1
5.	short for gestational age	0
6.	SGA	8
7.	Human growth hormone	0
8.	Somatotropin Human	0
9.	hGH	0
10.	Somatropin	2
11.	Serostim	0
12.	Zomacton	0
13.	Cryo-Tropin	0
14.	Cryo Tropin	0
15.	CryoTropin	0
16.	Recombinant Human Growth Hormone	0
17.	r-hGH-M	0
18.	Humatrope	0
19.	Umatrope	0
20.	Norditropin	0
21.	Norditropine	0
22.	Nutropin	0
23.	Omnitrope	0
24.	Saizen	0
25.	Genotropin	0
26.	Genotonorm	0
27.	OR: #1-26	8

Data wyszukiwania: 03 stycznia 2014 r.

Wykres 3.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne oraz użyteczności: SGA/IUGR, rhGH



Predefiniowane kryteria selekcji badań:

1. wyszukiwanie abstraktów: zgodnie z hasłami kwerend; zobacz: Tabela 16 (str. 57), Tabela 17 (str. 58), Tabela 18 (str. 60), Tabela 19 (str. 61), Tabela 20 (str. 62);
 2. selekcja na podstawie wstępnej oceny tytułów i streszczeń; w trakcie tej selekcji wyszukiwa-
- no:

- a) analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami jakiegokolwiek technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;
do dalszego etapu przeglądu systematycznego (analiza pełnych treści publikacji) włączono publikacje, których tytuły lub abstrakty zawierały informacje o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej dla wnioskowanej technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu; jeśli na podstawie tytułu oraz abstraktu nie było możliwe jednoznaczne stwierdzenie, czy publikacja jest opisem analizy ekonomicznej, publikację taką włączono do następnego etapu przeglądu systematycznego (tj. do etapu analizowania pełnych treści publikacji);
 - b) badania pierwotne i wtórne użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby;
do dalszego etapu przeglądu systematycznego włączono publikacje, których tytuły lub abstrakty zawierały informacje o użytecznościach dla stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby: leczenie, brak leczenia, zgon (schemat modelu przebiegu choroby przedstawia Rysunek 1, str. 19); jeśli na podstawie tytułu oraz abstraktu nie było możliwe jednoznaczne stwierdzenie, czy publikacja zawiera użyteczności dla stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby, publikację taką włączono do następnego etapu przeglądu systematycznego (tj. do etapu analizowania pełnych treści publikacji);
3. selekcja na podstawie pełnych publikacji albo abstraktów (w przypadku braku pełnych treści publikacji; dotyczy abstraktów konferencyjnych); w trakcie tej selekcji wyszukiwano:
- a) pełnych publikacji oraz abstraktów (w przypadku braku pełnych treści publikacji; dotyczy abstraktów konferencyjnych) analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami jakiegokolwiek technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;
z przeglądu wyłączono publikację nie będącą analizą ekonomiczną (brak porównania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku);
 - b) pełnych publikacji badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby;
z przeglądu wyłączono publikacje nie przedstawiające użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (niezgodność stanów zdrowia i populacji).

7.3. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Tabela 21.
Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania somatropiny u dzieci z SGA – Christensen 2010

Publikacja	Christensen 2010a [9]	Christensen 2010b [10]
Interwencje	Somatropina (0,033 mg/kg/d) vs brak leczenia	Somatropina (0,034 mg/kg/d) vs brak leczenia
Populacja	SGA	SGA (oraz GHD)
Technika analityczna	Analiza koszty-użyteczność (CUA)	Analiza koszty-użyteczność (CUA)
Kraj	Wielka Brytania	Szwecja
Waluta	£ (funt brytyjski)	SEK (korona szwedzka)
Perspektywa	National Health Service (NHS)	Swedish Health Service
Model	Model Markowa z trzema stanami: - przeżycie oraz leczenie - przeżycie oraz brak leczenia - zgon	Model Markowa z trzema stanami: - przeżycie oraz leczenie - przeżycie oraz brak leczenia - zgon
Horyzont	Dożywotni	Dożywotni
Długość cyklu w modelu	1 rok	2 rok
Efektywność kliniczna - somatropina	Somatropina: Badanie RCTGHRETARD/BPD/14-20-21* (ramiona: somatropina 3IU/m ² /dzień, somatropina 6IU/m ² /dzień) Dane z poziomu pacjenta	Somatropina: Badanie RCTGHRETARD/BPD/14-20-21* (ramiona: somatropina 3IU/m ² /dzień, somatropina 6IU/m ² /dzień) Dane z poziomu pacjenta
Efektywność kliniczna - brak leczenia	Brak leczenia: Dane dotyczące wzrostu u dzieci nieleczonych (CGF 2009 [28]) Nie uwzględniono działań niepożądanych.	Brak leczenia: Dane dotyczące wzrostu u dzieci nieleczonych (CGF 2009 [28]) Nie uwzględniono działań niepożądanych.
Ewentualne przerwanie leczenia	Nie uwzględniono	Nie uwzględniono
Koszty	Dzieci leczone somatropiną: - somatropina, - radiografia dłoni - wizyty specjalistyczne (endokrynolog) - badania krwi, - opieka pielęgniarska Dzieci nieleczone: - wizyty specjalistyczne (endokrynolog)	Koszty związane z terapią dzieci z SGA

