

Analiza ekonomiczna

Somatropina (*Omnitrope*[®])

w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu
wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz
u młodzieży po zakończeniu terapii
promującej wzrastanie

Analiza ekonomiczna

1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	WKŁAD PRACY	4
3.	INDEKS SKRÓTÓW.....	5
4.	STRESZCZENIE	6
5.	CEL OPRACOWANIA.....	8
6.	METODYKA.....	9
6.1.	Strategia analityczna.....	9
6.2.	Problem decyzyjny.....	10
6.2.1.	Populacja (P).....	11
6.2.2.	Interwencja (I).....	11
6.2.3.	Komparator, technologia opcjonalna (C)	12
6.2.4.	Efekty zdrowotne (O)	13
6.3.	Perspektywa.....	13
6.4.	Horyzont czasowy.....	14
6.5.	Dyskontowanie.....	15
6.6.	Próg opłacalności	15
6.7.	Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	15
7.	OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	19
7.1.	Skuteczność kliniczna	21
7.2.	Bezpieczeństwo.....	21
7.3.	Jakość życia	22
7.4.	Technika analityczna.....	23
8.	OCENA KOSZTÓW	25
8.1.	Koszty somatropiny (produkt leczniczy <i>Omnitrope</i> [®]).....	26
8.2.	Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego	28
8.2.1.	Koszty kwalifikacji do programu lekowego	28
8.2.2.	Koszty podania leku	29
8.2.3.	Koszty monitorowania w programie lekowym.....	29
8.3.	Koszty w przypadku braku aktywnego leczenia	31
8.4.	Koszty choroby niedokrwiennej serca (CHD).....	32
8.5.	Koszty udaru	33
8.6.	Koszty utraconej produktywności (absenteizm).....	34
8.7.	Zużycie zasobów	36
9.	MODELOWANIE.....	38
9.1.	Opis modelu	38
9.2.	Założenia modelu.....	42
9.3.	Parametry i dane wejściowe modelu.....	44
9.3.1.	Parametry efektywności klinicznej	44
9.3.2.	Parametry kosztowe	59
9.3.3.	Zestawienie parametrów modelu	59
9.4.	Walidacja modelu.....	61
10.	PRZEDSTAWIENIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	63
10.1.	Analiza koszty-konsekwencje	63
10.2.	Analiza podstawowa wraz z analizą progową.....	65
10.2.1.	Wyniki bez uwzględnienia RSS	65

10.2.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS	66
11. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	68
11.1. Analiza wrażliwości wraz z analizą progową	68
11.1.1. Założenia.....	68
11.1.2. Wyniki wraz z analizą progową	71
11.2. Analiza probabilistyczna.....	82
11.2.1. Założenia.....	82
11.2.2. Wyniki.....	83
12. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH I UŻYTECZNOŚCI	90
12.1. Źródła danych.....	90
12.1.1. Analizy ekonomiczne	90
12.1.2. Użyteczności	91
12.2. Etapy selekcji publikacji	92
12.3. Zidentyfikowane badania	92
12.3.1. Analizy ekonomiczne	92
12.3.2. Użyteczności	96
13. OGRANICZENIA	101
14. DYSKUSJA	103
15. WNIOSKI	108
16. ZAŁĄCZNIKI	109
16.1. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach	109
16.2. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych	111
16.3. Charakterystyka świadczeń.....	112
16.4. Utracona produktywność na skutek GHD.....	112
16.5. Charakterystyka populacji w badaniach RCT oraz w badaniu <i>Kołtowska-Haggstrom 2006</i> [33] .	116
16.6. Analiza progowa z wykorzystaniem programu <i>TreeAge®</i>	116
16.7. Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu	119
16.8. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	123
16.9. Strategie wyszukiwania użyteczności.....	126
17. SPIS TABEL	128
18. SPIS RYSUNKÓW, DIAGRAMÓW I WYKRESÓW.....	131
19. REFERENCJE.....	132

2. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania - NUEVO HTA s.c.	
██████████	Analiza ekonomiczna
██████████	Analiza ekonomiczna
██████████	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną, obliczeniową oraz korektę językową

Data zakończenia analizy: 26.04.2018 r.

Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

Konflikt interesów

Raport HTA został sfinansowany przez firmę Sandoz Polska Sp. z o.o.. Innych konfliktów interesów nie odnotowano.

3. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AEs	<i>Adverse events</i>	Zdarzenia niepożądane
AGHDA	<i>Assessment of GHD in Adults</i>	Skala jakości życia
AO-GHD	<i>Adult onset growth hormone deficiency</i>	Początek choroby w wieku dorosłym
AOTMiT	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHD	<i>Coronary heart disease</i>	Choroba niedokrwienna serca, choroba wieńcowa
ChPL	-	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	<i>Confidence interval</i>	Przedział ufności
CO-GHD	<i>Childhood onset growth hormone deficiency</i>	Początek choroby w dzieciństwie
CUA	<i>Cost-Utility Analysis</i>	Analiza koszty-żyteczność
CUR	<i>Cost-Utility Ratio</i>	Współczynnik koszty-żyteczność
GH	<i>Growth hormone</i>	Hormon wzrostu
GHD	<i>Growth hormone deficiency</i>	Niedobór hormonu wzrostu
GHT	<i>Growth hormone therapy</i>	Leczenie hormonem wzrostu
ICUR	<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>	Inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor-1</i>	Insulinopodobny czynnik wzrostu-1
LYG	<i>Life years gained</i>	Zyskane lata życia
mg	-	Miligram
MZ	-	Minister Zdrowia
NFZ	-	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	<i>Population, intervention, comparators, outcomes</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne
PKB	-	Produkt krajowy brutto
rhGH/SOM	<i>Recombinant human growth hormone</i>	Ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (somatropina)
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>	Lata życia skorygowane o jakość
SD	<i>Standard deviation</i>	Odchylenie standardowe
WLR	-	Wykaz leków refundowanych

4. Streszczenie

<p>Cel analizy</p>	<p>Ocena opłacalności leczenia somatropiną (<i>Omnitrope</i>[®], roztwór do wstrzykiwań) stosowaną w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (ang. <i>growth hormone deficiency</i>, GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w ramach wykazu leków dostępnych w programach lekowych (WLR lista B).</p> <p>W niniejszej analizie używane będzie sformułowanie „dorośli pacjenci z GHD” rozumiane, jako dorośli pacjenci (powyżej 18 r.ż.) oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.</p> <p>Efektywność kosztów i wyników zdrowotnych somatropiny (<i>Omnitrope</i>[®]) oceniono metodą analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi były somatropina w postaci roztworu do wstrzykiwań oraz brak aktywnego leczenia.</p>
<p>Źródła danych</p>	<p>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32) na dzień 1 maja 2018 r. [48].</p> <p>Standardy leczenia niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz opinie ekspertów medycznych [45, 46].</p> <p>Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami, informator o Umowach NFZ, komunikaty DGL [29, 30, 64-69].</p> <p>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [60].</p> <p>Badania kliniczne, analizy ekonomiczne, publikacje dotyczące jakości życia oraz innych kluczowych parametrów [7, 8, 38, 34, 35, 36, 44, 55].</p>
<p>Metodyka</p>	<p>Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ „z perspektywy płatnika”, przez co rozumieć należy przedstawienie wyników zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent); ▪ z perspektywy społecznej uwzględniającej koszty pośrednie niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych (tj. koszty utraconej produktywności z powodu nieobecności w pracy) oraz koszty bezpośrednie medyczne. <p>Analizę przeprowadzono w oparciu o model decyzyjny Markowa skonstruowany w programie <i>TreeAge Pro</i>[®] w 20-letnim horyzoncie czasowym. Został on oparty na modelu opisanym w analizie ekonomicznej <i>Bolin 2013</i> [8] (patrz rozdział 12.3.1), z której zaczerpnięto strukturę modelu i prawdopodobieństwa zdarzeń. Długość jednego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 1 roku. Wybrany horyzont czasowy jest wystarczający do wykazania różnic w kosztach oraz wynikach porównywanych terapii. Zastosowaną w modelu metodą obliczeniową jest jednopoziomowa symulacja <i>Monte Carlo</i>, która jest nazywana mikrosymulacją, służąca analizie zmienności indywidualnej pacjentów.</p> <p>Zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej będzie analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>, CUA) z uwagi na zaobserwowane istotne statystycznie różnice w punktach końcowych istotnych klinicznie w procesie leczenia dorosłych pacjentów z GHD (stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1, ang. <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>); parametry dot. kości, skład ciała) [7, 55], na korzyść wnioskowanej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną (placebo, brak leczenia). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi były somatropina oraz brak leczenia. Przyjęta stopa dyskontowa wynosi [4]: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty somatropiny, pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie), koszty braku leczenia, koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych (CHD i udaru).</p> <p>Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>, QALY). Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ICUR (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>). Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę wrażliwości wraz z analizą probabilistyczną.</p>

<p>Wyniki</p>	<p>Modelowanie przeprowadzono dla dwóch wariantów: bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing</i> scheme, RSS) oraz z uwzględnieniem zaproponowanego RSS.</p> <p>Efekty</p> <p>W 20-letnim horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania somatropiny oraz braku leczenia uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 8,62 i 6,68 QALY (różnica SOM versus brak leczenia wynosi 1,94 QALY).</p> <p>Bez uwzględnienia RSS</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Z uwzględnieniem RSS</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Wnioskowaną technologią jest produkt <i>Omnitrope</i>[®] (somatropina) wskazany w terapii zastępczej u dorosłych z ciężkim (znacznym) niedoborem hormonu wzrostu.</p> <p>Refundacja dla produktu <i>Omnitrope</i>[®] pozwoli na uzyskanie dostępu do skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej pacjentom dorosłym z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, którzy w chwili obecnej nie mają dostępu do refundowanego leczenia za pomocą somatropiny (aktualnie żaden z preparatów somatropiny (rhGH) nie jest refundowany w analizowanej populacji).</p>

5. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia somatropiną (*Omnitrope*[®], roztwór do wstrzykiwań) stosowaną w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*, GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w ramach wykazu leków dostępnych w programach lekowych (WLR lista B).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne) szczegółowo przedstawionym w rozdziale opisującym metodykę analizy (rozdział 6.2).

PICO(S)

Populacja

Pacjenci dorośli oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie z ciężkim (znacznym) niedoborem hormonu wzrostu wymagający zastosowania terapii zastępczej rhGH, zdiagnozowanym w wieku dorosłym (AO-GHD) lub w dzieciństwie (CO-GHD).

W niniejszej analizie używane będzie sformułowanie „dorośli pacjenci z GHD”, rozumiane jako dorośli pacjenci (powyżej 18 r.ż.) oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Interwencja

Somatropina (produkt leczniczy *Omnitrope*[®]; w postaci roztworu do wstrzykiwań (5 mg/1,5 ml oraz 10 mg/1,5 ml).

Komparator

Placebo, czyli naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia).

Efekty zdrowotne

Lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*, QALY).

Badania

W przypadku braku RCT dla produktu *Omnitrope*[®] we wnioskowanym wskazaniu zdecydowano się przedstawić wyniki RCT dla produktu referencyjnego tj. preparatu *Genotropin*[®]. *Omnitrope*[®] jest produktem biopodobnym tzn. został uznany, jako produkt równoważny pod względem skuteczności i bezpieczeństwa z preparatem *Genotropin*[®]. W tym celu przedefiniowano kryteria włączenia badań do niniejszej analizy, uwzględniając włączenie badań typu RCT dla produktu *Genotropin*[®]. Takie podejście wydaje się być zasadne i zgodne z regułami EBM. Produkt *Omnitrope*[®] został zarejestrowany w EU na podstawie wyników badań porównujących parametry farmakokinetyczne produktu *Omnitrope*[®] z produktem referencyjnym tj. preparatem *Genotropin*[®]. Dodatkowo, zidentyfikowano dwie publikacje *Stanhope 2010* oraz *Fuhr 2010*, analizujące łącznie wyniki czterech randomizowanych prób klinicznych, w których porównano biorównoważność produktu *Omnitrope*[®] z produktem referencyjnym tj. preparatem *Genotropin*[®]. [44]

Pierwotne badania *head-to-head* z randomizacją (RCT) przeprowadzone w schemacie grup równoległych (badania RCT: *Bex 2002* [7], *Sneppen 2002* [55]). Ze względu na rzadki charakter wskazaniami również badania obserwacyjne, w tym rejestry chorych stanowią podstawowe źródło o skuteczności somatropiny (rejestr KIMS).

Efektywność kosztów i wyników zdrowotnych somatropiny (*Omnitrope*[®]) oceniono metodą analizy koszty-żyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi były somatropina w postaci roztworu do wstrzykiwań oraz brak aktywnego leczenia.

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

6. Metodyka

Opracowanie analizy farmakoekonomicznej jest zgodne z obowiązującymi polskimi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z sierpnia 2016 roku [4]) oraz Rozporządzeniem 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 [51] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 16.1).

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń w analizie ekonomicznej zgodnie z praktyką kliniczną leczenia niedoboru hormonu wzrostu w Polsce przeprowadził ekspert medyczny (lekarz ze specjalizacją w dziedzinie endokrynologii) w drodze konsultacji bezpośrednich oraz pośrednich. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie ekonomicznej (dane źródłowe) oraz danych osobowych dołączono do referencji [46]. Wykorzystano również opinię zespołu eksperckiego z Łodzi (materiały udostępnione przez firmę *Sandoz Polska Sp. z o.o.* [40]).

6.1. Strategia analityczna

Wg wytycznych AOTMiT z 2016 roku przewiduje się dwie strategie przeprowadzania analizy ekonomicznej [4]:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna przeprowadzona została na podstawie zidentyfikowanej analizy ekonomicznej *Bolin 2013* [8] wykonanej w Szwecji – szczegóły dotyczące analiz ekonomicznych zamieszczono w rozdziale 12.3.1. Wybór strategii analitycznej był podyktowany brakiem szczegółowych danych umożliwiających modelowanie przebiegu choroby na podstawie opracowanej *de novo* oceny efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [44] (surogatowe punkty końcowe).

W ocenianej jednostce chorobowej głównym (klinicznie istotnym) celem leczenia jest poprawa jakości życia oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [2, 11, 33]. Model farmakoekonomiczny przygotowany przez autorów publikacji *Bolin 2013* [8] uwzględnia, zatem kluczowe stany zdrowia, w jakich może znaleźć się dorosły pacjent z GHD oraz pozwala modelować przebieg życia chorego z GHD.

Model został wykonany w programie *TreeAge Pro*[®] w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA. W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane przedstawione w analizie ekonomicznej *Bolin 2013* [8] oraz badań zidentyfikowanych na podstawie systematycznego przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [44] oraz niniejszej analizy (strategie wyszukiwania przedstawiono w załącznikach 16.7-16.9), a także opinii eksperckich [46, 40].

6.2. Problem decyzyjny

Przy definiowaniu problemu decyzyjnego wykorzystano:

- projekt programu lekowego [50];
- analizę problemu decyzyjnego określającą założenia schematu PICO(S) (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, badania), w oparciu, o który przeprowadzony został przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania somatropiny (produkt leczniczy *Omnitrope*[®]) [44, 45]).

Analiza dotyczy dwóch preparatów zawierających somatropinę:

- ✓ *Omnitrope*[®], roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.); 5 wkł.po 1,5 ml; kod EAN: 5909990072897;
- ✓ *Omnitrope*[®], roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.); 5 wkł.po 1,5 ml; kod EAN: 5909990050161.

Niedobór hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*, GHD), czyli somatotropinowa niedoczynność przysadki (SNP), u osób dorosłych może być spowodowana niedoborem hormonu wzrostu (GH, ang. *growth hormone*), który wystąpił już w dzieciństwie (ang. *childhood onset*, CO-GHD), lub niedoborem GH nabytym w wieku dorosłym (ang. *adult onset*, AO-GHD) z różnych przyczyn. [23] Pacjenci z CO-GHD i AO-GHD wymagają podobnych rodzajów zasobów związanych z leczeniem (tj. podobnej dawki GH i monitorowania). Główna różnica między tymi pacjentami dotyczy długości leczenia. Zwykle leczenie jest dłuższe u pacjentów z CO-GHD, ponieważ GHD jest obecny, gdy osoba wchodzi w dorosłość, podczas gdy AO-GHD wynika z nieprawidłowości niedoczynności przysadki, które zazwyczaj rozwijają się w późniejszym życiu [10].

6.2.1. Populacja (P)

Populację docelową stanowią osoby dorosłe oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie ze znacznym (ciężkim) niedoborem hormonu wzrostu (max. stężenie hormonu wzrostu (GH) <3 ng/mL).

Wybrana populacja ściśle spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego [50] oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Omnitrope® [14].

Należy podkreślić, iż zarówno eksperci biorący udział w tworzeniu programu lekowego, autorzy badań (np. PATRO, przegląd systematyczny Xue 2013), jak i autorzy niniejszego raportu pisząc 'niedobór hormonu wzrostu u osób dorosłych' mają na myśli pacjentów, którzy ukończyli proces wzrastania kości (tj. pacjentów dorosłych powyżej 18 r.ż. oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie). Wynika to m.in. z zapisu zawartego w ChPL, które wskazuje, że „somatropiny nie wolno stosować do wspomaganie wzrostu u dzieci ze skostniałymi przynasadami kości”; dokument ten wskazuje jednocześnie, że „skostnieniu nasadowych płytek wzrostu” odpowiada osiągnięcie wieku kostnego >14 lat u dziewcząt i >16 lat u chłopców.

Wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji w populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym oraz projektem programu lekowego, odpowiada populacji włączonej do badań (szczegółowy opis zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego [45]).

W niniejszej analizie używane będzie sformułowanie „dorośli pacjenci z GHD”, rozumiane jako dorośli pacjenci (powyżej 18 r.ż.) oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

6.2.2. Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest somatropina (preparat Omnitrope®, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.) oraz 5 mg/1,5 ml (15 j.m.) stosowana w leczeniu dorosłych pacjentów ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu. Diagnostyka i leczenie somatropiną powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarzy z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu pacjentów z zaburzeniami wzrostu. [14]

Leczenie należy rozpocząć od małej dawki 0,15-0,5 mg na dobę. Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta, co określa stężenie IGF-1. U pacjentów w wieku powyżej 60 lat leczenie należy rozpocząć dawką 0,1 - 0,2 mg na dobę i powoli zwiększać ją zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjenta. Należy stosować minimalną skuteczną dawkę. Dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę.

[14] Dawkowanie somatropiny w programie lekowym mieści się w przedziale 0,1-0,8 mg/dobę [50].

6.2.3. Komparator, technologia opcjonalna (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”.

Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim. [4] Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [51].

Ocenianą interwencją jest rekombinowana somatropina ludzka dopuszczona do obrotu pod nazwą *Omnitrope*[®] (*Omnitrope*[®] jest produktem leczniczym biopodobnym, lekiem referencyjnym jest *Genotropin*[®]). Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lek jest m.in. wskazany, jako terapia zastępcza u dorosłych ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu. [14]

W celu identyfikacji alternatywnej technologii medycznej przeanalizowano wytyczne kliniczne, które wskazują na tylko jeden możliwy sposób leczenia dorosłych pacjentów z GHD [15, 42, 45]. Eksperti biorący udział w tworzeniu wytycznych zgodnie stwierdzają, iż podawanie hormonu wzrostu jest jedyną opcją terapeutyczną w tym wskazaniu, a leczeniem powinni być objęci wszyscy pacjenci z poprawnie postawioną diagnozą [45, 46, 40].

Potwierdza to opinia ekspertów medycznych wskazujących jako obecną praktykę kliniczną w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu podawanie hormonu wzrostu w dawce zindywidualizowanej. [46, 40]

W Polsce leczenie hormonem wzrostu w omawianej populacji pacjentów dorosłych (zarówno tych, u których początek choroby wystąpił w dzieciństwie, jak i dopiero w wieku dorosłym) nie jest finansowane ze środków publicznych¹. Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych oraz przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych wynika, że w chwili obecnej w Polsce nie ma dostępu do skutecznej opcji farmakologicznej w leczeniu niedoborów hormonu wzrostu u dorosłych. W związku z powyższym, adekwatnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest placebo, czyli naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia).

¹ **Uwaga:** Wyjątek stanowi niewielka liczba pacjentów, której umożliwiono kontynuację leczenia rhGH (tj. ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (somatropina)) w wieku dorosłym, jeśli w wieku pediatrycznym zostali zakwalifikowani do Programu Lekowego B.41. – Leczenie Zespołu Prader-Willi (ICD-10 Q87.1).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [51, 60], zalecenia wytycznych AOTMiT [4] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) oraz został potwierdzony opinią ekspertów medycznych [40, 46].

6.2.4. Efekty zdrowotne (O)

Miarę wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years, QALY*).

Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób o istotnym wpływie na jakość życia chorego.

Niedobór hormonu wzrostu w okresie dorosłym objawia się niekorzystnymi konsekwencjami jak: wzrost ilości tkanki tłuszczowej, zwłaszcza brzusznej i zmniejszenie masy mięśniowej, uczucie zmęczenia, złego samopoczucia, objawy depresyjne, obniżenie libido, spadek wydolności fizycznej, wzrost stężenia lipidów i nasilenie procesów miażdżycowych. Te wszystkie czynniki mogą powodować, że jakość życia pacjentów, zwłaszcza w przypadku braku finansowania dostępnego leczenia ulega znacznemu pogorszeniu w porównaniu do osób zdrowych [45].

Dodatkowym efektem zdrowotnym w analizie były zyskane lata życia (ang. *Life-Years Gained, LYG*).

Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania somatropiny u dorosłych pacjentów z GHD również były przeprowadzone z wykorzystaniem miary efektu wyrażonej liczbą lat życia skorygowanych o jakość [8].

6.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem 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 [51] analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) – perspektywa NFZ.

W związku z faktem, że koszty leczenia somatropiną w całości pokrywa płatnik publiczny (NFZ), a koszty ponoszone na leczenie choroby niedokrwiennej serca

i udaru są zbliżone dla obydwu perspektyw (NFZ i wspólnej tj. NFZ i pacjenta) uwzględnienie jedynie perspektywy płatnika jest podejściem właściwym i zgodnym z wytycznymi AOTMiT [4].

W niniejszej analizie używany będzie zwrot „z perspektywy płatnika”, przez co rozumieć należy przedstawienie wyników zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT powyższe perspektywy nie wykluczają przeprowadzenia w uzasadnionych sytuacjach dodatkowych analiz z innych perspektyw, np.: społecznej (przy uwzględnieniu kosztów pośrednich) [4].

W przypadku niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych mamy do czynienia z udowodnionym wpływem na możliwości zarobkowe (podejmowanie pracy) oraz wpływ na absenteizm (nieobecność w pracy), co wykazano w analizie opartej o systematyczne wyszukiwanie szczegółowo przedstawionej w rozdziale 16.4.

Biorąc pod uwagę powyższe dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej uwzględniającej koszty pośrednie niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych (tj. koszty utraconej produktywności z powodu nieobecności w pracy) oraz koszty bezpośrednie medyczne.

6.4. Horyzont czasowy

W następstwie długotrwałego niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych zwiększa się częstość zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych [23], zatem próba uwzględnienia długofalowych różnic w efektywności porównywanych schematów terapeutycznych, szczególnie w kontekście zwiększenia oczekiwanego przeżycia dzięki wyrównaniu wszystkich zaburzeń będących następstwem niedoboru rhGH wymaga ekstrapolowania wyników z badań klinicznych.

Biorąc pod uwagę powyższe w analizie podstawowej przyjęto 20-letni horyzont czasowy (analogicznie jak w analizie *Bolin 2013* [8], na której oparto modelowanie przebiegu choroby).

Horyzont czasowy analizy jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych i umożliwia, odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w zakresie kosztów i efektów porównywanych interwencji.

Opracowany model umożliwia dokonywanie zmian długości horyzontu czasowego. W analizie wrażliwości testowano dłuższy horyzont czasowy (51-letni, osiągnięcie wieku 100 lat), który może być interpretowany, jako horyzont dożywni oraz horyzont 2-letni (pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na okres dwóch lat).

6.5. Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa wynosi [4]:

- ❖ w analizie podstawowej – 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych;
- ❖ w analizie wrażliwości – 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

6.6. Próg opłacalności

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) [60] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w 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 z późn. zm.) [60].

Mając na uwadze powyższe przepisy oraz najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 opublikowane w dniu 2 listopada 2017 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2017 r., poz. 989) zgodnie, z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 w Polsce określona została na kwotę 44 838 PLN, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

Tym samym kwota 134 514 PLN powinna być stosowana w analizach ekonomicznych, jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) [51].

6.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją somatropiny (leku *Omnitrope*[®]).

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego zgodnie z ustalonymi w programie kryteriami włączenia.
Poziom odpłatności	bezpłatnie*
Grupa limitowa	1077.0, Somatropinum
Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

*spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [60]

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym założono umieszczenie leku *Omnitrope*[®] (10 mg/1,5 ml, 5 mg/1,5 ml) w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach proponowanego programu lekowego (zgodnie z ustalonymi w programie kryteriami włączenia [50]), wydawanych pacjentom bezpłatnie w ramach grupy limitowej 1077.0, Somatropinum.

Kwalifikacja do poziomu odpłatności wynika bezpośrednio z zapisu art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków zgodnie, z którym minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: „bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego. [60]

Tabela 2 Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy [60]

Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy	Zgodność	Komentarz
1. Bezpłatnie	<input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie	Warunek spełniony, wnioskowany program lekowy, a zatem kwalifikuje się do odpłatności bezpłatnie.
2. Ryczałt	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy, program lekowy.
	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy, program lekowy.
3. 50%	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy, program lekowy.
4. 30%	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy, program lekowy.

Obecnie na wykazie leków refundowanych preparaty somatotropiny są objęte bezpłatnymi programami lekowymi jedynie w populacji pediatrycznej [48].

Tabela 3 Leki refundowane w Polsce w zaburzeniach wzrostu – lista B. Leki dostępne w ramach programu lekowego

Grupa limitowa	Produkt leczniczy	Wskazanie
1077.0, Somatropinum	Genotropin® 12, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 mg; Genotropin® 5,3, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 mg	B.19. Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10 E 23) B.38. Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (IC-10 N 18) B.41. Leczenie Zespołu Prader-Willi (ICD-10 Q87.1) B.42. Leczenie niskorosłych dzieci z Zespołem Turnera (ZT) (ICD-10 Q 96)
	Omnitrope®, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ 1,5 ml (30 j.m.) Omnitrope®, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.)	B.19. Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10 E 23) B.38. Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (IC-10 N 18) B.41. Leczenie Zespołu Prader-Willi (ICD-10 Q87.1) B.42. Leczenie niskorosłych dzieci z Zespołem Turnera (ZT) (ICD-10 Q 96) B.64. Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych, jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9)

Obecnie dorośli pacjenci z GHD nie są objęci refundowanym leczeniem substytucyjnym z wykorzystaniem jedynej opcji terapeutycznej, jaką stanowi rhGH tj. ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (somatotropina).²

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [60] „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności”. Dopuszcza się tworzenie (art. 15 ust. 3): 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny; 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Ponieważ preparaty Omnitrope® (roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.) oraz 5 mg/1,5 ml (15 j.m.) znajdują się obecnie na liście B [48] w ramach grupy limitowej 1077.0, Somatropinum w przypadku finansowania ocenianej interwencji w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych

² Jeden z programów o przeznaczeniu pediatrycznym przewiduje kontynuację leczenia w wieku dorosłym, jeśli nie wystąpią inne przeciwwskazania kontynuacji według przedstawionych w programie kryteriów („Świadczeniobiorcy po ukończeniu 18 r. ż. kontynuują terapię na zasadach określonych w programie do czasu spełnienia któregokolwiek z kryteriów wyłączenia.”). [48]

nastąpi rozszerzenie wskazań refundacyjnych (pozostanie w grupie limitowej 1077.0).

Tabela 4 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [60]

Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy	Zgodność	Komentarz
Argumenty za kwalifikacją do wspólnej grupy limitowej		
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	<input checked="" type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie dotyczy	Grupa limitowa 1077.0, Somatropinum [48]
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie limitowej	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	
Argument za kwalifikacją do oddzielnej grupy limitowej		
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input checked="" type="checkbox"/> Nie dotyczy	

7. Ocena wyników zdrowotnych

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez *NUEVO HTA* [44], na podstawie, którego oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo somatropiny w leczeniu GHD. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych zaangażowanych w realizację niniejszego projektu komparatorem dla wnioskowanej populacji pacjentów dorosłych z GHD będzie brak leczenia. [40, 46] W związku z powyższym, adekwatnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest placebo, czyli naturalny przebieg choroby (tj. brak aktywnego leczenia). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [51], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [4] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych prób klinicznych, oceniających efektywność kliniczną preparatu *Omnitrope*[®] we wnioskowanej populacji. Odnaleziono jedno obserwacyjne, postmarketingowe badanie bez grupy kontrolnej *PATRO Adults study* (cytowane w raporcie jako badanie *PATRO*), prezentujące wstępne wyniki dotyczące efektywności praktycznej produktu *Omnitrope*[®] we wnioskowanej populacji dorosłych pacjentów z GHD.

W przypadku braku RCT dla produktu *Omnitrope*[®] we wnioskowanym wskazaniu zdecydowano się przedstawić wyniki RCT dla produktu referencyjnego tj. preparatu *Genotropin*[®]. *Omnitrope*[®] jest produktem biopodobnym tzn. został uznany, jako produkt równoważny pod względem skuteczności i bezpieczeństwa z preparatem *Genotropin*[®]. [44] W tym celu przedefiniowano kryteria włączenia badań do niniejszej analizy, uwzględniając włączenie badań typu RCT dla produktu *Genotropin*[®].

Takie podejście wydaje się być zasadne i zgodne z regułami EBM. Produkt *Omnitrope*[®] został zarejestrowany w EU na podstawie wyników badań porównujących parametry farmakokinetyczne produktu *Omnitrope*[®] z produktem referencyjnym tj. preparatem *Genotropin*[®]. Dodatkowo, zidentyfikowano dwie publikacje *Stanhope* oraz *Fuhr 2010*, analizujące łącznie wyniki czterech randomizowanych prób klinicznych, w których porównano biorównoważność produktu *Omnitrope*[®] z produktem referencyjnym tj. preparatem *Genotropin*[®]. [44]

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano, zatem 3 opublikowane, randomizowane badania kliniczne (Bex 2002 [7], Sneppen 2002 [55], Sathivageeswaran 2007 [54]) spełniające kryteria włączenia do analizy, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania hormonu wzrostu w postaci preparatu *Genotropin*[®] z brakiem leczenia/placebo w populacji dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu.

Ponadto, do analizy efektywności praktycznej włączono międzynarodowy, zakończony rejestr prowadzony dla preparatu *Genotropin*[®] - KIMS (*Pfizer International Metabolic Database*). Rejestr KIMS stanowi doskonałe źródło danych w zakresie oceny twardych punktów końcowych w populacji dorosłych pacjentów z ciężkim GHD.

We włączonych badaniach o najwyższej wiarygodności metodologicznej (RCT) uwzględniono ocenę jakości życia (wg skali QoL-AGHDA) oraz surogatowe punkty końcowe tj. stężenie IGF-1, parametry antropometryczne, skład ciała, parametry dot. kości oraz gospodarki węglowodanowej. Powyższe punkty końcowe zostały potwierdzone przez ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt, którzy wskazali je, jako istotne parametry do oceny efektów leczniczych rhGH. Eksperti stwierdzają także, iż ocena pomiaru stężenia IGF-1 stanowi w praktyce klinicznej pierwsze kryterium oceny skuteczności zastosowanej terapii rhGH, jak również podstawowe narzędzie przy ustalaniu optymalnego dawkowania rhGH. [40, 46] Biorąc pod uwagę fakt, iż oceniane w badaniach RCT parametry są parametrami laboratoryjnymi (punktami zastępczymi), w APD [45] wykazano ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi takimi jak: śmiertelność oraz incydenty sercowo-naczyniowe.

Korzystne efekty substytucji rhGH w zakresie wpływu na ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych jest możliwe do wykazania jedynie w długoletniej obserwacji tj. w długofalowych badaniach postmarketingowych (opinia ekspertów medycznych). A zatem, powodem braku oceny ww. parametrów w badaniach RCT jest zbyt krótki okres obserwacji, wynoszący maksymalnie 2 lata. Należy jednak podkreślić, że w analizowanej jednostce chorobowej (GHD), w której nie istnieje inna opcja terapeutyczna, niż zastosowanie hormonu wzrostu, nieetycznym byłoby prowadzenie badań RCT w dłuższym okresie obserwacji. Z tego względu, długoterminowe dane z rejestru KIMS oceniające m.in. ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, stanowią istotne źródło danych dot. oceny twardych punktów końcowych. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono oprócz zgonów, utraty pacjentów z badania, zdarzenia/działania niepożądane (w tym ciężkie, potencjalnie związane z leczeniem).

Zatem modelowanie przebiegu choroby oparto na publikacjach, w których przedstawiono dane w sposób najbardziej użyteczny w przebiegu analizowanej jednostki chorobowej oraz wykorzystano dane o najwyższej wiarygodności i jakości spośród wszystkich aktualnie dostępnych danych w procesie tworzenia raportu HTA.

7.1. Skuteczność kliniczna

- ❖ Wyniki przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej udowodniły korzystny wpływ substytucyjnego leczenia rhGH na poprawę jakości życia, wzrostu stężenia IGF-1 (w postaci SDS i $\mu\text{g/l}$), utrzymaniu prawidłowego składu ciała (zmniejszenia zawartości tkanki tłuszczowej oraz zwiększenia beztłuszczowej masy ciała), wzrostu siły mięśniowej, czy poprawy w zakresie parametrów dotyczących kości (BMD, BMC). Ocena punktów końcowych została przedstawiona po okresie obserwacji wynoszącym 12-24. msc wykazując statystycznie istotną przewagę nad grupą kontrolną (placebo/brak leczenia). Ponadto, zastosowana terapia rhGH nie wpłynęła na przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej.
- ❖ Wyniki skuteczności praktycznej na podstawie rejestru KIMS oraz PATRO udowodniły korzystny wpływ substytucyjnego leczenia rhGH na skład ciała, zaburzenia biochemiczne oraz jakość życia. Zastosowana terapia rhGH istotnie zmniejszyła ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz była dobrze tolerowana. Przedstawione dowody naukowe świadczą, że oceniana interwencja cechuje się zbliżoną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych RCT (w zakresie zbieżnych punktów końcowych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w analizie klinicznej dla leku *Omnitrope*[®] [44].

7.2. Bezpieczeństwo

- ❖ Profil bezpieczeństwa rhGH jest zbliżony do braku leczenia/placebo w 2-letnim okresie obserwacji. Najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów, które w większości przypadków występowały w ciągu pierwszych miesięcy leczenia. Terapia rhGH była dobrze tolerowana, nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w ocenie parametrów życiowych, morfologii krwi, biochemii nerek oraz wątroby.
- ❖ Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji na podstawie danych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *Real world data*, RWD) jest zbieżny z bezpieczeństwem w oparciu o badania RCT.