Publikacja	Christensen 2010a [9]	Christensen 2010b [10]
Użyteczności	Liniowa zależność pomiędzy HSDS i użytecznością w oparciu o własne przeliczenia bazujące na użytecznościach z publikacji Christensen 2007 [30]	Liniowa zależność pomiędzy HSDS i użytecznością w oparciu o własne przeliczenia bazujące na użytecznościach z publikacji Christensen 2007 [30]
Dane dotyczące śmiertelności	Śmiertelność z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii.	Śmiertelność z populacji ogólnej Szwecji.
Dyskontowanie	Dla interwencji i komparatora przyjęto równą śmiertelność koszty: 3,5% QALY: 3,5%	Dla interwencji i komparatora przyjęto równą śmiertelność koszty: 3% QALY: 3%
Compliane	90% (na podstawie Lusting 2004 [32])	90% (na podstawie Lusting 2004 [32])
Weryfikacja niepewności wyników	Deterministyczna analiza wrażliwości oraz analiza probabilistyczna	Deterministyczna analiza wrażliwości oraz analiza probabilistyczna
Wyniki	<p>Koszty</p> <p>Somatropina: £73 362 brak leczenia: £3 100</p> <p>QALY (bez dyskontowania) Somatropina: 22,23 (61,47) brak leczenia: 19,28 (53,51)</p> <p>ICUR: £23 807/QALY (bez dyskontowania: £10 562/QALY) (WTP: £30000/QALY)</p> <p>Somatropina jest kosztowo efektywna</p>	<p>Wyniki dla SGA:</p> <p>różnica w kosztach: 792,489 SEK (somatropina generuje wyższe koszty) różnica w QALY: 3,29 QALY (na korzyść somatropiny)</p> <p>ICUR: 240 831 SEK (WTP: 500 000 – 600 000 SEK/QALY)</p> <p>Somatropina jest kosztowo efektywna</p>
Wnioski autorów publikacji	Somatropina jest kosztowo efektywna	Somatropina jest kosztowo efektywna

* <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01697644?term=GHRETARD%2FBPD%2E14&rank=1>, data dostępu 27 stycznia 2014 r.

Tabela 22.
Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania somatropiny u dzieci z SGA – Takeda 2010

Takeda 2010 [11]						
Publikacja	Genotropin (Pfizer)	Humatrope (Eli Lilly)	Saizen (Merck Serono)	Norditropin SimpleXx (Novo Nordisk)	Omnitrope (Sandoz)	Analiza przeprowadzona przez SHTAC
Interwencje	Somatropina (0,04 mg/kg/d) vs brak leczenia	Somatropina vs brak leczenia	Somatropina vs brak leczenia	Somatropina vs brak leczenia	Omnitrope vs Genotropin	Somatropina vs brak leczenia
Populacja	SGA					
Technika analityczna	Analiza koszty-użyteczność (CUA)					
Kraj	Wielka Brytania					
Waluta	£ (funt brytyjski)					
Perspektywa	National Health Service (NHS) i Personal Social Services (PSS)					
Model	Na podstawie modelu z Bryant 2002 [29]; model Markowa z trzema stanami: - przeżycie oraz leczenie - przeżycie oraz brak leczenia - zgon					
Horyzont	Dożywotni					
Długość cyklu w modelu	Nie podano informacji					
Efektywność kliniczna - somatropina	KIGS database* (dane udostępnione przez podmiot odpowiedzialny) Działania niepożądane: nie uwzględniono.	Działania niepożądane: nie uwzględniono.		Działania niepożądane: nie uwzględniono.		
Efektywność kliniczna - brak leczenia	Brak korzyści wyrażonych użytecznościami					
Ewentualne przerwanie leczenia	Po pierwszym roku leczenia					
Koszty	rhGH, monitorowanie (nie podano szczegółów)					
Użyteczności	Na podstawie Christensen 2007 [30] Pełny wzrost użyteczno-	Na podstawie Christensen 2007 [30]		Nie uwzględniono		Na podstawie Christensen 2007 [30]
				Nie podano szczegółów		Nie uwzględniono (w oparciu o opinie ekspertów)
				Nie podano szczegółów		rhGH, inne koszty - nie podano informacji
				Nie podano szczegółów		Model Markowa z trzema stanami: - przeżycie oraz leczenie - przeżycie oraz brak leczenia - zgon
				Nie podano szczegółów		Dożywotni (maksymalnie 100 r.ż.) 1 rok
				Nie podano szczegółów		Philip 2009 [33]
				Nie podano szczegółów		Nie uwzględniono (w oparciu o opinie ekspertów)
				Nie podano szczegółów		rhGH, koszty monitorowania; pacjenci są monitorowani do osiągnięcia dorosłości (17 r.ż.)
				Nie podano szczegółów		Na podstawie Christensen 2007 [30]