7.3. Jakość życia

Niedobór GH u osób dorosłych wiąże się z istotnymi zaburzeniami metabolicznymi wpływającymi na stan zdrowia, kondycję psychiczną i fizyczną, a w efekcie tego na sytuację socjalno-ekonomiczną oraz społeczną chorych. GHD u osób dorosłych prowadzi do zespołu zaburzeń obejmujących: wzrost masy tłuszczowej ciała, zaburzenia gospodarki lipidowej ze wzrostem frakcji LDL cholesterolu i obniżeniem frakcji HDL cholesterolu, zwiększoną oporność na insulinę, częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego, niewydolności krążenia, zwiększoną śmiertelność z powodu chorób układu krążenia u obu płci, obniżenie masy mięśniowej ze zmniejszeniem siły mięśni i wydolności wysiłkowej, obniżenie mineralnej zawartości kości i zwiększoną częstość złamań oraz ogólny zły stan zdrowia, z obniżoną wydolnością fizyczną, witalnością i nastrojem. Wiąże się to z odczuciem złej jakości życia, pogorszeniem kontaktów społecznych i nasiloną tendencją do izolacji, zaburzeniami reakcji emocjonalnych. Z tych powodów chorzy ci, jeśli nie są leczeni, częściej są niezdolni do pracy zarobkowej, a jeśli podejmą pracę – mają wyższy wskaźnik nieobecności, zużywając znacznie więcej środków z budżetu ochrony zdrowia niż wynika to ze średniej krajowej. Zastosowanie leczenia substytucyjnego rekombinowanym GH (rhGH) powoduje u tych chorych poprawę w zakresie składu ciała, profilu lipidowego, wydolności fizycznej, stanu psychicznego z wyraźnym polepszeniem jakości życia oraz możliwościami pozytywnych zmian ich sytuacji socjalnoekonomicznej oraz społecznej. [9, 23, 24, 34].

W badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [44], nie oceniono jakości życia według ogólnych skal takich jak EQ-5D czy SF-36. W badaniu RCT *Bex 2002* [7] ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza dla osób dorosłych z GHD – Ocena Jakości Życia u Dorosłych Pacjentów z GHD (ang. *Quality of Life Assessment of GHD in Adults; QoL-AGHDA*). Kwestionariusz dostarcza informacji na temat kwestii fizycznych, emocjonalnych i społecznych, istotnych dla pacjentów z GHD. Kwestionariusz QoL-AGHDA składa się z 25 pytań „tak”/„nie”. Łączny wynik jest podsumowaniem liczby odpowiedzi „tak”, wysoki wynik oznacza niską jakość życia. Szczegółowy opis kwestionariusza QoL-AGHDA znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [45].

W badaniu *Bex 2002* po zastosowanej 2-letniej terapii zastępczej rhGH uzyskano porównywalną poprawę jakości życia wg skali AGHDA, zarówno w populacji kobiet, jak i mężczyzn. W grupie ocenianej interwencji odnotowano spadek liczby punktów wynoszący odpowiednio: 3,5 pkt. ($\pm 0,8$) po 18. msc oraz 4,5 pkt. ($\pm 0,8$) po 24 msc w porównaniu do braku zmiany ww. parametru w grupie kontrolnej. Pomiedzy porównywanymi grupami (rhGH vs brak

leczenia) w ocenie jakości życia wg AGHDA uzyskano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,001$) [7].

W rejestrze KIMS wykazano istotną poprawę jakości życia w skali AGHDA w następstwie stosowanej terapii zastępczej rhGH. Obliczona przez autorów publikacji *Kołtowska-Haggstrom 2006* [33] średnia zmiana w liczbie punktacji w skali QoL-AGHDA po 1 roku terapii rhGH względem wartości wyjściowych wynosiła -4,43 (95% CI: -4,8; -4,1) i była istotna statystycznie, $p < 0,0001$. Po 8 latach nastąpiła redukcja punktacji, aż o 9 punktów w skali AGHDA względem wartości wyjściowej, a uzyskane wyniki w skali AGHDA były zbliżone do wartości uzyskiwanych w populacji ogólnej.

7.4. Technika analityczna

W zależności od wyników analizy efektywności klinicznej oraz danych na temat użyteczności stanów zdrowia wytyczne AOTMiT [4] zalecają w ramach analizy ekonomicznej wykorzystanie następujących technik analitycznych:

- Analiza koszty-użyteczność;
- Analiza koszty-efektywność;
- Analiza minimalizacji kosztów.

W przypadku, gdy porównywane technologie dają różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika umożliwiającego porównanie, wytyczne AOTMiT [4] zalecają zastosowanie analizy koszty-użyteczność.

W ramach przeglądu systematycznego, poprzedzającego przeprowadzenie niniejszej analizy ekonomicznej, wykazano – w oparciu o wyniki badań RCT (ang. *Randomized Controlled Trial*) – wyższość nad technologią alternatywną w ocenie takich punktów końcowych jak: jakość życia (AGHDA), stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1, ang. *Insulin-like Growth Factor-1*); parametry dot. kości, składu ciała) [7, 55], w związku z powyższym zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [51] nie jest zasadne odstępianie od analizy koszty-użyteczność na rzecz analizy minimalizacji kosztów. Z tego względu zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej będzie analiza koszty-użyteczność (CUA).

Miara wyników zdrowotnych w analizie CUA (wyrażona w jednostkach QALY) jest rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób o istotnym wpływie na jakość życia chorego. Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*).

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci:

- całkowitych wyników zdrowotnych i odrębnie całkowitych kosztów porównywanych technologii, poszczególnych kategorii kosztów, różnicy w kosztach całkowitych oraz wynikach zdrowotnych, różnicy w poszczególnych kategoriach kosztów. Wyniki zaprezentowano w postaci wartości średniej wraz z miarami rozrzutu (pochodzącymi z analizy probabilistycznej).
- inkrementalnych (ICUR) i bezwzględnych (CUR) współczynników kosztów do wyników zdrowotnych.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii (somatropina) i porównanie ich do kosztów i efektów terapii alternatywnych (brak aktywnego leczenia) pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do dostępnych terapii. Dodatkowo efekty zdrowotne przedstawione zostały pod postacią zyskanych lat życia (ang. *life years gained*, LYG).

Odniesienie do art.13

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej: „Jeżeli 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, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

W związku z brakiem technologii opcjonalnej refundowanej ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu (niedobór hormonu wzrostu u osób dorosłych, szczegóły rozdział 6.2.3) nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

8. Ocena kosztów

➤ Kategorie kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu z perspektywy płatnika tj.:

- ❖ koszty somatropiny (produkt leczniczy *Omnitrope*[®]);
- ❖ pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie);
- ❖ koszty w przypadku braku aktywnego leczenia;
- ❖ koszty choroby niedokrwiennej serca;
- ❖ koszty udaru;

oraz koszty pośrednie niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych tj.

- ❖ koszty utraconej produktywności z powodu nieobecności w pracy (absenteizm).

Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycechnych.

Ponieważ działania niepożądane związane z leczeniem hormonem wzrostu (np. bóle stawów, obrzęk, łagodne nadciśnienie i zespół cieśni kanału nadgarstka) nie wymagają dodatkowego leczenia, z wyjątkiem dostosowania dawki GH, w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych somatropiny [10]. Przygotowany model bazuje na średnich dawkach GH w zależności od wieku, płci oraz wartości wyjściowej QoL-AGHDA, które zostały opracowane na podstawie dużego rejestru KIMS. Rejestr danych KIMS[®] (*Pfizer International Metabolic Database*) prowadzony w związku z preparatem *Gentropin*[®] jest doskonałym źródłem informacji o profilu pacjentów dorosłych z GHD. Wykorzystane dane są danymi reprezentatywnymi dla chorych z GHD i uwzględniają dostosowanie dawki rhGH, co minimalizuje wystąpienie działań niepożądanych.

W analizie kosztów nie uwzględniono również kosztów leczenia towarzyszącego (tj. leki obniżające stężenie lipidów, leki przeciw nadciśnieniowe, czy też hydrokortyzon), ponieważ zgodnie z opinią eksperta medycznego [46] jest ono stosowane zarówno u chorych leczonych hormonem wzrostu jak i u chorych nieleczonych, a zatem nie będą one stanowiły kosztów różniących.

➤ Identyfikacja i pomiar zużytych zasobów oraz ustalenie kosztów jednostkowych

Wszystkie dane kosztowe przedstawiają stan na dzień 26 kwietnia 2018 roku.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń, która obowiązuje od 1 października 2017 r.

Tabela 5 Wycena punktowa NFZ

Parametr	Wycena punktowa (pkt)	Źródła danych
Wycena świadczeń	1 pkt = 1 PLN	[69]

Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różnią się dla porównywanych interwencji i wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

Ponieważ w analizie ekonomicznej należy uwzględniać tylko te koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii w codziennej praktyce klinicznej (tj. rzeczywiste zużycie leków przypadające na pojedynczego pacjenta) zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4] w analizie podstawowej wykorzystano realne zużycie jednostek uwzględnionych leków (tj. zużyte miligramy produktów).

Kategorie kosztów pośrednich uwzględniono wyłącznie w ramach analizy z perspektywy społecznej.

W poniższych rozdziałach przedstawiono oszacowanie kosztów jednostkowych, zużycia poszczególnych zasobów oraz wartości parametrów kosztowych wprowadzonych do modelu.

8.1. Koszty somatropiny (produkt leczniczy *Omnitrope*[®])

W sytuacji refundacji somatropiny (*Omnitrope*[®]) we wskazaniu leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych w ramach WLR (leki stosowane w ramach programu lekowego) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku (zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją lek znajdujący się w grupie limitowej 1077.0, Somatropinum będzie miał rozszerzony zakres wskazań refundacyjnych (rozdział 6.7), aktualnie brak jest programu lekowego dla pacjentów dorosłych z GHD).

Przyrządy do wstrzyknięć *Omnitrope Pen 5* i *10* będą dostarczane na identycznych zasadach, jak ma to miejsce obecnie w ramach aktualnie obowiązujących programów lekowych obejmujących produkt *Omnitrope*[®] tj. będą dostarczane świadczeniodawcom nieodpłatnie, w ilości odpowiadającej zgłoszonemu zapotrzebowaniu.

Tabela 8 Koszt 1 mg produktu leczniczego *Omnitrope*[®] z perspektywy płatnika

Opakowania	Bez uwzględnienia RSS	Z uwzględnieniem RSS	Źródła danych
5 mg/1,5 ml i 10 mg/1,5 ml ¹	83,61	■	[firma Zlecająca, 30, 48]
5 mg/1,5 ml ²	77,11	■	
10 mg/1,5 ml ³	86,18	■	

¹ dotyczy opakowań 5 mg/1,5 ml (15 j.m.) oraz 10 mg/1,5 ml (15 j.m.); koszt 1 mg wyznaczono, jako koszt 1 mg ważony liczbą zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-grudzień 2017 r. [30] (Tabela 6); średnie ceny dla wariantów z RSS obliczono analogicznie wykorzystując ceny poszczególnych opakowań z danego wariantu RSS; ² dotyczy opakowania *Omnitrope*[®], roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.), 5 wkł. a 1,5 m: opakowanie zawiera 25 mg somatropiny; ³ dotyczy opakowania *Omnitrope*[®], roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (15 j.m.), 5 wkł. a 1,5 m: opakowanie zawiera 50 mg somatropiny

Zgodnie z zalecanym dawkowaniem leku *Omnitrope*[®] leczenie należy rozpocząć od małej dawki 0,15-0,5 mg na dobę. Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta, co określa stężenie IGF-1. Należy stosować minimalną skuteczną dawkę. [14]

Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek (mg) leku zamieszczono w rozdziale 8.7.

8.2. Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego

Oprócz kosztów samego leku, w analizie uwzględniono także koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty jego podania w ramach programu lekowego oraz koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego.

8.2.1. Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Somatropina jest silnie działającym hormonem, który odgrywa istotną rolę w metabolizmie lipidów, węglowodanów i białek. Zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci somatropina utrzymuje prawidłową budowę ciała, zwiększając retencję azotu i pobudzając wzrost mięśni szkieletowych oraz uruchamiając zasoby tkanki tłuszczowej w organizmie. [14].

Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia somatropiną przyjęto na poziomie aktualnego świadczenia „Kwalifikacja do leczenia hormonem wzrostu lub insulinopodobnym czynnikiem wzrostu – 1 oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod świadczenia 5.08.07.0000005) z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe), załącznik nr 1(1k) do zarządzenia Nr 3/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 17 stycznia 2018 r. [64]

Tabela 9 Kwalifikacja i weryfikacja leczenia hormonem wzrostu w ramach programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt]	Wycena punktowa [PLN]	Koszt świadczenia# [PLN]	Źródła danych
Kwalifikacja do leczenia hormonem wzrostu lub insulinopodobnym czynnikiem wzrostu – 1 oraz weryfikacja jego skuteczności (5.08.07.0000005)	338,00	1,00	338,00	[64]

* koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej (koszt kwalifikacji do innych programów lekowych jest na takim samym poziomie, jak przedstawiony powyżej tj. 338 PLN)

8.2.2. Koszty podania leku

Diagnostyka i leczenie somatropiną powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarzy z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu pacjentów z zaburzeniami wzrostu.

Lek *Omnitrope*[®] jest przeznaczony do podawania podskórnego. Oznacza to, że jest wstrzykiwany za pomocą krótkiej igły do tkanki tłuszczowej zlokalizowanej tuż pod skórą. Lekarz prowadzący powinien pokazać pacjentowi, jak stosować lek *Omnitrope*[®] (należy zawsze wstrzykiwać w sposób przedstawiony przez lekarza). [14] W związku z powyższym, do kosztów realizacji programu doliczono koszt pierwszej wizyty w ramach, której pacjent zostanie przeszkolony odnośnie samodzielnego podawania leku w związku z codziennym stosowaniem leku.

Tabela 10 Koszty podania leku w ramach programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt]	Wycena punktowa [PLN]	Koszt świadczenia# [PLN]	Źródła danych
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16	1,00	108,16	[64]

* koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

8.2.3. Koszty monitorowania w programie lekowym

Zgodnie z opisem projektu programu lekowego monitorowanie leczenia somatropiną (*Omnitrope*[®]) obejmuje:

- Po 30 dniach od rozpoczęcia terapii:
 - 1) pomiar stężenia IGF-1 w celu ustalenia dawki optymalnej;
- Co 180 dni (co 6 miesięcy):
 - 1) ocena masy ciała i obwodu talii (wskaźnik BMI i WHR), zalecane: ocena składu ciała metodą bioimpedancji;
 - 2) pomiar ciśnienia tętniczego krwi;

- 3) jonogram surowicy krwi (co najmniej pomiar stężenia Na i Ca);
- 4) określenie odsetka glikowanej hemoglobiny HBA1c;
- 5) ocena stężenia IGF-1;
- 6) ocena stężenia TSH i FT4;
- 7) ocena stężenia triglicerydów; całkowitego cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu;
- 8) ocena QoL;
- 9) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb.

Koszty monitorowania leczenia somatropiną w ramach programu lekowego będą rozliczane, jako ryczałt roczny za diagnostykę. W celu oszacowania wyceny punktowej tego świadczenia wykorzystano wyceny świadczeń NFZ dla procedur, które zostały wymienione w opisie monitorowania leczenia w projekcie programu lekowego dla somatropiny w analizowanym wskazaniu.

Wycenę świadczeń w ramach, których miałyby zostać przeprowadzone monitorowanie leczenia dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu somatropiną określono na podstawie zarządzeń w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami [67, 68] oraz leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe wraz z załącznikami [64, 66]. Szczegółową charakterystykę wymienionych poniżej świadczeń zamieszczono w załączniku (załącznik 16.3, Tabela 53).

Tabela 11 Wycena uwzględnionych w analizie świadczeń

Nazwa świadczenia (kod)	Wartość punktowa [pkt]	Wycena punktowa [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)	33	1,00	33,00	[40, 64, 67, 68, 66]
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)	486,72	1,00	486,72	

W poniższej tabeli zestawiono założenia dotyczące częstości wykonywania poszczególnych badań wykonywanych w ramach monitorowania wraz z określonymi świadczeniami.

Pomiar stężenia IGF-1 w celu ustalenia dawki optymalnej, w praktyce wykonywany jest co 1-2 miesiące (średnio 8 razy w ciągu roku), a po ustaleniu optymalnego dawkowania badanie to należy powtarzać co 180 dni (co 6 miesięcy) [40]. Co 180 dni (co 6 miesięcy) pacjent powinien mieć wykonany szerszy panel badań kontrolnych (tj. ocenę masy ciała i obwodu talii, pomiar ciśnienia tętniczego krwi, jonogram surowicy krwi, HBA1c, ocena stężenia IGF-1, TSH, FT4, triglicerydów, QoL, inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb). Wg opinii ekspertów medycznych panel badań monitorujących leczenie najlepiej wykonać w warunkach hospitalizacji [40].

Tabela 12 Częstość wykonywania poszczególnych świadczeń w ramach monitorowania leczenia niedoboru hormonu wzrostu somatropiną [67]

Rodzaj badania	Miesiąc											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Stężenie IGF-1 w surowicy	✓		✓	✓		✓	✓		✓	✓		✓
Panel badań w warunkach hospitalizacji						✓						✓
Nazwa świadczenia	W11	-	W11	W11	-	W11 + hosp.	W11	-	W11	W11	-	W11 + hosp.

Na podstawie powyższych danych oszacowano roczny koszt monitorowania leczenia niedoboru hormonu wzrostu somatropiną wynoszący 1 237,44 PLN (tj. 8 x W11 + 2 x hosp.), co wg stosowanej wyceny punktowej daje 1 237,44 pkt.

Tabela 13 Ryczałt roczny za diagnostykę w programie lekowym dla somatropiny

Nazwa świadczenia (kod)	Wartość punktowa [pkt]	Wycena punktowa [PLN]	Koszt świadczenia# [PLN]	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu somatropiną u dorosłych	1 237,44	1,00	1 237,44	[64, 67, 68, 66], projekt programu lekowego, kalkulacja własna

* koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

W analizie wrażliwości testowano natomiast wielkość ryczałtu diagnostycznego dla programu lekowego „Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) hormonem wzrostu” wynoszącą 1 784,64 PLN [66].

8.3. Koszty w przypadku braku aktywnego leczenia

Aktualnie pacjenci dorośli z GHD, ze względu na brak refundacji preparatów rhGH są obecnie pomijani (nie są zidentyfikowani w systemie). Tylko niewielka część chorych nieleczonych rhGH jest objęta opieką w poradni endokrynologicznej. Z tego względu w analizie podstawowej przyjęto założenie konserwatywne, że Ci pacjenci nie generują dodatkowych kosztów z perspektywy płatnika. W analizie wrażliwości uwzględniono natomiast sytuację, w której dorośli pacjenci z GHD będą objęci monitorowaniem w poradni endokrynologicznej. Kalkulację kosztów wykorzystanych w analizie wrażliwości w przypadku braku leczenia hormonem wzrostu przeprowadzono na podstawie opinii eksperta medycznego [46].