		Takeda 2010 [11]				
Publikacja	Genotropin (Pfizer)	Humatrope (Eli Lilly)	Saizen (Merck Serono)	Norditropin SimpleXx (Novo Nordisk)	Omnitrope (Sandoz)	Analiza przeprowadzona przez SHTAC
Dane dotyczące śmiertelności	ści uzyskiwany po drugim roku leczenia. Na poziomie populacji ogólnej z Walii i Anglii				Nie podano szczegółów	Na poziomie populacji ogólnej z Walii i Anglii skorygowane o SMR dla SGA. Uwzględniono zależność pomiędzy wzrostem w momencie narodzin a śmiertelnością (Kajantie 2005 [8]) (nie podano wartości)
Dyskontowanie	koszty: 3,5% QALY: 3,5%				Nie dyskontowano	koszty: 3,5% QALY: 3,5%
Compliance	90% (bez wpływu na skuteczność leczenia)				Nie podano szczegółów	85% (Kapoor 2008 [31]) (bez wpływu na skuteczność leczenia)
Weryfikacja niepewności wyników	Nie podano informacji				Nie podano szczegółów	Deterministyczna analiza wrażliwości oraz analiza probabilistyczna
Wyniki	różnica w kosztach: £54 088 (somatropina generuje wyższe koszty) różnica w QALY: 2,98 QALY (na korzyść somatropiny) ICUR: £18 167/QALY (WTP: £30 000/QALY)	różnica w kosztach: £42 340 (somatropina generuje wyższe koszty) różnica w QALY: 2,98 QALY (na korzyść somatropiny) ICUR: £14 221/QALY (WTP: £30 000/QALY)	różnica w kosztach: £54 087 (somatropina generuje wyższe koszty) różnica w QALY: 2,98 QALY (na korzyść somatropiny) ICUR: £18 167/QALY (WTP: £30 000/QALY)	różnica w kosztach: £51 745 (somatropina generuje wyższe koszty) różnica w QALY: 2,77 QALY (na korzyść somatropiny) ICUR: £18 655/QALY (WTP: £30 000/QALY)	Omnitrope® generuje mniejsze koszty w porównaniu z Genotropin	różnica w kosztach: £31 999 (somatropina generuje wyższe koszty) różnica w QALY: 0,97 QALY (na korzyść somatropiny) ICUR: £33 079/QALY (WTP: £30 000/QALY)
Wnioski autorów publikacji	Somatropina jest kosztowo efektywna	Somatropina jest kosztowo efektywna	Somatropina jest kosztowo efektywna	Somatropina jest kosztowo efektywna	Nie podano	ICUR jest wyższy od WTP

* KIGS - Kabi International Growth Study Database.

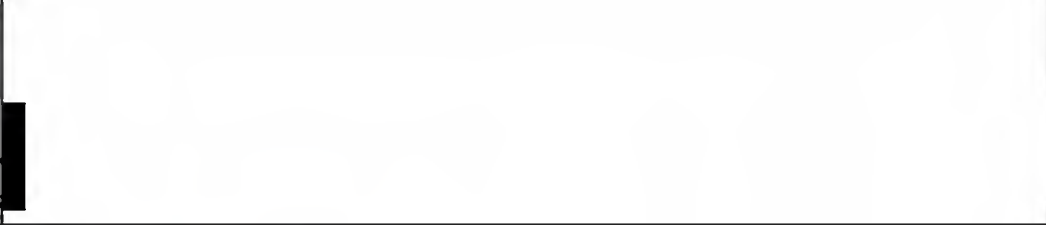







7.4. Analiza kosztów: badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego

Tabela 23
Oszacowanie kosztu badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu lekowego

	Czas monitorowania leczenia ¹	Badania diagnostyczne ¹	Nazwa świadczenia (kod świadczenia) ²	Wartość punktowa świadczenia [pkt] ³	Cena punktu [PLN/pkt] ⁴	Liczba świadczeń /rok ¹	Koszt /rok ⁵	
Badania jednorazowe	po 90 dniach od rozpoczęcia leczenia	1) pomiar stężenia IGF-I	Lista podstawowa [48]: W1: Somatomedyna C (IGF-1) (ICD9: 032)					
		2) pomiar stężenia IGFBP3	Przyjęto jak dla świadczeń z Listy podstawowej W1 [48]					
Badania cykliczne	po 180 dniach od rozpoczęcia leczenia	1) test obciążenia glukozą, z oceną glikemii i insulinemii,	Lista podstawowa [48]: W1: Glukoza (ICD9: L43), W1: Hemoglobina glikowana (HbA1c) (ICD9: L55), W1: Insulina (ICD9: L97)					
		1) krótka 24- lub 48 godzinna hospitalizacja	hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (5.08.07.0000002) [44]					
		2) ocena rozwoju somatycznego, w tym pomiary antropometryczne z uwzględnieniem wysokości i masy ciała, oraz obwodu głowy i klatki piersiowej,	(P: w ramach hospitalizacji)					
		3) pomiar ciśnienia tętniczego krwi,	(P: w ramach hospitalizacji)					
		1) pomiar glikemii na czczo,	Lista podstawowa [48]: W1: Glukoza (ICD9: L43)					
Badania cykliczne	co 180 dni	2) określenie odsetka glikowanej hemoglobiny HbA1c,	Lista podstawowa [48]: W1: Hemoglobina glikowana (HbA1c) (ICD9: L55)					
		3) pomiar stężenia IGF-I,	Lista podstawowa [48]: W1: Somatomedyna C (IGF-1) (ICD9: 032)					
		4) pomiar stężenia (TSH)	Lista podstawowa [48]: W1: Hormon tyreotropowy (TSH) (ICD9: L69)					
		5) pomiar stężenia (fT4)	Lista podstawowa [48]:					