Pacjenci dorośli ze zdiagnozowanym GHD, którzy nie są objęci leczeniem hormonem wzrostu powinni być objęci opieką w poradni endokrynologicznej. Monitorowanie tych chorych polega na wizytach w poradni endokrynologicznej (średnio 4 razy w ciągu roku) oraz wykonaniu badań kontrolnych (średnio raz w roku). Badania kontrolne obejmują przede wszystkim: lipidogram (poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL i LDL oraz trójglicerydów), FT4, poziom kortyzolu. Dodatkowo raz na 3-5 lat zaleca się wykonanie densytometrii.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące wykonywanych procedur w ciągu roku wraz z przypisanym świadczeniem oraz jego kosztem. Koszty przypisanych świadczeń określono na podstawie zarządzeń w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami [67, 68].

Tabela 14 Koszty w przypadku braku aktywnego leczenia (brak leczenia rhGH) w ciągu roku – analiza wrażliwości

Parametr	Częstość na pacjenta /rok	Przypisane świadczenia	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt roczny* [PLN]	Źródła danych
Wizyty w poradni endokrynologicznej	3	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)	33,00	99,00	[46, 67, 68],
	1	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (5.30.00.0000013)*	121,00	121,00	
Średni roczny koszt				220,00	kalkulacja

*wizyta obejmująca wykonanie następujących badań: lipidogram (poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL i LDL oraz trójglicerydów), FT4, poziom kortyzolu oraz densytometrię na podstawie definicji przypisanego świadczenia (Tabela 53); *koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

8.4. Koszty choroby niedokrwiennej serca (CHD)

W celu identyfikacji kosztów leczenia choroby niedokrwiennej serca w Polsce przeprowadzono wyszukiwanie publikacji w bazie medycznej *Pubmed* (strategię wyszukiwania zamieszczono w rozdziale 16.6). Zidentyfikowano publikację *Jaworski 2012* [31], dotyczącą analizy rzeczywistych kosztów leczenia choroby niedokrwiennej serca w Polsce. Koszty w publikacji wyrażone w euro (€) zostały przeliczone na koszty w polskich złotych (PLN) przy wykorzystaniu kursu podanego bezpośrednio w publikacji (€1 = 4,0254 PLN). Następnie uzyskane wyniki przełożone zostały na koszty w 2018 roku przy wykorzystaniu współczynnika inflacji (GUS [19], szczególnie zamieszczono w załączniku 16.2).

W tabeli poniżej zestawiono dane o kosztach bezpośrednich medycznych leczenia choroby niedokrwiennej serca w Polsce bazując na opracowaniu *Jaworski 2012* [31].

Tabela 15 Leczenie choroby niedokrwiennej serca w Polsce – koszty roczne

Parametr	Koszt w roku 2005*		Koszt w roku 2018 (indeks 125,61)#	Źródła danych
	€	PLN	PLN	
Koszty z perspektywy płatnika	873,96	3 518,04	4 418,92	[19, 31]

*€1 = 4,0254 PLN; #szczegóły kalkulacji zamieszczono w załączniku 16.2

8.5. Koszty udaru

Analogicznie jak w przypadku kosztów leczenia choroby niedokrwiennej serca w celu identyfikacji kosztów leczenia udaru w Polsce przeprowadzono wyszukiwanie publikacji w bazie medycznej *Pubmed* (strategię wyszukiwania zamieszczono w rozdziale 16.6). Ponieważ w odnalezionych opracowaniach koszty bezpośrednie medyczne leczenia udaru zostały skalkulowane wyłącznie wg statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) oraz zostały przedstawione łącznie na całą populację, a nie na pojedynczego pacjenta, dodatkowo przeprowadzono przegląd analiz kosztów dostępnych w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT, jako element analiz ekonomicznych (zlecenia Ministra Zdrowia z 2017 – najbardziej aktualne dane).

W wyniku przeglądu zidentyfikowano analizę ekonomiczną dla leku *Jardiance* (zlecenie nr 29/2017 [3]), w której przeprowadzono analizę badań dotyczących kosztów leczenia wyróżnionych w modelu powikłań cukrzycy typu 2 w warunkach polskich, w tym kosztów leczenia udaru niezakończzonego zgonem (szczegóły odnalezionych publikacji zamieszczono w rozdziale 3.7.2 wspomnianej analizy ekonomicznej [3]). Weryfikacja dotycząca przyjętej przez autorów metody oceny kosztów była pozytywna (tzn. AOTMiT nie zgłosiła uwag podważających wiarygodność oszacowania) z tego względu w niniejszej analizie zdecydowano się wykorzystać dostępne obliczenia. Koszty te zostały już skorygowane o wskaźnik towarów i usług konsumpcyjnych.

W tabeli poniżej zestawiono dane o kosztach medycznych leczenia udaru w Polsce bazując na analizie ekonomicznej do zlecenia AOTMiT nr 29/2017 [3].

Tabela 6 Leczenie udaru mózgu w Polsce – koszty roczne

Parametr	Koszt epizodu [PLN]	Źródła danych
	Perspektywa płatnika*	
Udar mózgu niezakończony zgonem – rok wystąpienia epizodu	17 357,52	[3]
Udar mózgu niezakończony zgonem – kolejne lata po wystąpieniu epizodu	5 256,43	

*przedstawione w analizie ekonomicznej do zlecenia AOTMiT nr 29/2017 [3] koszty leczenia udaru z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie (odpowiednio w pierwszym roku 17 357,52 PLN vs 17 361,90 PLN, w kolejnych latach 5 256,43 PLN vs 5 260,82) z tego względu do modelu wprowadzono koszt przedstawiony z perspektywy NFZ i będzie on wspólny dla tych dwóch perspektyw

W przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. udar), które z definicji mają najczęściej charakter epizodów a nie stanów przewlekłych, największy koszt ponoszony jest w początkowym okresie leczenia (głównie hospitalizacje oraz zabiegi). Ewentualne koszty długookresowe wynikają z uwzględnienia np. profilaktyki wtórnej lub ryzyka kolejnych epizodów.

8.6. Koszty utraconej produktywności (absenteizm)

W sytuacji, gdy choroba zmusza pracownika do zaniechania wykonywania obowiązków zawodowych, kosztem pośrednim choroby jest wielkość produkcji utracona z powodu nieobecności chorego w pracy (absenteizm) [16].

Zgodnie z propozycją przedstawioną w opracowaniu [16] oraz zapisami Wytycznych (pkt. 4.7.4.) [4] utratę produktywności określono metodą kapitału ludzkiego. Przy ocenie kosztu jednostkowego utraty produktywności w obliczeniach uwzględniono Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego pracującego. [16] Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Główny Urząd Statystyczny PKB w 2016 roku wyniósł 1 858 637 mln PLN [20], a przeciętna liczba osób zatrudnionych w tym okresie wyniosła 15 293 341 osób [18]. PKB na jednego pracującego wyniosło zatem 121 532 PLN. W dalszych kalkulacjach, zgodnie z zaleceniami Komisji Europejskiej, zastosowano korektę *Cobba-Douglasa* w celu uwzględnienia elastyczności wyników [26].

Parametry kosztowe wykorzystane w kalkulacji kosztu utraconej produktywności z powodu GHD przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16 Parametry wykorzystane w kalkulacji kosztów utraconej produktywności z powodu GHD

Parametr	Wartość	Źródła danych
Produkt krajowy brutto (PKB) w 2016 r. [mln PLN]	1 858 637	GUS [20]
Liczba pracujących osób (31 XII 2016 r.)	15 293 341	GUS [18]
Liczba pracujących godzin w 2016 r.	2 016,00	[63]
Korekta <i>Cobb-Douglas</i>	0,65	[26]
Koszt 1 godziny pracy [PLN]	39,18	Kalkulacje własne

Skalkulowany na podstawie powyższych danych koszt 1 godziny pracy wyniósł 39,18 PLN, natomiast koszt 1 dnia pracy wyniósł 313,48 PLN, przy założeniu, że pracujemy 8 godzin w ciągu jednego dnia.

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania (szczegóły przedstawiono w rozdziale 16.4) określono liczbę dni nieobecności w pracy chorych z GHD leczonych i nieleczonych. Wszystkie zidentyfikowane badania dostarczyły danych dotyczących liczby dni nieobecności w pracy (absenteizm), za wyjątkiem *Hakkaart-van Roijen 1998* [24], w którym dodatkowo dokonano oceny prezenteizmu (brak jednak wpływu terapii na poprawę efektywności

w trakcie pracy). Do dalszych kalkulacji zdecydowano się wykorzystać wyniki badania Saller 2006 [52] oraz Svensson 2004 [59], opartych na rejestrze KIMS, ze względu na wysoką wiarygodność zewnętrzną (są najbardziej aktualne, prezentują wyniki dla krajów europejskich, dotyczą terapii z zastosowaniem produktu referencyjnego Genotropin®) oraz sposób przedstawienia wyników umożliwiający przeprowadzenie dalszych kalkulacji (zawierają dane przed i po zastosowanej terapii, a także prezentują wyniki na pacjenta/rok). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17 Parametry wykorzystane do kalkulacji liczby dni nieobecności w pracy z powodu GHD

Badanie	Pacjenci nieleczeni [§]	Pacjenci leczeni
Saller 2006 [52]	liczba dni absencji w pracy: 30,6; 22,2; 29,7** (średnia 27,5)	redukcja liczby dni absencji w pracy o 63%, p = 0,0004
Svensson 2004 [59]	roczna średnia liczba dni absencji w pracy: 24 (95% CI: 11,9; 48,5)	roczna średnia liczba dni absencji w pracy po roku: 4,6 (95% CI: 2,7-7,7)

[§]wyniki dla badań obejmujących ocenę u pacjentów nieleczonych, leczonych placebo lub wyjściowe (baseline) wyniki badań pacjentów rozpoczynających terapię rhGH; **odpowiednio dla Niemiec, Holandii, Szwecji

Na podstawie powyższych danych skalkulowano średnią liczbę dni nieobecności w pracy chorych z GHD leczonych i nieleczonych.

Tabela 18 Kalkulacja średniej liczby dni nieobecności w pracy z powodu GHD

Badanie	Saller 2006 [52]	Svensson 2004 [59]	Średnia
Pacjenci nieleczeni	27,5 dni	24 dni	25,8 (11,9-48,5)*
Pacjenci leczeni	10,2 dni	4,6 dni	7,4 (2,7-10,2)**

*zakres zmienności parametrów ustalono na podstawie publikacji Svensson 2004 [59]; **zakres zmienności parametrów ustalono na podstawie dolnej granicy przedziału ufności z publikacji Svensson 2004 [59] oraz zredukowanej liczby dni absencji w pracy z badania Saller 2006 [52]

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację kosztów utraconej produktywności (absenteizmu) w docelowej populacji pacjentów z uwzględnieniem zastosowanej terapii (leczenie lub brak leczenia).

Tabela 19 Koszty utraconej produktywności (absenteizmu) z powodu GHD

Badanie	Średnia liczba dni nieobecności w pracy/pacjenta	Koszt 1 dnia pracy [PLN]	Koszty utraconej produktywności (absenteizmu)/pacjenta [PLN]
Pacjenci nieleczeni	25,8	313,48	8 087,78
Pacjenci leczeni	7,4	313,48	2 319,75

Pogorszenie stanu zdrowia może skutkować nie tylko krótkotrwałą niezdolnością do pracy pracownika (absenteizm). Choroba może również doprowadzić do trwałej niezdolności do pracy lub – w skrajnym przypadku – do zgonu chorego. Należy jednak podkreślić, że osoby długotrwale niezdolne do pracy lub zmarłe zostają zastąpione przez nowych pracowników, zatem nie generują kosztów pośrednich [16], z tego względu w niniejszej analizie nie uwzględniono tego typu kosztów.

8.7. Zużycie zasobów

Liczba zużytych mg somatropiny

Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok, zatem, przeżycie jednego cyklu przez chorego z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu oznacza stosowanie całorocznej terapii. Leczenie należy rozpocząć od małej dawki 0,15-0,5 mg na dobę. Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta, co określa stężenie IGF-1. Dobowa dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę. U kobiet mogą być wymagane większe dawki niż u mężczyzn, ponieważ mężczyźni z czasem wykazują zwiększoną wrażliwość na IGF-1. Oznacza to, że u kobiet, szczególnie tych, które otrzymują doustną estrogenową hormonalną terapię zastępczą, istnieje niebezpieczeństwo nieosiągnięcia wymaganej dawki, podczas gdy u mężczyzn istnieje niebezpieczeństwo przekraczania wymaganej dawki. Należy stosować minimalną skuteczną dawkę. [14] Dawkowanie somatropiny w programie lekowym mieści się w przedziale 0,1-0,8 mg/dobę [50].

W analizie ekonomicznej *Bolin 2013* [8] w celu obliczenia kosztu rocznej terapii somatropiną wykorzystano dane o średnim zużyciu somatropiny na rok w zależności od grupy wiekowej, płci i wyjściowej wartości kwestionariusza QoL-AGHDA w oparciu o wyniki z populacji badanej w bazie danych KIMS.

Tabela 20 Średnie zużycie somatropiny na rok w zależności od grupy wiekowej, płci i wyjściowej wartości kwestionariusza QoL-AGHDA na podstawie danych z bazy KIMS [8]

Wiek	Dawka (mg/dzień)							
	Mężczyźni				Kobiety			
QoL-AGHDA	12+	7-11	2-6	<2	12+	7-11	2-6	<2
18-30	0,30	0,24	0,54	0,41	0,22	0,25	0,18	0,26
31-54	0,26	0,23	0,30	0,34	0,36	0,33	0,44	0,43
55-65	0,23	0,23	0,28	0,28	0,29	0,28	0,25	0,30
65+	0,39	0,25	0,24	0,18	0,25	0,21	0,25	0,23

Biorąc pod uwagę zalecane dawkowanie (w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta [14]) oraz szczegółowość przedstawionych w analizie *Bolin 2013* [8] danych (podział na wiek, płeć i wyjściową wartość QoL-AGHDA) w niniejszej analizie do oszacowania kosztów leczenia somatropiną wykorzystano powyższe wartości.

Koszty somatropiny na cykl (roczny) zostały skalkulowane w modelu na podstawie dawki dobowej w podziale na wiek i płeć, koszt za mg somatropiny dla przedziału QoL-AGHDA 12+ (szczegółowa charakterystyka wyjściowa populacji została przedstawiona w rozdziale 9.3.1.1) oraz przy założeniu, że rok ma 365,25 dni.

W ramach analizy wrażliwości testowano jedną wielkość dawkowania dla wszystkich chorych bez podziału na płeć i wiek dla przedziału QoL-AGHDA 12+ przedstawioną w powyższej tabeli otrzymaną, jako średnia (0,29 mg/d) oraz najniższe i najwyższe raportowane (0,22 mg/d; 0,39 mg/d [8]).

9. Modelowanie

9.1. Opis modelu

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.

Populację docelową w modelu zgodnie z opisem projektu programu lekowego stanowią pacjenci ze znacznym (ciężkim) niedoborem hormonu wzrostu (max. stężenie GH <3 ng/mL).

W celu oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania somatropiny (produkt leczniczy *Omnitrope*[®]) oraz technologii opcjonalnej (brak leczenia) stosowanych w populacji dorosłych chorych z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu w Polsce, posłużono się modelem decyzyjnym Markowa z 20-letnim horyzontem czasowym. Został on oparty na modelu opisanym w analizie ekonomicznej *Bolin 2013* [8] (patrz rozdział 12.3.1), z której zaczerpnięto strukturę modelu i prawdopodobieństwa zdarzeń. Długość jednego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 1 roku, co oznacza, że pacjent może przechodzić pomiędzy stanami średnio co 365,25 dni. W modelu zastosowano korektę do połowy cyklu [4]. W rzeczywistości zgon lub zaprzestanie leczenia mogą nastąpić wcześniej niż na zakończenie roku (co 365,25 dni). Natomiast w modelu przejście pomiędzy stanami może nastąpić wraz z końcem cyklu modelu (tj. co 365,25 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. Analogiczną długość cyku w modelu zastosowali autorzy zidentyfikowanej analizy ekonomicznej dla somatropiny (*Bolin 2013* [8]).

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w niniejszym modelu były:

- somatropina (*Omnitrope*[®]) w postaci roztworu do wstrzykiwań;
- brak leczenia.

Zastosowaną w modelu metodą obliczeniową jest jednopoziomowa symulacja *Monte Carlo*, która jest nazywana mikrosymulacją, służąca analizie zmienności indywidualnej pacjentów. Oznacza to, że w przeciwieństwie do metody

kohortowej, symulacja wykonywana jest sekwencyjnie, zgodnie z zadaną liczbą iteracji, z których każda odpowiada jednemu wirtualnemu pacjentowi, przechodzącemu, zgodnie ze zdefiniowanymi w modelu stanami i prawdopodobieństwami, ścieżkami zdarzeń tworzonymi przez gałęzie i węzły drzewa decyzyjnego. Każda mikrosymulacja obejmuje losowanie wartości zmiennych definiujących indywidualne charakterystyki pacjentów (takie jak wiek, płeć, jakość życia), a wirtualni pacjenci kolejno są wprowadzani do modelu i przechodzą ścieżkami zdarzeń, opisanymi prawdopodobieństwami przejścia. A zatem kohorta o określonej liczebności analizowana jest wielokrotnie pacjent po pacjencie, a podczas przechodzenia przez nich między stanami modelu w każdym cyklu gromadzone są cząstkowe wartości kosztów i efektów, które sumują się po zaistnieniu warunku terminacji i stanowią element końcowego zbioru wyników modelowania zadanej próby, na podstawie, którego obliczane są statystyki (m.in. średnie), wykorzystane dalej do obliczenia wartości inkrementalnego wskaźnika użyteczności kosztów (ICUR).

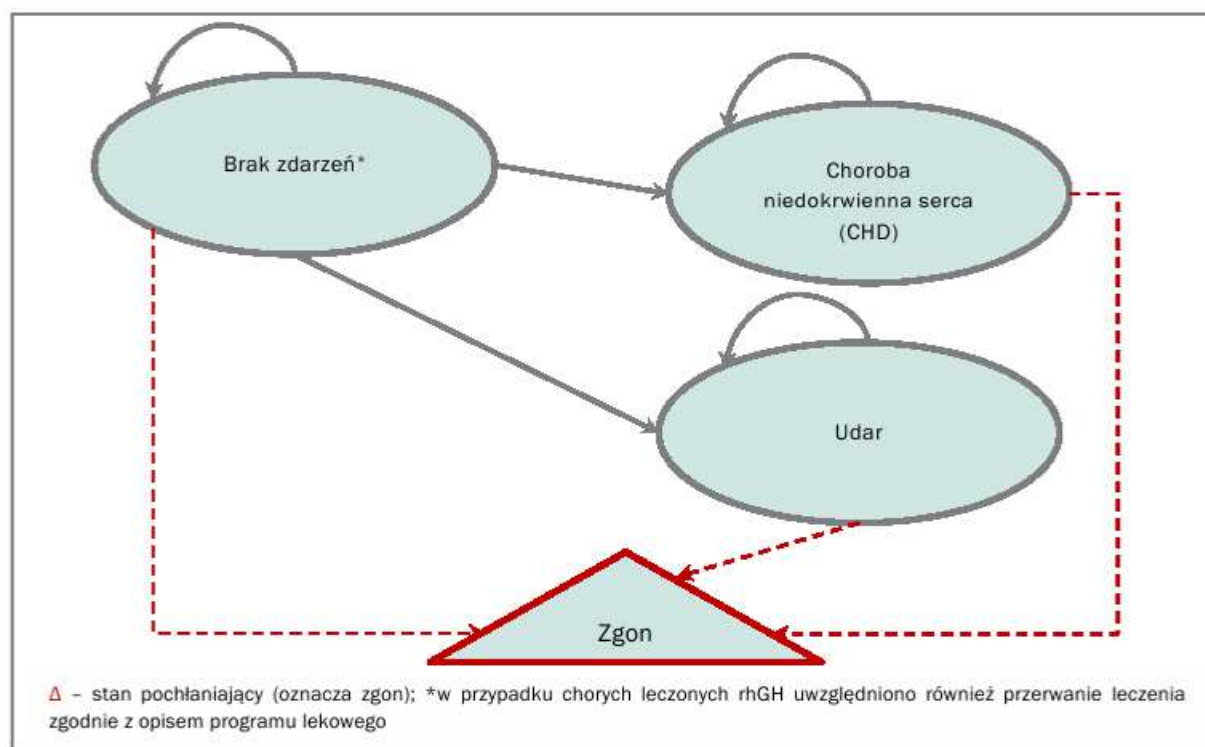
Każdego roku (cykl) populacja narażona jest na ryzyko przechodzenia do określonych stanów chorobowych lub wystąpienia zgonu. Odsetek pacjentów, którzy przechodzą z jednego stanu do drugiego, został obliczony na podstawie danych o wieku i płci, zachorowalności na choroby układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienna serca, choroba wieńcowa; CHD, ang. *coronary heart disease* oraz udary) oraz śmiertelności. Prawdopodobieństwa przejść zostały opisane w rozdziale 9.3.1.2 dotyczącym parametrów uwzględnionych w modelu.

W modelu rozważono możliwe zdarzenia zdrowotne, które generują koszty leczenia w analizowanej populacji docelowej oraz świadczą o wyniku leczenia poszczególnymi opcjami terapeutycznymi. Zdarzenia, które mogą wystąpić w trakcie rocznego cyklu, uwzględnione w modelu to:

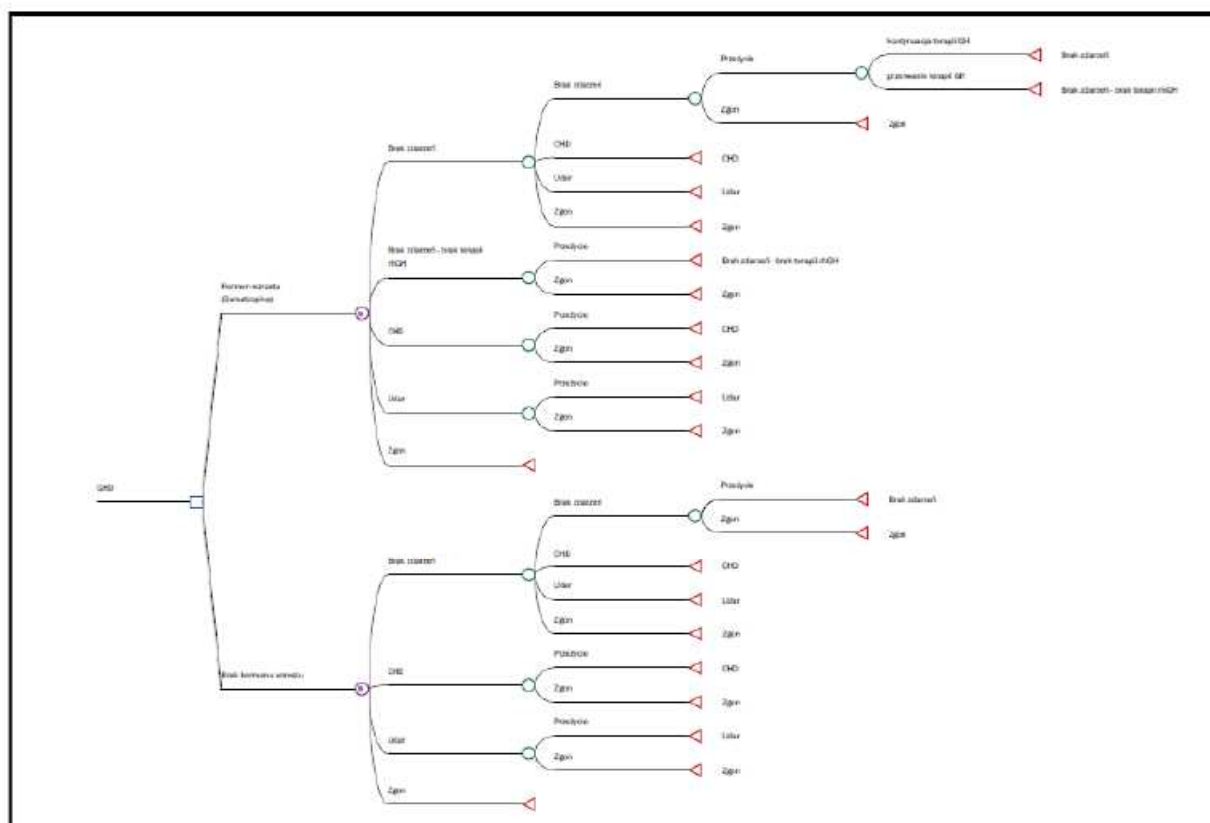
- brak zdarzeń – leczenie rhGH (w stanie tym znajduje się pacjent objęty leczeniem somatropiną, u którego nie wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe);
- brak zdarzeń – brak leczenia rhGH (w stanie tym znajduje się pacjent nie objęty leczeniem aktywnym, u którego nie wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe; stan ten dotyczy chorych, którzy zakończyli leczenie somatropiną (z dowolnych, uwzględnionych w modelu przyczyn) albo chorych nie leczonych w ogóle);
- choroba wieńcowa (CHD) (w stanie tym znajduje się pacjent, u którego wystąpiły zdarzenia sercowe, u leczonych chorych terapia rhGH zostaje przerwana);
- udar (w stanie tym znajduje się pacjent, u którego wystąpiły zdarzenia naczyniowe, u leczonych chorych terapia rhGH zostaje przerwana);
- zgon.

W modelu nie ma możliwości przejścia z jednego stanu zachorowalności do jakiegokolwiek innego stanu poza śmiercią (w jednym cyklu może wystąpić jedno zdarzenie). Powyższe stany są stanami najistotniejszymi z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, w których może znaleźć się pacjent z GHD [8, 46].

W modelu określono różne grupy pacjentów na podstawie: (1) płci; (2) wieku oraz oceny jakości życia chorych z niedoborem hormonu wzrostu (QoL-AGHDA) (<2, 2-6, 7-11, 12+).



Rysunek 1 Uproszczony schemat modelu farmakoekonomicznego



Rysunek 2 Schemat modelu z wyszczególnieniem dopuszczalnych przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu

Uproszczony schemat modelu przedstawia Rysunek 1. Schemat modelu z wyszczególnieniem dopuszczalnych przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przedstawia Rysunek 2. 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 GHD. Analogicznie, w momencie odpowiadającym kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego, rozpoczyna się modelowanie przebiegu życia „tego samego” pacjenta, lecz nieobjętego leczeniem rhGH.

Struktura modelu jednocześnie odpowiada problemowi decyzyjnemu i jest zgodna z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby oraz związków przyczynowo-skutkowych między zmiennymi.

W modelu uwzględniono następujące dane wejściowe:

- ryzyko zachorowalności na CHD, udar oraz śmiertelność u pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu leczonych oraz nieleczonych;
- jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza QoL-AGHDA przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu (*baseline*) i po 1 roku terapii;

- średnie roczne bezpośrednie koszty medyczne uwzględnionych zdarzeń (CHD i udar);
- koszty interwencji (dawkowanie leku × cena za mg *Omnitrope*[®]) oraz pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego;
- koszty nieobecności w pracy z powodu GHD.

Modelowanie oparto na danych przedstawionych w analizie ekonomicznej *Bolin 2013* [8]. Pozostałe dane pochodzą z publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu (szczegóły rozdział 9.3.1.2).

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [51] skonstruowany model ekonomiczny umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro*[®] z możliwością wyboru perspektywy oraz wariantu z uwzględnieniem lub bez instrumentu dzielenia ryzyka, RSS).

9.2. Założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia, na których opiera się model. Szczegółowy opis parametrów modelu zamieszczono w rozdziale 9.3.

Założenia ogólne:

- Model decyzyjny Markowa z 20-letnim horyzontem czasowym. Długość jednego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 1 roku.
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.
- Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Pozostałe założenia:

- Populację docelową stanowią osoby dorosłe z ciężkim (znacznym) niedoborem hormonu wzrostu.
- Populacja w modelu definiowana jest za pomocą: wieku, płci oraz jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza QoL-AGHDA. Charakterystykę wyjściową analizowanej populacji docelowej ze względu na wyjściowy wiek pacjentów, płeć oraz jakość życia przedstawiono szczegółowo w rozdziale 9.3.1.1).

- W chwili rozpoczęcia modelowania pacjent jest zakwalifikowany do leczenia z zastosowaniem hormonu wzrostu (somatropiny) lub do braku leczenia.
- Polskie dane kosztowe w modelu: obejmują koszty somatropiny (*Omnitrope*[®]), pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie), koszty w przypadku braku leczenia hormonem wzrostu (aktualna praktyka), koszty leczenia choroby niedokrwiennej serca i udaru oraz koszty utraconej produktywności (absenteizm). Analogicznie jak w analizie *Bolin 2013* [8] przyjęto, że u chorych, u których wystąpił udar lub CHD koszty leczenia będą naliczane przez pierwsze trzy lata.
- Wszyscy pacjenci spełniają założenia Markowa, ponieważ prawdopodobieństwo przyszłych zdarzeń zależy tylko od obecnego stanu.
- Zdarzenia CHD oraz udar obejmują stopień, w jakim pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu cierpią na choroby współistniejące związane z ich GHD.
- W modelu nie ma możliwości przejścia z jednego stanu zachorowalności do jakiegokolwiek innego stanu poza śmiercią (w jednym cyklu może wystąpić jedno zdarzenie).
- W modelu uwzględniono również możliwość przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych.
- W przypadku przerwania leczenia, u chorych, u których nie wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe terapia rhGH nie jest kontynuowana. Podobnie jest w przypadku chorych leczonych rhGH, u których wystąpią zdarzenia sercowo-naczyniowe.
- Ryzyko śmiertelności w grupie leczonych oraz nieleczonych chorych jest uzależnione od płci oraz wieku (jest stałe dla różnych wartości QoL-AGHDA).
- Założono, że efekty leczenia rhGH obserwujemy w pierwszym roku. Zmiana QoL-AGHDA w kolejnych latach wynika wyłącznie ze starzenia się populacji.
- W przypadku kosztów pośrednich przyjęto, że absencja chorobowa jest równa między stanami QoL-AGHDA.
- Zgodnie z opisem programu lekowego oraz ChPL dla leku *Omnitrope*[®] dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta. Biorąc pod uwagę powyższe w celu obliczenia kosztu rocznej terapii somatropiną wykorzystano dane o średnim zużyciu somatropiny na rok w zależności od grupy wiekowej, płci i wyjściowej wartości kwestionariusza QoL-AGHDA w oparciu o wyniki z populacji badanej w bazie danych KIMS [8].

9.3. Parametry i dane wejściowe modelu

Wartości podstawowe oraz zakresy zmienności poszczególnych parametrów zostały ustalone głównie w oparciu o analizę *Bolin 2013* [8], wyniki analizy efektywności klinicznej oraz systematycznego przeglądu publikacji, przeprowadzonego w bazie informacji medycznych (*PubMed*). Dodatkowo wykonano wyszukiwanie uzupełniające zasobów Internetu (*google.com*), a także przeszukano piśmiennictwo odnalezionych publikacji.

9.3.1. Parametry efektywności klinicznej

9.3.1.1. Charakterystyka wyjściowa populacji

Do indywidualnych charakterystyk pacjentów należą płeć, wiek pacjenta służąca do określenia bazowej przeżywalności, wykorzystanej w dalszych obliczeniach oraz wyjściowa wartość kwestionariusza QoL-AGHDA.

Płeć, wiek

W modelu uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego *NUEVO HTA* [44]. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki badań RCT *Bex 2002* [7] oraz *Sneppen 2002* [55] porównujących somatropinę vs brak leczenia, jako badań, w których włączona populacja (do badania *Bex 2002* [7] włączani byli pacjenci w wieku 25-65, w badaniu *Sneppen 2002* [55] – 21-60 lat) była najbardziej zbliżona do kryteriów włączenia do programu lekowego (wiek >18 lat). Nie uwzględniono badania *Sathiavageeswaran 2007* [54], ponieważ włączani byli pacjenci starsi w wieku 60-80 lat. Okres obserwacji w badaniach *Bex 2002* [7] oraz *Sneppen 2002* [55] wynosił powyżej roku. Dokładny opis metodologii badań *Bex 2002* i *Sneppen 2002* znajduje się w analizie klinicznej dla leku *Omnitrope®* opracowanego przez *NUEVO HTA* [44].

Skalkulowane na podstawie powyższych badań RCT wartości są zbliżone do charakterystyki populacji opisanej w publikacji *Kołtowska-Haggstrom 2006* [33] (badanie niebędące badaniem RCT, jednak z długim okresem obserwacji), w której przedstawiono charakterystykę pacjentów z Anglii i Walii (n=758), Holandii (n=247), Hiszpanii (n=197) oraz Szwecji (n=484) włączonych do rejestru KIMS. Rejestr danych KIMS® (*Pfizer International Metabolic Database*) prowadzony w związku z preparatem *Gentropin®* jest doskonałym źródłem informacji o profilu pacjentów dorosłych z GHD. Gromadzenie danych przebiegało w latach 1994-2012. W ramach bazy udało się zgromadzić dane dla populacji 16,000 pacjentów spośród 31 krajów. W związku z rejestrem KIMS powstało wiele publikacji (m.in. [8, 38, 34, 33, 52]).

Szczegółową charakterystykę kohort analizowanych w badaniu *Koiftowska-Haggstrom 2006* [33] przedstawiono w załączniku 16.5 (Tabela 56).

Wyniki badania bazującego na rejestrze KIMS oraz kohorcie z czterech krajów europejskich (*Koiftowska-Haggstrom 2006* [33]) wykorzystano w analizie podstawowej, natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki z badań RCT *Bex 2002* i *Sneppen 2002*.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową populacji pod względem wieku oraz płci.

Tabela 21 Charakterystyka wyjściowa populacji (płeć, wiek) – metaanaliza badań

Parametr	Rejestr KIMS - analiza podstawowa	Badania RCT - analiza wrażliwości
Wiek (w momencie rozpoczęcia leczenia)	49 lat*	48 lat ¹
Kobiety	52%*	45% ²

*szczegóły kalkulacji przedstawiono w załączniku 16.5 (Tabela 56); ¹ średni wiek z badań *Bex 2002* [7] oraz *Sneppen 2002* [55] ważony liczebnością populacji (*Bex 2002*: średnia - 50 lat, n=100; *Sneppen 2002*: średnia kobiety - 41 lat, n=22; średnia mężczyźni - 43 lat, n=18); $(50 \times 100 + 43 \times 18 + 41 \times 22) / (100 + 18 + 22) = 47,69 \approx 48$ lat; ² dane dotyczące odsetka kobiet z badań *Bex 2002* [7] oraz *Sneppen 2002* [55]: odpowiednio 41 kobiet (N=100) oraz 22 kobiety (N=40); w modelu przyjęto średnią z badania $(41 + 22) / (100 + 40) = 45\%$

Wskaźnik QoL-AGHDA

Kwestionariusz oceny stanu zdrowia QoL-AGHDA (ang. *Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults*) jest cenną metodą oceny jakości życia u pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu [32]. Wysoki wskaźnik QoL-AGHDA oznacza niską jakość życia. Szczegółowy opis kwestionariusza QoL-AGHDA znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [45].

W analizie *Bolin 2013* [8], która opiera się na publikacjach dotyczących wyników z rejestru KIMS, gdzie włączani byli pacjenci dorośli z niedoborem hormonu wzrostu (przed rozpoczęciem terapii hormonem wzrostu pacjenci z bazy danych wypełniali kwestionariusz QoL-AGHDA) przedstawiona wartość wskaźnika jakości życia QoL-AGHDA (<2, 2-6, 7-11, 12+) jest uzależniona od wieku oraz płci.