Czas monitorowania leczenia ¹	Badania diagnostyczne ¹	Nazwa świadczenia (kod świadczenia) ²	Wartość punktowa świadczenia [pkt] ³	Cena punktu [PLN/pkt] ⁴	Liczba świadczeń /rok ¹	Koszt /rok ⁵
co 365 dni	6) Jonogram surowicy krwi (co najmniej pomiar stężenia Na i Ca),	W1: Tyroksyna wolna (FT4) (ICD9: O69) Lista podstawowa [48]: Jonogram: (co najmniej: sól, wapń: 2 xW1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	1) test obciążenia glukozą, z oceną glikemii i insulinemii,	Lista podstawowa [48]: W1: Glukoza (ICD9: L43), W1: Hemoglobina glikowana (HbA1c) (ICD9: L55), W1: Insulina (ICD9: L97) Przyjęto jak dla świadczeń z Listy podstawowej W1 [48]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2) pomiar stężenia IGFBP3,	Lista podstawowa [48]: W1: Triglucerydy (ICD9: O49)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	3) pomiar stężenia triglicerydów,	Lista podstawowa [48]: W1: Cholesterol całkowity (ICD9: I99)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	4) pomiar stężenia całkowitego cholesterolu	Lista podstawowa [48]: W1: Cholesterol LDL (ICD9: K03)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	5) pomiar frakcji LDL cholesterolu	Lista podstawowa [48]: W1: Cholesterol HDL (ICD9: K01)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	6) pomiar frakcji HDL cholesterolu,	Lista podstawowa [48]: W1: Badanie dna oka (ICD9: 95.1902)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	7) badanie dna oka, w przypadku podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi i/lub innych niepokojących objawów (ok. 5-10% przypadków),	W2 Badania dodatkowe - grupa 1 [48]: W2: Rtg kości kończyny górnej - celowane lub czynnościowe (ICD9: 88.241)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	8) RTG śródreżca, do oceny wieku kostnego,	Lista podstawowa [48]: W1: Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów) (ICD9: C55)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	9) morfologia krwi z rozmazem,	porada lekarska diagnostyczna (kod świadczenia 5.15.12.0000127) w ramach „świadczenia psychologiczne” (kod świadczenia 04.1790.007.02) [50]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10) ocena rozwoju psychoruchowego dziecka, u starszych dzieci z ilorazem inteligencji – IQ (przeprowadzona przez psychologa zajmującego się dziećmi) (ok. 25-30% dzieci z upośledzonym rozwojem psychoruchowym i/lub intelektualnym),						[redacted]

Czas monitorowania leczenia ¹	Badania diagnostyczne ¹	Nazwa świadczenia (kod świadczenia) ²	Wartość punktowa świadczenia [pkt] ³	Cena punktu [PLN/pkt] ⁴	Liczba świadczeń /rok ¹	Koszt /rok ⁵
	<p>11) w przypadku podejrzenia złuszczenia głowy kości udowej — badania diagnostyczne niezbędne do zdiagnozowania tej choroby (RTG, TK lub MRI stawów biodrowych, konsultacja ortopedyczna) (ok. 2–3% przypadków),</p>	<p>RTG: W2 (ICD9: 87/88) [48] TK: TK: badanie innej okolicy anatomicznej 1) bez środka kontrastowego (5.03.00.0000070) / TK: badanie innej okolicy anatomicznej 1) ze środkiem kontrastowym (5.03.00.0000095) / TK: innej okolicy anatomicznej 1) bez i ze środkiem kontrastowym (5.03.00.0000071) [47] MRI: MR: badanie innej okolicy anatomicznej 1) bez środka kontrastowego (5.03.00.0000076) [47] Konsultacja ortopedyczna: W11 [48]</p>				
	<p>12) w przypadku objawów pseudo-tumor cerebri — jonogram surowicy krwi, konsultacje okulisty i neurologa i/lub neurochirurga z obrazowaniem OUN (TK lub MRI) (ok. 2–5% przypadków),</p>	<p>Jonogram: (sód, potas, wapń, magnez, żelazo i chlorok: 6 x W1) Konsultacja: W12 (Świadczenie specjalistyczne 2-go typu) [48] TK: TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) bez środka kontrastowego (5.03.00.0000096) / TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) ze środkiem kontrastowym (5.03.00.0000097) / TK: badanie</p>				

	Czas monitorowania leczenia ¹	Badania diagnostyczne ¹	Nazwa świadczenia (kod świadczenia) ²	Wartość punktowa świadczenia [pkt] ³	Cena punktu [PLN/pkt] ⁴	Liczba świadczeń /rok ¹	Koszt /rok ⁵
			<p>dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) bez i ze środkiem kontrastowym (5.03.00.0000073) [47]</p> <p>MRI: MR: badanie głowy bez środka kontrastowego (5.03.00.0000075) / MR: badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym (5.03.00.0000078) / MR: badanie innej okolicy anatomicznej 1) bez środka kontrastowego (5.03.00.0000076) / MR: badanie innej okolicy anatomicznej 1) bez i ze środkiem kontrastowym (5.03.00.0000079) / badanie czynnościowe mózgu – MR (5.03.00.0000106) [47]</p>				
co 365 dni w zależności od potrzeb	1) USG jamy brzusznej,	W2 Badania dodatkowe - grupa 1 USG brzucha i przestveni zaotrzewnowej (ICD9: 88.761) [48]					

Czas monitorowania leczenia ¹	Badania diagnostyczne ¹	Nazwa świadczenia (kod świadczenia) ²	Wartość punktowa świadczenia [pkt] ³	Cena punktu [PLN/pkt] ⁴	Liczba świadczeń /rok ¹	Koszt /rok ⁵
	2) USG klatki piersiowej,	W2 Badania dodatkowe - grupa 1 USG klatki piersiowej (ICD9: 88.738) [48]				
	3) konsultacja ortopedyczna,	W11 [48]				
	4) konsultacja okulistyczna,	W11 [48]				
	5) konsultacja neurologiczna,	W11 [48]				
	6) konsultacja chemo-onkologa,	W11 [48]				
	7) konsultacja genetyczna,	W11 [48]				
	8) konsultacja psychologiczna,	porada lekarska diagnostyczna (kod świadczenia 5.15.12.0000127) w ramach „świadczenia psychologiczne” (kod świadczenia 04.1790.007.02) [50]				
	9) tomografia komputerowa,	Jak dla 12 z poprzedniej kategorii: TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) bez środka kontrastowego (5.03.00.0000096) / TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) ze środkiem kontrastowym (5.03.00.0000097) / TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) bez i ze środkiem kontrastowym (5.03.00.0000073) [47]				
	10) rezonans magnetyczny.	Jak dla 12 z poprzedniej kategorii: MR: badanie głowy bez środka kontrastowego (5.03.00.0000075) / MR:				

Czas monitorowania leczenia ¹	Badania diagnostyczne ¹	Nazwa świadczenia (kod świadczenia) ²	Wartość punktowa świadczenia [pkt] ³	Cena punktu [PLN/pkt] ⁴	Liczba świadczeń /rok ¹	Koszt /rok ⁵
		badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym (5.03.00.0000078) / MR: badanie innej okolicy anatomicznej 1) bez środka kontrastowego (5.03.00.0000076) / MR: badanie innej okolicy anatomicznej 1) bez i ze środkiem kontrastowym (5.03.00.0000079) / badanie czynnościowe mózgu – MR (5.03.00.0000106) [47]	█			
	łącznie					█
łącznie						█

¹ na podstawie projektu programu lekowego [39];

² świadczenie przypisane do danego badania diagnostycznego;

³ wartość punktowa świadczenia przypisanego do danego badania diagnostycznego;

⁴ cena punktu rozliczeniowego świadczenia przypisanego do danego badania diagnostycznego (zobacz Tabela 24, str. 76);

⁵ iloczyn liczby danego świadczenia w skali roku, wartości punktowej świadczenia, ceny punktu rozliczeniowego oraz (jeśli dotyczy) odsetka pacjentów, u których dane świadczenie zostanie przeprowadzone.

Tabela 24
Ceny punktów rozliczeniowych w ramach uwzględnionych ambulatoryjnych świadczeń szpitalnych oraz leczenia szpitalnego

Produkt	Średnia cena punktu [PLN/pkt]	Minimalna cena punktu [PLN/pkt]	Maksymalna cena punktu [PLN/pkt]
02.1031.001.02 ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE ENDOKRYNOLOGII DLA DZIECI	█	8,9	11,5
02.7220.072.02 BADANIA TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ (TK)	█	7,20	10,00
02.7250.072.02 BADANIA REZONANSU MAGNETYCZNEGO (RM)	█	7,20	10,00
04.1790.007.02 ŚWIADCZENIA PSYCHOLOGICZNE	█	6,84	9,00
02.1581.001.02 ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE ORTOPEDII I TRAUMATOLOGII NARZĄDU RUCHU DLA DZIECI	█	7,99	10,30
02.1601.001.02 ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE OKULISTYKI DLA DZIECI	█	7,33	11,00
02.1221.001.02 ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE NEUROLOGII DZIECIĘCEJ	█	8,00	11,00
02.1571.001.02 ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE NEUROCHIRURGII DLA DZIECI	█	9,20	10,90
02.1071.001.02 ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ	█	9,20	13,75
02.1210.001.02 ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE GENETYKI	█	8,10	20,00
LECZENIE SZPITALNE	█	-	-

Tabela sporządzona na podstawie Informatora o umowach NFZ [45]

Tabela 25
Świadczenia z Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)

Lp.	Świadczenia		wartość punktowa świadczenia
	kod świadczenia	nazwa świadczenia	
2	5.08.07.0000002	hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	10
4	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2
5	5.08.07.0000005	kwalifikacja do stosowania hormonu wzrostu	6,25

Tabela sporządzona na podstawie Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) [44]