Tabela 22 Wyjściowe wartości wskaźnika jakości życia chorych z GHD (*Bolin 2013* [8])

Wiek	Wartość wyjściowa wskaźnika QoL-AGHDA							
	Mężczyźni				Kobiety			
QoL-AGHDA	12+	7-11	2-6	<2	12+	7-11	2-6	<2
18-30	16,37	8,92	3,2	0,50	14,60	8,67	4,00	1,00
31-54	16,25	8,37	3,85	0,22	16,57	8,64	4,17	0,40
55-65	16,06	9,25	4,07	0,40	17,13	8,21	3,92	0,14
65+	16,80	9,15	4,20	0,08	14,20	9,17	4,14	0,67

Podane powyżej wartości zostały wprowadzone do modelu. Model będzie, zatem umożliwiał kalkulację wyników w zależności od czterech przedziałów (<2, 2-6, 7-11, 12+) QoL-AGHDA w podziale na wiek i płeć.

W celu określenia, który przedział QoL-AGHDA zostanie wybrany, jako początkowy (*baseline*) w analizie podstawowej przeanalizowano wyniki badania bazującego na rejestrze KIMS oraz kohorcie z czterech krajów europejskich (*Kořowska-Haggstrom 2006 [33]*), na podstawie, którego określono charakterystykę pacjentów pod względem wieku i płci.

Tabela 23 Wyjściowe wartości wskaźnika jakości życia chorych z GHD (*Kořowska-Haggstrom 2006 [33]*)

Kraj	Liczba pacjentów (N)	QoL-AGHDA	Średnia ważona wartość QoL-AGHDA
Anglia i Walia	758	15,8	12,3
Holandia	247	9,9	
Hiszpania	197	12,1	
Szwecja	484	8,1	

Skalkulowana średnia ważona liczebnością populacji wartość QoL-AGHDA z badania *Kořowska-Haggstrom 2006 [33]* wynosi 12,3. W analizie podstawowej wykorzystano, zatem wartości QoL-AGHDA z Tabela 22 dla przedziału 12+ przedstawione w analizie *Bolin 2013 [8]*.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo wyniki badania RCT (tylko w badaniu *Bex 2002 [7]* podano wartość początkową QoL-AGHDA).

Tabela 24 Wyjściowe wartości wskaźnika jakości życia chorych z GHD (*Bex 2002 [7]*)

Parametr	Mężczyźni		Kobiety	
	Hormon wzrostu	Grupa kontrolna	Hormon wzrostu	Grupa kontrolna
Liczba pacjentów	40	19	28	13
QoL-AGHDA	7,6	8,2	12,9	12,0

Skalkulowana średnia ważona liczebnością populacji wartość QoL-AGHDA z badania *Bex 2002* wynosi 9,77. W analizie wrażliwości wykorzystano zatem wartości dla przedziału QoL-AGHDA 7-11 przedstawione w analizie *Bolin 2013 [8]*.

9.3.1.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu

W modelu uwzględniono następujące prawdopodobieństwa zdarzeń:

- prawdopodobieństwo wystąpienia ryzyka zachorowania na CHD oraz udar u pacjentów leczonych hormonem wzrostu oraz u chorych nieleczonych;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia hormonem wzrostu;

- prawdopodobieństwo zgonu u chorych z GHD leczonych hormonem wzrostu;
- prawdopodobieństwo zgonu u chorych z GHD nieleczonych hormonem wzrostu.

Ryzyko zachorowania na CHD

Każdego roku (cykl) populacja narażona jest na ryzyko przechodzenia do określonych stanów chorobowych. W przypadku niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych głównym celem leczenia (klinicznie istotnym) jest poprawa jakości życia oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [2, 11, 33]. Biorąc pod uwagę cel leczenia w modelu rozważanymi stanami są ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (CHD) oraz ryzyko wystąpienia udaru u pacjentów leczonych hormonem wzrostu oraz nieleczonych. W badaniach RCT włączonych do analizy efektywności klinicznej rozważano jedynie surogatowe punkty końcowe m.in. parametry antropometryczne, skład ciała, parametry kości [7, 55] na podstawie, których nie było możliwości oszacowania związków przyczynowo-skutkowych związanych z przebiegiem choroby (tj. CHD oraz udaru). Należy jednak podkreślić, że w analizowanej jednostce chorobowej (GHD), w której nie istnieje inna opcja terapeutyczna, niż zastosowanie hormonu wzrostu, nieetycznym byłoby prowadzenie badań RCT w dłuższym okresie obserwacji. Z tego względu długoterminowe dane z rejestru KIMS oceniające m.in. ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, czy udaru stanowią istotne źródło danych dot. oceny twardych punktów końcowych. W modelu wykorzystano zatem prawdopodobieństwa wystąpienia ryzyka zachorowania na CHD oraz udar przedstawione w analizie *Bolin 2013* [8]. W przypadku chorych leczonych dane dotyczące ryzyka zachorowania na CHD oraz udar zostały oparte na wynikach z rejestru KIMS, natomiast w przypadku chorych nieleczonych – oparto się na danych szpitalnych ze szwedzkich szpitali. Wg ekspertów zaangażowanych w niniejszy projekt dane dotyczące populacji szwedzkiej można przełożyć na populację polską. Ryzyko zachorowalności na CHD oraz udar obliczono w zależności od wieku oraz płci (Tabela 25).

Tabela 25 Ryzyko zachorowalności na CHD i udar (leczeni i nieleczeni dorośli pacjenci z GHD)

Wiek	Roczne ryzyko zachorowania			
	CHD		Udar	
	Pacjenci leczeni rhGH	Pacjenci nieleczeni rhGH	Pacjenci leczeni rhGH	Pacjenci nieleczeni rhGH
Mężczyźni				
18-30	0	0	0	0
31-54	0,0044	0,0045	0,0044	0,0038
55-65	0,0118	0,0281	0,0074	0,0144
65+	0,0185	0,0408	0,0123	0,0198
Kobiety				
18-30	0	0	0	0

Wiek	Roczne ryzyko zachorowania			
	CHD		Udar	
	Pacjenci leczeni rhGH	Pacjenci nieleczeni rhGH	Pacjenci leczeni rhGH	Pacjenci nieleczeni rhGH
31-54	0,0022	0,0055	0,0011	0,0025
55-65	0,0045	0,0145	0,0067	0,0087
65+	0,0046	0,0306	0,0183	0,0164

CHD – choroba niedokrwienna serca (ang. *coronary heart disease*); rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (somatropina) (ang. *recombinant human growth hormone*)

Przerwanie leczenia hormonem wzrostu

W celu uwzględnienia zapisów programu lekowego dotyczących przerwania leczenia (m.in. rezygnacja pacjenta, wyłączenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) dokonano analizy badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [44].

W badaniach RCT *Bex 2002* [7] trzech pacjentów leczonych rhGH wycofało się w ciągu pierwszych 4 miesięcy z powodu objawów związanych z zatrzymaniem wody w organizmie związanych z GH (ból stawów i obrzęk z/bez zespołu cieśni nadgarstka). Przyczynami przerwania badania w drugim roku leczenia były: wykonanie operacji opaskowania żołądka, rozedma płuc i nieprzestrzeganie zaleceń. W badaniu *Sneppen 2002* [55] 36/40 pacjentów ukończyło badanie. Nie podano przyczyny utraty pacjentów z badania, ani przynależności do grupy terapeutycznej, dlatego nie było możliwe przeprowadzenie agregacji danych.

W badaniu *Abs 1999* [1] 36 (3,5%) chorych zrezygnowało z terapii rhGH (25 z nich z powodu AEs, 5 z powodu nieuzyskania korzyści klinicznych z leczenia rhGH oraz 6 z innego powodu).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 26 Liczba i odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie

Badanie	Okres obserwacji	Hormon wzrostu (somatropina)		
		N	n	%
Badania RCT – przerwanie leczenia				
<i>Bex 2002</i>	24 msc.	68	6	9%*
<i>Sneppen 2002</i>	18 msc.	17 [#]	bd	-
Badania obserwacyjne – przerwanie leczenia				
<i>Abs 1999</i>	9,48 msc.**	1 034	36	3,5%

*obliczone na podstawie dostępnych danych; [#]liczba pacjentów w grupie rhGH, którzy ukończyli badanie (brak danych o liczbie pacjentów włączonych do badania do grupy rhGH) **średni okres obserwacji wynosił 0,76 roku (mediana 0,73 roku, zakres 0-2,76 roku)

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, że długotrwałe stosowanie hormonu wzrostu (somatropiny) jest dobrze tolerowane i nie powoduje zwiększenia częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Dlatego biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego oraz opinię eksperta (ostateczną decyzję o zaprzestaniu leczenia powinno się podjąć najwcześniej po 24 miesiącach terapii) [46] przyjęto, że wszystkie przerwania będą mieć miejsce w pierwszych dwóch cyklach modelu.

Z uwagi na różne okresy obserwacji w badaniach przedstawionych powyżej odsetek przerwania leczenia rhGH przeskalowano na prawdopodobieństwa na cykl (1 rok), zgodnie ze wzorem:

$$1 - (1 - p_{\text{okres obserwacji}})^{\text{długość cyklu/okres obserwacji}} \quad (1)$$

Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27 Prawdopodobieństwo przerwania leczenia w przeliczeniu na cykl modelu

Parametr	Badania RCT - analiza podstawowa	Badania inne niż RCT - analiza wrażliwości
	<i>Bex 2002</i>	<i>Abs 1999</i>
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia	0,0451	0,0439

Otrzymane roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia somatropiną w badaniu RCT oraz w badaniu obserwacyjnym jest bardzo zbliżone (4,51% vs 4,39%). W analizie podstawowej wykorzystano wartości otrzymane z badania *Bex 2002* [7], natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo wyniki badania niebędącego badaniem RCT, bazującego na rejestrze KIMS (*Abs 1999* [1]).

Śmiertelność

W następstwie długotrwałego niedoboru GH u osób dorosłych zwiększa się częstość zgonów, co jest spowodowane m.in. przez powikłania sercowo-naczyniowe. W efekcie leczenia rhGH dochodzi do wyrównywania zaburzeń wpływających na zwiększoną śmiertelność z powodu chorób układu krążenia u chorych z GHD (m.in. poprzez zwiększenie się masy mięśnia lewej komory serca, wzrostu objętości wyrzutowej i przepływu minutowego serca, obniżeniu ulega opór naczyń obwodowych, zmniejsza się ciśnienie rozkurczowe krwi). [23]. Biorąc pod uwagę powyższe ryzyko zgonu uzależnione jest od tego czy chorzy są poddani leczeniu hormonem wzrostu.

Do kalkulacji prawdopodobieństwa zgonu wykorzystano dane dotyczące śmiertelności dla polskiej populacji w podziale na wiek i płeć (dane Głównego Urzędu Statystycznego [21]).

W celu oszacowania śmiertelności wśród analizowanych chorych, zastosowano metodę polegającą na wykonaniu przekształcenia krzywej przeżycia dla populacji ogólnej z wykorzystaniem standaryzowanego współczynnika umieralności (ang. *standardised mortality ratio*, SMR) wyrażającego względną zmianę ryzyka (hazardu) zgonu w populacji chorych z GHD w stosunku do populacji ogólnej.

W poniższej tabeli przedstawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu w polskiej populacji ogólnej w podziale na wiek i płeć, zaczerpnięte z tablic

trwania życia za 2016 rok publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny [21].

Tabela 28 Roczne ryzyko zgonu w polskiej populacji w podziale na płeć i wiek – dane na 2016 r. [21]

wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
0	0,00448	0,00355	34	0,00153	0,00046	68	0,02929	0,01315
1	0,00024	0,00024	35	0,00164	0,00050	69	0,03123	0,01420
2	0,00019	0,00015	36	0,00176	0,00055	70	0,03332	0,01535
3	0,00016	0,00009	37	0,00190	0,00060	71	0,03561	0,01662
4	0,00013	0,00008	38	0,00206	0,00067	72	0,03814	0,01805
5	0,00011	0,00008	39	0,00225	0,00074	73	0,04096	0,01971
6	0,00010	0,00008	40	0,00246	0,00083	74	0,04412	0,02166
7	0,00010	0,00008	41	0,00272	0,00092	75	0,04766	0,02397
8	0,00010	0,00007	42	0,00301	0,00103	76	0,05161	0,02673
9	0,00010	0,00006	43	0,00333	0,00116	77	0,05602	0,02999
10	0,00011	0,00006	44	0,00370	0,00130	78	0,06090	0,03383
11	0,00011	0,00007	45	0,00410	0,00145	79	0,06627	0,03829
12	0,00012	0,00008	46	0,00453	0,00162	80	0,07212	0,04340
13	0,00014	0,00009	47	0,00501	0,00181	81	0,07847	0,04920
14	0,00019	0,00011	48	0,00553	0,00201	82	0,08531	0,05568
15	0,00025	0,00014	49	0,00610	0,00224	83	0,09266	0,06284
16	0,00035	0,00017	50	0,00671	0,00249	84	0,10051	0,07070
17	0,00047	0,00021	51	0,00739	0,00276	85	0,10888	0,07925
18	0,00060	0,00022	52	0,00813	0,00306	86	0,11781	0,08851
19	0,00072	0,00022	53	0,00893	0,00340	87	0,12730	0,09850
20	0,00081	0,00021	54	0,00981	0,00377	88	0,13741	0,10925
21	0,00087	0,00020	55	0,01075	0,00417	89	0,14818	0,12081
22	0,00090	0,00021	56	0,01177	0,00461	90	0,15959	0,13318
23	0,00092	0,00022	57	0,01286	0,00508	91	0,17184	0,14652
24	0,00093	0,00024	58	0,01402	0,00559	92	0,18480	0,16077
25	0,00096	0,00025	59	0,01526	0,00614	93	0,19848	0,17594
26	0,00099	0,00025	60	0,01657	0,00673	94	0,21289	0,19205
27	0,00102	0,00026	61	0,01795	0,00737	95	0,22802	0,20909
28	0,00106	0,00027	62	0,01939	0,00804	96	0,24387	0,22704
29	0,00111	0,00030	63	0,02089	0,00877	97	0,26043	0,24590
30	0,00118	0,00032	64	0,02244	0,00954	98	0,27768	0,26564
31	0,00125	0,00035	65	0,02406	0,01036	99	0,29562	0,28623
32	0,00134	0,00038	66	0,02572	0,01124	100	0,31421	0,30764
33	0,00143	0,00042	67	0,02746	0,01216	-	-	-

W celu zidentyfikowania danych dotyczących śmiertelności u pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu leczonych i nieleczonych dokonano przeglądu systematycznego w bazie *Pubmed* z użyciem strategii zamieszczonej w załącznik 16.6 (Tabela 58). Poniżej zestawiono kryteria wykorzystane w procesie selekcji publikacji.

Tabela 29 Kryteria włączenia (SMR w populacji pacjentów leczonych i nieleczonych)

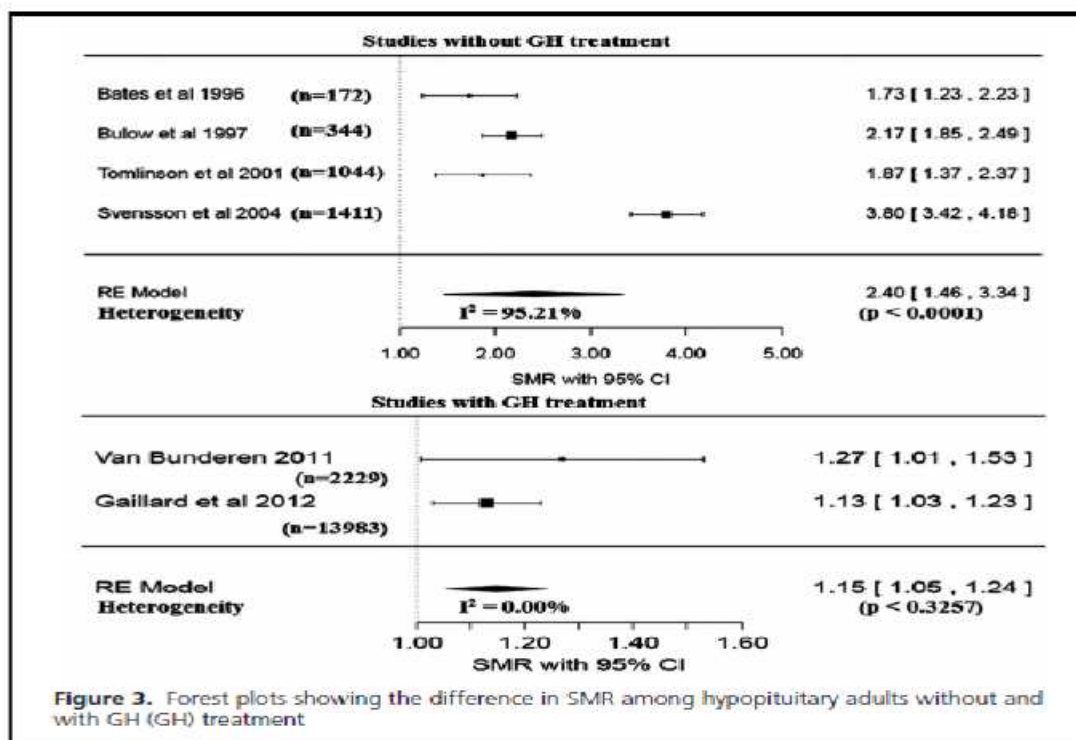
Parametr	Kryteria	Komentarz
Populacja	Zgodna z proponowanym programem lekowym.	W pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich. Jeśli jednak nie zostaną zidentyfikowane, kryteria zostaną rozszerzone o inne kraje.
Punkty końcowe	Obliczone przez autorów badania SMR w populacji pacjentów dorosłych z GHD leczonych oraz nieleczonych.	-
Metodologia badania	Preferowane dowody o najwyższej wiarygodności, czyli przeglądy systematyczne.	-

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania/rejestry oceniające SMR w populacji dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, u których stosowano terapię z wykorzystaniem GH oraz przegląd systematyczny z ilościową analizą *Pappachan 2015* [49]. W dwóch publikacjach (*Gaillard 2012* [17], *Burman 2013* [12]) przedstawiono dane pochodzące z rejestru KIMS z *follow up* wynoszącym odpowiednio 4,9 oraz 9,6 lat. W holenderskim badaniu *Van Bunderen 2011* [61] przedstawiono wskaźnik śmiertelności w populacji dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu leczonych średnio przez okres 5,7 lat. W publikacji *Hartman 2013* [25] również przedstawiono dane dotyczące SMR w populacji pacjentów leczonych oraz nieleczonych. Według autorów publikacji *follow-up* był jednak niewystarczający (2,2 lata) do oceny tego wskaźnika, a zatem nie włączono tego badania do dalszych kalkulacji.