Tabela 26
Świadczenia z katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)

kod zakresu świadczeń	zakresy ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych	kod świadczenia	wykaz świadczeń w ramach zakresu	wartość punktowa świadczenia
02.0000.073.02	badania medycyny nuklearnej	5.03.00.0000012	scyntygrafia narządowa (nie dotyczy tarczycy)	28
		5.03.00.0000090	radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT - badanie spoczynkowe	40
		5.03.00.0000091	radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT - z testem obciążeniowym	45
		5.03.00.0000092	radioizotopowe badanie perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT - badanie spoczynkowe+badanie z testem obciążeniowym	78
		5.03.00.0000093	tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT) - nie obejmuje radioizotopowego badania perfuzji mięśnia sercowego techniką SPECT albo techniką bramkowaną SPECT)	37
		5.03.00.0000020	scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	42
		5.03.00.0000069	scyntygrafia tarczycy	12
		5.03.00.0000013	limfoscycntygrafia	35
		5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez środka kontrastowego	18
		5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze środkiem kontrastowym	25
5.03.00.0000027	TK: badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym	30		
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ bez środka kontrastowego	30		
5.03.00.0000095	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ ze środkiem kontrastowym	40		
5.03.00.0000071	TK: innej okolicy anatomicznej ¹⁾ bez i ze środkiem kontrastowym	45		
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez środka kontrastowego	45		
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ ze środkiem kontrastowym	60		
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez i ze środkiem kontrastowym	65		
5.03.00.0000088	TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt.wieńcowych)	55		

kod zakresu świadczeń	zakresy ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych	kod świadczenia	wykaz świadczeń w ramach zakresu	wartość punktowa świadczenia
02.7250.072.02	badania rezonansu magnetycznego (RM)	5.03.00.0000085	TK: angiografia tt. wienicowych u pacjentów po zabiegach koronaroplastyki lub wszczepieniu by-passów	55
		5.03.00.0000086	TK: wirtualna kolonoskopia u pacjentów, u których warunki anatomiczne uniemożliwiają wykonanie kolonoskopii tradycyjnej	47
		5.03.00.0000098	TK głowy bez środka kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze środkiem kontrastowym	35
		5.03.00.0000099	TK innej okolicy anatomicznej bez środka kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze środkiem kontrastowym	50
		5.03.00.0000087	badanie kardiologiczne TK (obejmuje badanie morfologii i czynności mięśnia sercowego - także z podaniem środka kontrastowego)	55
		5.03.00.0000075	MR: badanie głowy bez środka kontrastowego	45
		5.03.00.0000076	MR: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ bez środka kontrastowego	55
		5.03.00.0000077	angiografia MR bez środka kontrastowego	55
		5.03.00.0000078	MR: badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym	60
		5.03.00.0000079	MR: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ bez i ze środkiem kontrastowym	70
		5.03.00.0000100	MR: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez środka kontrastowego	65
		5.03.00.0000101	MR: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez i ze środkiem kontrastowym	80
		5.03.00.0000102	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych ¹⁾ innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez środka kontrastowego	85
		5.03.00.0000103	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych ¹⁾ innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze środkiem kontrastowym	100
		5.03.00.0000104	angiografia ze środkiem kontrastowym - MR ⁴⁾	75
5.03.00.0000105	badanie bez środka kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze środkiem kontrastowym - MR	75		
5.03.00.0000106	badanie czynnościowe mózgu - MR	75		
5.03.00.0000081	spektroskopia - MR	75		
5.03.00.0000084	MR serca - badanie czynnościowe i morfologiczne - bez środka kontrastowego lub bez środka kontrastowego i ze środkiem kontrastowym	90		

kod zakresu świadczeń	zakresy ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych	kod świadczenia	wykaz świadczeń w ramach zakresu	wartość punktowa świadczenia
02.0000.078.02	badania endoskopowe przewodu pokarmowego - gastroskopia	5.03.00.0000022	gastroskopia diagnostyczna (w przypadku wskazań obejmuje test ureazowy)	12
		5.03.00.0000089	gastroskopia diagnostyczna z biopsją (uwzględnia 1 badanie hist.-pat.)	20
		5.03.00.0000008	gastroskopia diagnostyczna z biopsją (uwzględnia 2 lub więcej badań hist.-pat. ²)	25
		5.06.00.0000902	kolonoskopia diagnostyczna	30
02.0000.079.02	badania endoskopowe przewodu pokarmowego - kolonoskopia	5.06.00.0000903	kolonoskopia diagnostyczna z biopsją (uwzględnione bad. hist.-pat.)	40
		5.03.00.0000042	kolonoskopia z polipektomią jednego lub więcej polipów o średnicy do 1 cm, za pomocą pętli diatermicznej (z badaniem hist.-pat.)	110
02.7210.172.02	badania echokardiograficzne płodu	5.03.00.0000024	badanie echokardiograficzne płodu z kolorowym obrazowaniem przepływu w przypadku podejrzenia patologii układu krążenia oraz u kobiet z podwyższonym ryzykiem urodzenia dziecka z wadą wrodzoną serca ³⁾	35

Tabela sporządzona na podstawie katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) [47]

7.5. Waga w zależności od płci oraz wieku

Tabela 27
Waga w zależności od płci oraz wieku u chorych z SGA

Rok życia	Waga dziewczynek [kg]	Waga chłopców [kg]
0	3,00	4,00
1	5,70	6,00
2	8,48	8,07
3	10,04	10,10
4	11,39	11,13
5	13,62	13,63
6	15,79	15,58
7	17,86	17,96
8	19,86	20,06
9	22,45	22,27
10	24,83	24,93
11	28,52	27,73
12	31,71	31,08
13	35,36	34,53
14	38,22	38,89
15	40,27	44,33
16	43,05	49,04
17	47,03	53,50

Dane pochodzą z bazy KIGS (*Pfizer International growth study*) prowadzonej w Europie zachodniej i zostały przedstawione w analizie ekonomicznej ocenianej przez NICE [11].