Zidentyfikowano również badania przeprowadzone na populacji duńskiej, opisane w 3 publikacjach: *Stochholm 2007, 2012, 2014* [56, 57, 58], prezentujące wyniki w postaci współczynnika hazardu (HR, ang. *hazard ratio*) odrębnie dla pacjentów z AO-GHD oraz CO-GHD zarówno leczonych jak i nieleczonych (wynik łączony). Jednak ze względu na sposób prezentacji wyników: brak SMR (wyniki podawane jako HR) oraz brak wyników przedstawianych odrębnie dla dorosłych pacjentów leczonych oraz nieleczonych nie zostały włączone do metaanalizy SMR.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono danych dotyczących SMR w populacji dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu nieleczonych hormonem wzrostu. Zidentyfikowano natomiast aktualny systematyczny przegląd *Pappachan 2015* [49] z metaanalizą wskaźnika SMR w populacji dorosłych pacjentów z nadczynnością przysadki leczonych oraz nieleczonych GH.

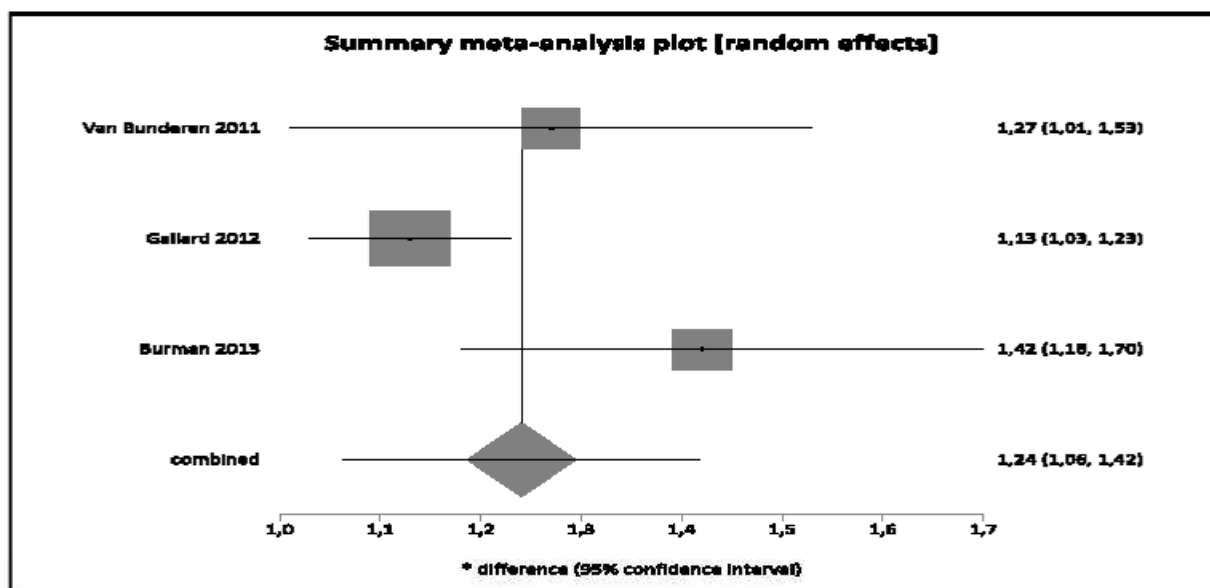
Wynik metaanalizy SMR wykonany przez autorów publikacji *Pappachan 2015* przedstawiono poniżej.



Wykres 1 Metaanaliza współczynników SMR – przegląd Pappachan 2015 [49]

Do metaanalizy SMR u pacjentów leczonych hormonem wzrostu włączono badania, które również zostały zidentyfikowane przez autorów niniejszego przeglądu: Gaillard 2012 [17] oraz Van Bunderen 2011 [61].

Do dalszych kalkulacji włączono wartość wskaźnika SMR w populacji pacjentów dorosłych nieleczonych GH z metaanalizy Pappachan 2015, który wyniósł 2,4 (95% CI: 1,46; 3,34) wskazujący na dwukrotnie wyższą śmiertelność pacjentów nieleczonych GH względem populacji generalnej. Ze względu na identyfikację dodatkowej publikacji KIMS (Burman 2013 [12], populacja szwedzka) z follow-up powyżej 9 lat, autorzy niniejszego raportu dokonali statystycznej agregacji SMR wśród pacjentów leczonych GH w oparciu o badania włączone do metaanalizy Pappachan 2015 [49] oraz dodatkowe badanie Burman 2013 [12] (łącznie 3 badania). Ze względu na obserwowaną heterogeniczność statystyczną (Cochran Q = 4,693438 (df = 2) P = 0,0957), wybrano model efektów losowych (random). Śmiertelność w populacji pacjentów leczonych GH była nieznacznie wyższa względem populacji generalnej (SMR=1,24). Wynik statystycznej agregacji zestawiono na wykresie poniżej.



Wykres 2 Metaanaliza współczynników SMR - pacjenci leczeni GH (Gaillard 2012 [17], Van Bunderen 2011 [61], Burman 2013 [12])

Uzyskany w wyniku metaanalizy standaryzowany współczynnik umieralności u pacjentów leczonych hormonem wzrostu wyniósł 1,24 (95% CI: 1,06; 1,42), natomiast u pacjentów nieleczonych 2,4 (95% CI: 1,46; 3,34). Wartości te wykorzystano w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości natomiast powtórzono obliczenia przyjmując wartości graniczne uzyskanych przedziałów ufności.

Wskaźnik SMR stanowi iloraz dwóch ryzyk (hazardów), a nie prawdopodobieństw zgonu, zatem roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji docelowej liczone były w modelu poprzez przekształcenie prawdopodobieństw w populacji ogólnej na hazardy zgonu, wymnożenie tych hazardów przez SMR, oraz powrotną transformację „nowych” hazardów w ocenianych populacjach docelowych na prawdopodobieństwa. Przekształcenia pomiędzy prawdopodobieństwem i hazardem dokonano przy użyciu standardowych formuł:

$$hazard = -\ln(1 - prob) / t$$

oraz

$$prob = 1 - \exp(-hazard \cdot t),$$

gdzie t jest jednostką czasu (w tym przypadku 1 rok).

9.3.1.3. Użyteczności

Jakość życia mierzona jest w zakresie wag użyteczności, podstawowej miary związanej z jakością życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Użyteczność najczęściej przyjmuje wartość w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza pełne zdrowie, 0 odpowiada zgonowi. Możliwe są także wartości ujemne, odpowiadające stanom uznawanym w ocenie respondentów za gorsze niż śmierć. W modelu ekonomicznym wielkość QALY oszacowano, jako iloczyn czasu spędzonego w danym stanie zdrowotnym oraz wagę użyteczności przypisaną do konkretnego stanu w ciągu roku.

Wyrażona za pomocą indeksów użyteczności, jakość życia pacjentów w modelu obejmowała dwa główne stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia:

- u chorych z GHD leczonych hormonem wzrostu;
- u chorych z GHD nie leczonych hormonem wzrostu.

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, *CRD* oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [5] (wyszukiwanie zakończono dnia 02.03.2018 r.). Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski i angielski. Dodatkowo analizowano także piśmiennictwo wybranych publikacji oraz przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej. Na etapie analizy pełnych tekstów wybranych publikacji w pierwszej kolejności wyszukiwano wartości użyteczności dla rozważanych stanów w modelu.

Próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D, rekomendowaną przez *NICE* oraz zgodną z wytycznymi AOTMiT [4]. Ponadto dążono do zaczerpnięcia użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uzyskanych przy pomocy jednej metody pomiaru [4].

W procesie wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia (strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 16.9) odnaleziono łącznie 130 abstraktów, wśród których 7 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów. Szczegółową charakterystykę zidentyfikowanych publikacji zamieszczono w rozdziale 12.3.2 (Tabela 50). Nie zidentyfikowano danych na temat użyteczności dla polskiej populacji osób z GHD.

Ostatecznie do analizy włączono publikacje określające użyteczności wyznaczone przy wykorzystaniu zwalidowanego kwestionariusza EQ-5D, w których dokonano mapowania kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D (*Bolin 2013* [8], *Busschbach 2011* [13], *Kołtowska-Haggstrom 2008* [36], *Kołtowska-Haggstrom 2007* [35]).

Kwestionariusz QoL-AGHDA (ang. *Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults*) został opracowany w celu oceny jakości życia (QoL, ang. *quality of life*) u pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę zagranicznych badań zawierających zidentyfikowane użyteczności wyznaczone za pomocą mapowania kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D w populacji osób dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu spełniających kryteria włączenia do analizy (12.1.2).

Tabela 30 Publikacje zawierające użyteczności dla analizowanych stanów w modelu

Publikacja	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Badana próba	Użyteczności, jakość życia	Komentarz
<i>Bolin 2013</i> [8]	Szwecja	Mapowanie kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D za pomocą algorytmu	Dorośli pacjenci z GHD	U (QoL-AGHDA-wyjściowe użyteczności) = 1,05 - 0,0189 × wynik QoL-AGHDA - 0,00238 × wiek - 0,0127 × płeć (mężczyźni = 0; kobiety = 1)	Adekwatne stany w modelu.
<i>Busschbach 2011</i> [13]	Belgia i Holandia	Mapowanie kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D	Dorośli pacjenci z GHD (średni wiek 43,81 lat)	Belgia: ▪ mężczyźni: 0,7827 ▪ kobiety: 0,7129 Holandia: ▪ mężczyźni: 0,8091 ▪ kobiety: 0,7516	Podane średnie użyteczności dotyczą populacji nieleczonej hormonem wzrostu.
<i>Kořtowska-Haggstrom 2008</i> [36]	Anglia i Walia	QoL-AGHDA _{utility} → ED-5D _{index}	Dorośli pacjenci z GHD (średni wiek 45 lat)	QoL-AGHDA _{utility} wizyta początkowa: ▪ mężczyźni: 0,70 ▪ kobiety: 0,63 ▪ ogólnie: 0,67 wizyta końcowa: ▪ mężczyźni: 0,79 ▪ kobiety: 0,76 ▪ ogólnie: 0,77	Leczenie hormonem wzrostu poprawia jakość życia.
<i>Kořtowska-Haggstrom 2007</i> [35]	Szwecja	Mapowanie kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D	Dorośli pacjenci z GHD	U (QoL-AGHDA-wyjściowe użyteczności) = 1,05 - 0,0189 × wynik QoL-AGHDA - 0,00238 × wiek - 0,0127 × płeć (mężczyźni = 0; kobiety = 1)	Przedstawiony algorytm został wykorzystany w analizie <i>Bolin 2013</i> [8].

EQ-5D – EuroQoL questionnaire; GHD – niedobór hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*); GHT – leczenie hormonem wzrostu (ang. *growth hormone therapy*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); GH – hormon wzrostu (ang. *growth hormone*)

W badaniu *Busschbach 2011* [13] podane wartości użyteczności dotyczą populacji z GHD z Belgii i Holandii, nieleczonej hormonem wzrostu. Średni wiek pacjentów wynosił 43,81 lata (~44 lat). Jak wskazują autorzy publikacji różnice wskaźnika EQ-5D skalkulowanego na podstawie QoL-AGHDA pomiędzy krajami należy jednak interpretować ostrożnie.

W publikacji *Kořowska-Haggstrom 2008* [36] użyteczności QoL-AGHDA_{utility} zostały oszacowane na podstawie danych uzyskanych z populacji ogólnej w Anglii i Walii. Kalkulacje te zostały wykorzystane do obliczenia zmian jakości życia u pacjentów leczonych hormonem wzrostu i porównano je z wartościami referencyjnymi populacji. Pomiar stanowiły: wartości QoL-AGHDA_{utility} na początkowej wizycie oraz na ostatniej raportowanej wizycie końcowej, całkowity zysk użyteczności QoL-AGHDA oraz zysk użyteczności QoL-AGHDA na rok obserwacji. Indeks użyteczności (QoL-AGHDA_{utility}) u pacjentów przed leczeniem hormonem wzrostu różnił się od wartości w populacji ogólnej (populacja z Anglii i Walii). Główna poprawa nastąpiła w pierwszym roku leczenia. Pomimo obserwowanego wpływu wieku, podstawowej etiologii, początku choroby i współistniejących chorób na QoL-AGHDA_{utility}, wszyscy pacjenci wykazywali podobną korzystną odpowiedź na leczenie. Średni wynik QoL-AGHDA_{utility} na początku badania wynosił 0,67 (SD: 0,172). Kobiety uzyskały znacznie niższe wyniki niż mężczyźni: 0,63 (SD: 0,166) vs 0,70 (SD: 0,174), $P < 0,001$, co wskazuje na gorszą jakość życia. Całkowity obserwowany zysk QALY był wyższy dla kobiet niż mężczyzn: 0,38 (SD 0,602) vs 0,25 (SD 0,473), $P < 0,001$, podobnie jak średnia zmiana QoL-AGHDA_{utility} na rok: 0,10 (SD: 0,129) vs 0,07 (SD: 0,113), $P < 0,001$. Wszystkie zmiany w analizowanych grupach były istotne ($P < 0,001$).

W zidentyfikowanej w wyniku wyszukiwania analizie ekonomicznej *Bolin 2013* [8] wartości użyteczności zostały oszacowane poprzez zmapowanie kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D za pomocą opracowanego algorytmu dla szwedzkiej populacji (algorytm ten jest opisany w publikacji *Kořowska-Haggstrom 2007* [35]). Wyjściowe wartości średnie QoL-AGHDA w podziale na płeć oraz wiek oraz średnie efekty leczenia (zmniejszenie wyniku QoL-AGHDA) dla każdej podgrupy obliczono na podstawie pacjentów z rejestru KIMS. Założono, że efekt leczenia (zmniejszenie wyniku QoL-AGHDA) wynikającego z terapii hormonem wzrostu wystąpił w ciągu pierwszego roku leczenia. W kolejnych latach (lata 2-20) zmiany wyniku użyteczności były indukowane przez zaawansowany wiek. Populacja, która nie otrzymała GHT, miała taką samą wyjściową punktację QoL-AGHDA, co populacja leczona, ale bez efektu leczenia w pierwszym roku. Przyjęcie przez autorów analizy *Bolin 2013* założenia o uzyskaniu efektu w pierwszym roku potwierdzają informacje przedstawione w publikacji *Kořowska-Haggstrom 2009b* [38], gdzie opisano wyniki analizy danych KIMS® (*Pfizer International Metabolic Database*), a najbardziej radykalną poprawę obserwowano w trakcie pierwszego roku leczenia [38, 33].

Zidentyfikowane wartości użyteczności we wszystkich badaniach opierają się na mapowaniu kwestionariusza QoL-AGHDA. Ponieważ zastosowaną w modelu metodą obliczeniową jest jednopoziomowa symulacja *Monte Carlo* (mikrosymulacja), służąca analizie zmienności indywidualnej pacjentów

zdecydowano się wykorzystać dane przedstawione w analizie *Bolin 2013* [8], w której wartości użyteczności są kalkulowane z wykorzystaniem algorytmu opisanego równaniem:

$$utility = 1,05 - 0,0189 \times QoLAGHDA - 0,00238 \times wiek - 0,0127 \times p\acute{e}c.$$

Średnie wyjściowe wartości QoL-AGHDA oraz średnie efekty leczenia (redukcja wyniku QoL-AGHDA) dla każdej podgrupy obliczono na podstawie pacjentów z rejestru KIMS. [38]

Tabela 31 Oszacowany wynik QoL-AGHDA w zależności od wieku – wartość wyjściowa oraz efekt po pierwszym roku leczenia rhGH na podstawie *Bolin 2013* [8]

QoL-AGHDA	Wiek	Mężczyźni		Kobiety	
		Wartość wyjściowa	1 rok leczenia	Wartość wyjściowa	1 rok leczenia
12+	18-30	16,37	-7,05	14,60	-5,48
	31-54	16,25	-6,53	16,57	-5,48
	55-65	16,06	-9,40	17,13	-4,25
	65+	16,80	-9,25	14,20	-2,00
7-11	18-30	8,92	-3,43	8,67	-2,33
	31-54	8,37	-3,43	8,64	-2,65
	55-65	9,25	-4,75	8,21	-2,44
	65+	9,15	-3,54	9,17	-4,42
2-6	18-30	3,20	1,00	4,00	0
	31-54	3,85	-1,10	4,17	-1,81
	55-65	4,07	-1,71	3,92	-1,60
	65+	4,20	0	4,14	-1,67
<2	18-30	0,50	3,00	1,00	-1,00
	31-54	0,22	0,60	0,40	0
	55-65	0,40	0,81	0,14	0
	65+	0,08	1,44	0,67	0,50

Wartości użyteczności zostały wprowadzone do modelu z uwzględnieniem powyższego równania algorytmu oraz danych z powyżej tabeli. W modelu przyjęto, że efekt leczenia (poprawa jakości życia) obejmować będzie pierwszy rok stosowania somatropiny, tak jak to zostało przyjęte w opublikowanej analizie ekonomicznej dla somatropiny stosowanej u dorosłych chorych z GHD [8], a w kolejnych latach (lata 2-20) zmiany wyniku użyteczności są indukowane przez zaawansowany wiek. W przypadku chorych nieleczonych założono, że mają oni taką samą wartość wyjściową QoL-AGHDA, co populacja leczona, ale nie ma efektu leczenia w pierwszym roku.