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Dawkowanie – produkt leczniczy Omnitrope®	15
Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa populacji: meta-analiza badań RCT	22
Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa populacji: wyniki badań innych niż RCT ujętych w analizie ekonomicznej	22
Tabela 4. Efektywność leczenia: meta-analiza badań RCT	23
Tabela 5. Efektywność leczenia: wyniki badań innych niż RCT ujętych w analizie ekonomicznej.....	23
Tabela 6. Ceny refundowanych produktów leczniczych zawierających somatropinę.....	25
Tabela 7. Koszt 1 mg produktu leczniczego Omnitrope® z perspektywy płatnika.....	27
Tabela 8. Zależność pomiędzy zmianą wzrostu wyrażonego w SDS i użytecznością	29
Tabela 9. Zależność pomiędzy zakresem wzrostu wyrażonego w SDS i użytecznością	30
Tabela 10. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	33
Tabela 11. Zestawienie kosztów oraz wyników zdrowotnych dla porównania soma tropina vs brak leczenia	37
Tabela 12. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego w porównaniu somatropina vs brak leczenia	38
Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości: somatropina vs brak leczenia, [REDACTED]	40
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości: somatropina vs brak leczenia, [REDACTED]	44
Tabela 15. Śmiertelność w populacji ogólnej z udziałem na wiek oraz płeć według danych GUS	55
Tabela 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> – analizy ekonomiczne oraz użyteczności: SGA/IUGR, rhGH	57
Tabela 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bibliotece <i>Cochrane</i> – analizy ekonomiczne oraz użyteczności: SGA/IUGR, rhGH	58
Tabela 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bibliotece <i>Embase</i> – analizy ekonomiczne oraz użyteczności: SGA/IUGR, rhGH	60
Tabela 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> – analizy ekonomiczne oraz użyteczności: SGA/IUGR, rhGH.....	61
Tabela 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEAR</i> – analizy ekonomiczne oraz użyteczności: SGA/IUGR, rhGH.....	62
Tabela 21. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania somatropiny u dzieci z SGA – <i>Christensen 2010</i>	66
Tabela 22. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania somatropiny u dzieci z SGA – <i>Takeda 2010</i>	68
Tabela 23. Oszacowanie kosztu badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu lekowego	70
Tabela 24. Ceny punktów rozliczeniowych w ramach uwzględnionych ambulatoryjnych świadczeń szpitalnych oraz leczenia szpitalnego	76
Tabela 25. Świadczenia z Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe).....	77



Tabela 26 Świadczenia z katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)	78
Tabela 27 Waga w zależności od płci oraz wieku u chorych z SGA.....	81

9. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Wyniki analizy wrażliwości: somatropina vs brak leczenia, [REDACTED] [REDACTED]	48
Wykres 2. Wyniki analizy wrażliwości: somatropina vs brak leczenia, [REDACTED]	49
Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne oraz użyteczności: SGA/IUGR, rhGH	64

10. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat modelu farmakoekonomicznego	19
---	-----------

11. PIŚMIENICTWO

1. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696. z późn. zmianami.
2. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zmianami.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, Dz.U.12.388.
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. Dostęp http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf, data dostępu 17 stycznia 2014 r.
5. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011, Monitor Polski, Rok 2013, poz. 880. Dostęp online <http://isap.sejm.gov.pl/Download.jsessionid=192B34E3FDDECCA3F30F0BBDF971F32A?id=WMP20130000880&type=2>, data dostępu 17 stycznia 2014 r.
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. Dz.U.13.52 z dnia 23 grudnia 2013 r. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=033091>, data dostępu 17 stycznia 2014 r.
7. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2012 r. Dostęp online: http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/LUD_trwanie_zycia_2012.zip; data dostępu 23 stycznia 2014 r.
8. Kajantie E, Osmond C, Barker DJ, Forsén T, Phillips DI, Eriksson JG. Size at birth as a predictor of mortality in adulthood: a follow-up of 350 000 person-years. *Int J Epidemiol.* 2005 Jun;34(3):655-63. Epub 2005 Mar 11.
9. Christensen T, Buckland A, Bentley A, Djurhuus C, Baker-Searle R. Cost-effectiveness of somatropin for the treatment of short children born small for gestational age. *Clin Ther.* 2010 Jun;32(6):1068-82. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.05.012.
10. Christensen T, Fidler C, Bentley A, Djurhuus C. The cost-effectiveness of somatropin treatment for short children born small for gestational age (SGA) and children with growth hormone deficiency (GHD) in Sweden. *J Med Econ.* 2010 Mar;13(1):168-78.
11. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, Welch K, Bryant J. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv. doi: 10.3310/hta14420.
12. Vitova V, Tichopad A, Novy J, Masilkova S. Cost-Effectiveness of Somatropin Administration with Increased Adherence Due to Monitoring Compared to Non-Monitored Administration in Patients with Growth Hormone Deficiency. Poster dostępny online: http://www.ceeor.com/web/UserFiles/File/Poster_Saizen_nahled.pdf, data dostępu 17 stycznia 2014 r.
13. Jasińska E.A., Wasiluk A., Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (IUGR) jako problem kliniczny; *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 2010; 3 (4):255-261.
14. Arya A.D., Small for gestation and growth hormone therapy; *Symposium on Growth and Its Disorders-II*; *Indian Journal of Pediatrics*: 2006; 73: 73-78.

15. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Consensus statement: Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society; *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007; 92 (3): 804–810.
16. Komentarz do Consensus Statement: Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society; dr hab. med. Jerzy Starczyk *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2009/01. Dostęp online: <http://www.mp.pl/artykuly/41974>, data dostępu 23 stycznia 2014 r.
17. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. Dz.U. 13.52. Dostęp online: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=033091> ; data dostępu 23 stycznia 2014 r.
18. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Zlecenia 2011 r. Dostęp online: http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=342&searched=hormon+wzrostu&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1+ajaxSearch_highlight2; data dostępu 23 stycznia 2014 r.
19. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn.* 2010; 120 (7-8): 276-281.
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Omnitrope®. Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000607/WC500043695.pdf; data dostępu 23 stycznia 2014 r.
21. Gomułka-Piłat A, Wiśniewska N, Pieniążek I, Augustyńska J, Walczak J. Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) stosowanego u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9). Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, marzec 2014 r. Praca niepublikowana.
22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). <http://publications.nice.org.uk/human-growth-hormone-somatropin-for-the-treatment-of-growth-failure-in-children-ta188>; data dostępu 23 stycznia 2014 r.
23. The Scottish Medicines Consortium (SMC) http://www.scottishmedicines.org.uk/files/somatropin_Omnitrope_FINAL_January_2010_for_website.pdf; data dostępu 23 stycznia 2014 r.
24. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-11/positive-recommendations>; data dostępu 23 stycznia 2014 r.
25. Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH) http://www.cadth.ca/media/cdr/advice/cdr_advice_Omnitrope-December-18-2009.pdf; data dostępu 23 stycznia 2014 r.
26. Haute Autorité de Santé (HAS) http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_486595/en/omnitrope; data dostępu 23 stycznia 2014 r.
27. Haute Autorité de Santé (HAS) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/omnitrope_ct_10063.pdf; data dostępu 23 stycznia 2014 r.
28. Childhood Growth Foundation (CGF). Intrauterine Growth Retardation (IUGR) including Russell Silver Syndrome: A Guide for Parents and Patients. http://www.childgrowthfoundation.org/CMS/FILES/14_Intrauterine_Growth_Retardation.pdf, data dostępu 27 stycznia 2014 r.
29. Bryant J, Cave C, Mihaylova B, Chase D, McIntyre L, Gerard K, *et al.* Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6(18).
30. Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:407–412.

31. Kapoor RR, Burke SA, Sparrow SE, Hughes IA, Dunger DB, Ong KK, et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. *Arch Dis Child* 2008;93:147-8.
32. Lustig RH. Optimizing growth hormone efficacy: An evidence-based analysis. *Horm Res*. 2004;62(Suppl 3): 93-97.
33. Phillip M, Lebenthal Y, Lebl J, Zuckerman-Levin N, Korpai-Szczyrska M, Marques JS, et al. European multicentre study in children born small for gestational age with persistent short stature: comparison of continuous and discontinuous growth hormone treatment regimens. *Horm Res* 2009;71:52-9.
34. Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res*. 2005 Feb;57(2):216-22. Epub 2004 Dec 7.
35. de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):e458-62.
36. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of Growth Hormone Therapy on Adult Height of Children Born Small for Gestational Age. *Pediatrics* Vol. 124 No. 3 September 1, 2009. pp. e519-e531
37. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Genotropin – charakterystyka produktu leczniczego. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2011-09-23_chpl.pdf, data dostępu 27 stycznia 2014 r.
38. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, Coste J. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):416-25.
39. Projekt Programu Lekowego „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD: 10 R 62.9)”. Materiały udostępnione przez zleceniodawcę.
40. Boguszewski, M., Albertsson-Wikland, K., Aronsson, S., Gustafsson, J., Hagenas, L., Westgren, U., Westphal, O., Lipsanen-Nyman, M., Sipila, I., Gellert, P., Muller, J., and Madsen, B. (1998): Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr.*, 87:257-263.
41. Butenandt, O. and Lang, G. (1997): Recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. German Study Group. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*, 10:275-282.
42. Chaussain, J.L., Colle, M., and Landier, F. (1994): Effects of growth hormone therapy in prepubertal children with short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr. Suppl.*, 83:74-76.
43. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug;88(8):3584-90.
44. Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 78/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 grudnia 2013 r.
45. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>, data dostępu 30 stycznia 2014 r.
46. Komunikat DGL. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-październik 2013) http://nfz.gov.pl/new/art/5905/ref_w_chem_pl_sty_paz_2013.xls, data dostępu 30 stycznia 2014 r.
47. Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r.
48. Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r.

49. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r.
50. Katalog zakresów świadczeń. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 79/2013/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 13 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień.
51. Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(4):189-96. doi: 10.1159/000350251. Epub 2013 Apr 30.
52. Hartmann K, Ittner J, Müller-Rosberg E, Schönau E, Stephan R, Ullrich KP, Hoppe B, Ramseger R, Brämswig J. Growth hormone treatment adherence in prepubertal and pubertal children with different growth disorders. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(1):1-5. doi: 10.1159/000351800. Epub 2013 Jul 11.
53. Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, Hofman PL. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One.* 2011 Jan 31;6(1):e16223. doi: 10.1371/journal.pone.0016223.
54. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.
<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=033240>, data dostępu 19 marca 2014 r.