Wartość wyjściowa QoL-AGHDA zawiera się w przedziale 12+ (szczegóły rozdział 9.3.1.1).

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt wyniki dla populacji szwedzkiej można przełożyć na populację polską. W celu potwierdzenia powyższego stanowiska oraz słuszności wybranej metodyki do kalkulacji użyteczności stanów zdrowia w modelu dla polskiej populacji dodatkowo porównano czy wartości użyteczności dla populacji ogólnej są zbliżone w tych krajach. W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności w populacji ogólnej w podziale na płeć i wiek (powyżej 40 roku życia) na podstawie publikacji *Kołtowska-Haggstrom 2007* [35] (Szwecja) oraz *Golicki 2015* [22] (Polska).

Tabela 32 Porównanie użyteczności populacji ogólnej w Szwecji oraz Polsce

EQ5-5D dla populacji ogólnej					
Szwecja (<i>Kołtowska-Haggstrom 2007</i> [35])			Polska (<i>Golicki 2015</i> [22])		
Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
40-49	0,86	0,85	45-54	0,910	0,887
50-59	0,85	0,83	55-64	0,851	0,861
60-69	0,84	0,82	65-74	0,837	0,793
70-79	0,81	0,80	75+	0,740	0,715
80-89	0,73	0,70	-	-	-
Total	0,86	0,83	Total	0,900	0,877

Powyższe wartości wskazują na podobną jakość życia w populacji ogólnej mierzoną kwestionariuszem EQ-5D w porównywanych krajach (Szwecja vs Polska). Biorąc pod uwagę powyższe wykorzystanie w niniejszej analizie użyteczności dla szwedzkiej populacji wydaje się zasadne.

W analizie wrażliwości obliczenia powtórzone przy założeniu użyteczności z publikacji *Kołtowska-Haggstrom 2008* [36] przyjmując, że chorzy nie leczeni mają użyteczność taką jak uzyskano na pierwszej wizycie, a chorzy leczeni rhGH mają użyteczność taką jak na wizycie końcowej.

W tabeli poniżej zamieszczono wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.

Tabela 33 Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu

Stan zdrowia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Użyteczność (chorzy leczeni hormonem wzrostu)	Zależna od wieku i płci (<i>Bolin 2013</i> [8]) $utility = 1,05 - 0,0189 \times startQoLAGHDA - 0,00238 \times wiek - 0,0127 \times płeć$ uwzględniająca redukcję QoLAGHDA w pierwszym roku leczenia (Tabela 31)	Stała wartość (<i>Kołtowska-Haggstrom 2008</i> [36]): ■ mężczyźni: 0,79 ■ kobiety: 0,76
Użyteczność (chorzy nie leczeni)	Zależna od wieku i płci (<i>Bolin 2013</i> [8]) $utility = 1,05 - 0,0189 \times startQoLAGHDA - 0,00238 \times wiek - 0,0127 \times płeć$ (Tabela 31)	Stała wartość (<i>Kołtowska-Haggstrom 2008</i> [36]): ■ mężczyźni: 0,70 ■ kobiety: 0,63

Uzyskane wartości użyteczności posłużyły do obliczenia cząstkowych efektów przypadających na jeden cykl modelu, dając na końcu symulacji sumaryczny wynik w postaci średniego całkowitego przeżycia skorygowanego o jakość [QALY] przypadającego na jednego pacjenta z GHD w założonym horyzoncie czasowym.

9.3.2. Parametry kosztowe

Szczegółową kalkulację uwzględnionych w analizie kosztów zamieszczono w rozdziale 8 „Ocena kosztów”. Zestawienie parametrów kosztowych oraz wielkość zużytych zasobów wprowadzanych do modelu przedstawiono w rozdziale 9.3.3.

9.3.3. Zestawienie parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu ekonomicznym parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu przedstawiono poniżej. Horyzont czasowy w modelu wynosi 20 lat.

Tabela 34 Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródła danych/szczegóły
Wyjściowy wiek chorych	49 lat	Średni wiek z badania bazującego na rejestrze KIMS oraz kohorcie z czterech krajów europejskich (<i>Kołtowska-Haggstrom 2006 [33]</i>). / Rozdział 9.3.1.1
Rozkład płci	kobiety: 52% mężczyźni: 48%	Dane dotyczące odsetka kobiet z badania bazującego na rejestrze KIMS oraz kohorcie z czterech krajów europejskich ([33]). / Rozdział 9.3.1.1
Przedział <i>baseline</i> wskaźnika QoL-AGHDA	12+	Na podstawie skalkulowanej średniej ważonej liczebnością populacji wartości QoL-AGHDA z badania bazującego na rejestrze KIMS oraz kohorcie z czterech krajów europejskich ([33]). / Rozdział 9.3.1.1
Początkowy wskaźnik QoL-AGHDA	w zależności od wieku początkowego (Tabela 22)	<i>Bolin 2013 [8]</i> / Rozdział 9.3.1.1
Redukcja wskaźnika QoL-AGHDA	w zależności od wieku początkowego (Tabela 22)	<i>Bolin 2013 [8]</i> / Rozdział 9.3.1.3
Horyzont czasowy	20 lat	<i>Bolin 2013 [8]</i> / Rozdział 6.4
Liczba dni w roku	365,25	Średnia liczba dni w roku
Efekty		
Ryzyko wystąpienia CHD i udaru	w zależności od wieku i płci (Tabela 25)	<i>Bolin 2013 [8]</i> / Rozdział 9.3.1.2

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródła danych/szczegóły
Przerwanie leczenia (somatropina)	4,51%	Utrata pacjentów z badania <i>Bex</i> 2002 [7] przeskalowana na roczne prawdopodobieństwo. / Rozdział 9.3.1.2
SMR (chorzy leczeni GH)	1,24 (95% CI: 1,06; 1,42)	Metaanaliza współczynników SMR - pacjenci leczeni GH (<i>Gaillard</i> 2012 [17], <i>Van Bunderen</i> 2011 [61], <i>Burman</i> 2013 [12]). / Rozdział 9.3.1.2
SMR (chorzy nieleczeni GH)	2,4 (95% CI: 1,46; 3,34)	Metaanaliza współczynników SMR - przegląd <i>Pappachan</i> 2015 [49]. / Rozdział 9.3.1.2
Użyteczność (chorzy leczeni hormonem wzrostu)	$utility = 1,05 - 0,0189 \times startQoLAGHDA - 0,00238 \times wiek - 0,0127 \times płeć$ uwzględniająca redukcję QoLAGHDA w pierwszym roku leczenia oraz wiek w kolejnych latach (Tabela 31)	Zależna od wieku i płci (<i>Bolin</i> 2013 [8]). / Rozdział 9.3.1.3
Użyteczność (chorzy nie leczeni)	$utility = 1,05 - 0,0189 \times startQoLAGHDA - 0,00238 \times wiek - 0,0127 \times płeć$ (Tabela 31) uwzględniająca wiek w kolejnych latach	Zależna od wieku i płci (<i>Bolin</i> 2013 [8]). / Rozdział 9.3.1.3
Koszty i zużyte zasoby		
Dawkowanie somatropiny (mg/dobę)	dawkowanie w podziale na wiek, płeć i wyjściową wartość QoL-AGHDA (Tabela 20)	ChPL [14], <i>Bolin</i> 2013 [8]/ Rozdział 8.7
Koszt za mg somatropiny	bez RSS: 83,61 PLN [REDACTED]	[30, 48], firma Zlecająca / Rozdział 8.1
Koszty kwalifikacji do programu [#]	338 PLN	[64]/ Rozdział 8.2.1
Koszty podania, monitorowania i diagnostyki w programie lekowym [#]	108,16 PLN + 1 237,44 PLN	[64, 67, 68, 66], projekt programu lekowego, kalkulacja własna / Rozdział 8.2.2 i 8.2.3
Koszty w przypadku braku aktywnego leczenia	0,00 PLN	[46]/ Rozdział 8.3
Koszty choroby niedokrwiennej serca ^{#&}	pierwszy rok: 4 418,92 PLN kolejne lata: 4 418,92 PLN	[19, 31]/ Rozdział 8.4
Koszt udaru ^{#&}	pierwszy rok: 17 357,52 PLN kolejne lata: 5 256,43 PLN	[3]/ Rozdział 8.5
Koszty utraconej produktywności (absenteizm)	pacjenci nieleczeni rhGH: 8 087,78 PLN pacjenci leczeni rhGH: 2 319,75 PLN	[16, 18, 20, 26, 52, 59, 63] / Rozdział 8.6
Dyskontowanie		
Efekty	3,5%	[4, 51] / rozdział 6.5
Koszty	5%	[4, 51] / rozdział 6.5

GH - hormon wzrostu (ang. *growth hormone*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); persp. - perspektywa; [#]koszt jednakowy dla perspektywy NFZ jak i wspólnej; [&]koszty CHD i udaru naliczane są w ciągu trzech pierwszych lat od wystąpienia epizodu

9.4. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Model został systematycznie testowany (poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu). Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wpływ zmiany testowanych parametrów na koszty i efekty jest logicznie uzasadniony tzn.:

- ✓ przyjęcie minimalnych (maksymalnych) parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- ✓ przyjęcie minimalnych (maksymalnych) parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztów całkowitych;
- ✓ modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmianę wyników zdrowotnych;
- ✓ zmiana użyteczności stanów zdrowia nie wpływała na koszty całkowite analizowanych terapii;
- ✓ wydłużenie horyzontu czasowego analizy wpływało na zwiększenie kosztów oraz efektów porównywanych terapii.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania somatropiny w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu. Ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje – 1 analizę ekonomiczną *Bolin 2013* [8] oraz 3 przeglądy zawierające wyniki modelowania ekonomicznego, które dotyczyły populacji pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu: *Bansback 2002* [5], *Bryant 2002* [10] oraz *NICE 2003* [43] (szczegóły patrz Rozdział 12). Walidację konwergencji opisano w Rozdziale 14.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi.

Z uwagi na brak wieloletnich badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z GHD [rozdział 12] (brak możliwości porównania QALY), w celu walidacji zewnętrznej poszukiwano danych dotyczących przeżycia pacjentów

z GHD w wieloletnich badaniach obserwacyjnych (zgodnych lub zbliżonych do 20-letniego horyzontu czasowego takiego jak w modelu). Ocena przeżycia jest parametrem, z którym możliwe będzie porównanie dowodów empirycznych z wynikami z modelowania. Mając na celu zapewnienie wysokiej wiarygodności zewnętrznej w pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich. W bazie *Pubmed* zastosowano czułą strategię z zastosowaniem słów kluczowych wyłącznie dla GHD oraz kraju. Dodatkowo wykonano „*internet search*”. Jeśli polskie dane nie zostały zidentyfikowane strategię wyszukiwania rozszerzano o dane dla innych krajów z naciskiem na kraje europejskie (strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 16.6).

Walidacja zewnętrzna odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych (>20 lat) badań klinicznych w analizowanej populacji (w modelu przyjęty horyzont czasowy wynosi 20 lat).

10. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

10.1. Analiza koszty-konsekwencje

W tabelach poniżej zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w leczeniu pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku dla kosztów oraz czterech miejsc po przecinku dla efektów zdrowotnych. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *TreeAge Pro*[®].

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy płatnika, z perspektywy społecznej uwzględniającej koszty utraconej produktywności z powodu nieobecności w pracy oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania somatropiny (SOM, rhGH) oraz braku leczenia w analizowanym wskazaniu (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro*[®] z możliwością wyboru perspektywy oraz wariantu z uwzględnieniem lub bez instrumentu dzielenia ryzyka, RSS).

Tabela 35 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Efekt zdrowotny	SOM (rhGH)	Brak leczenia
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	8,6242	6,6787
Lata życia (LYG)	12,6443	11,2989

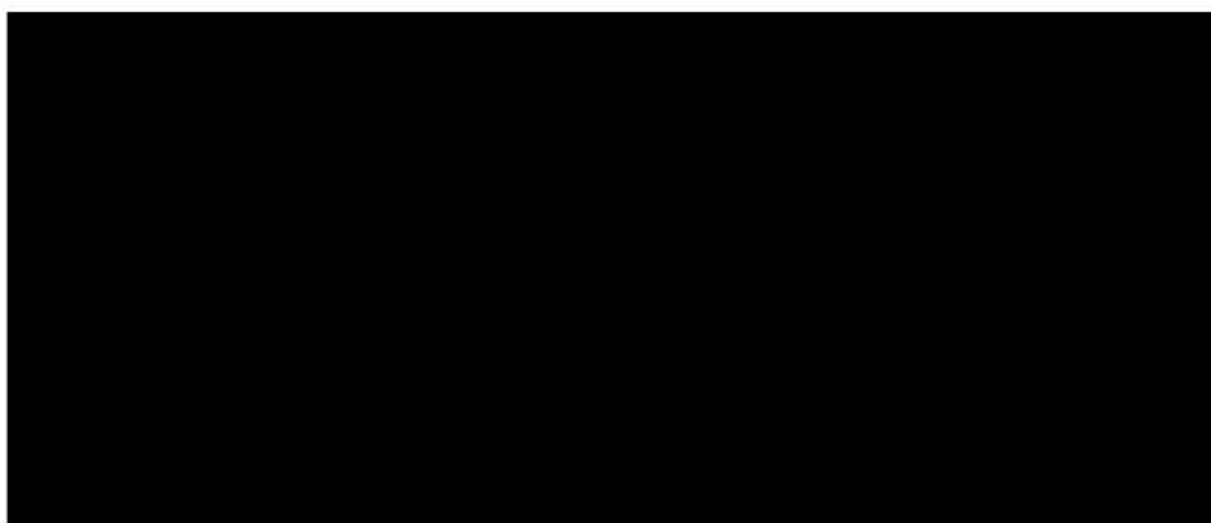
Terapia somatropiną może być realizowana z wykorzystaniem różnych dawek leku (analizowane dawki 5 mg i 10 mg). Koszt 1 mg wyznaczono jako koszt 1 mg ważony liczbą zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-grudzień 2017 r. [46]. Przedstawione wyniki dotyczą zarówno opakowania zawierającego 5 jak i 10 mg.

Tabela 36 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów

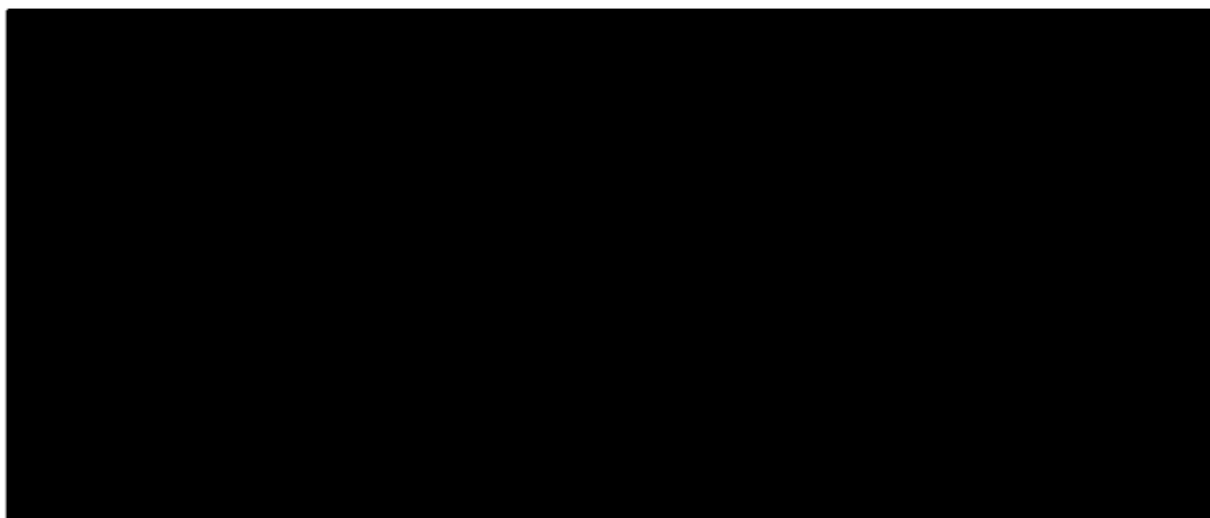
Parametr	Bez uwzględnienia RSS [PLN]			Z uwzględnieniem RSS [PLN]		
	SOM (rhGH)	Brak leczenia	Różnica kosztów	SOM (rhGH)	Brak leczenia	Różnica kosztów
Perspektywa płatnika						
Koszty interwencji	██████	0,00	██████	██████	0,00	██████
Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego	12 003,71	0,00	12 003,71	12 003,71	0,00	12 003,71

Parametr	Bez uwzględnienia RSS [PLN]			Z uwzględnieniem RSS [PLN]		
	SOM (rhGH)	Brak leczenia	Różnica kosztów	SOM (rhGH)	Brak leczenia	Różnica kosztów
Koszty w przypadku braku aktywnego leczenia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty choroby niedokrwiennej serca (CHD)	197,31	416,44	-219,13	197,31	416,44	-219,13
Koszty udaru	882,17	1 140,99	-258,82	882,17	1 140,99	-258,82
Koszty łącznie	█	1 557,43	█	█	1 557,43	█
Perspektywa społeczna						
Koszty interwencji	█	0,00	█	█	0,00	█
Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego	12 003,71	0,00	12 003,71	12 003,71	0,00	12 003,71
Koszty w przypadku braku aktywnego leczenia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty choroby niedokrwiennej serca (CHD)	197,31	416,44	-219,13	197,31	416,44	-219,13
Koszty udaru	882,17	1 140,99	-258,82	882,17	1 140,99	-258,82
Koszty utraconej produktywności (absenteizm)	█	81 845,40	█	█	81 845,40	█
Koszty łącznie	133 150,95	83 402,83	49 748,13	66 105,56	83 402,83	-17 297,26

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



Wykres 3 Struktura kosztów w analizowanej populacji – bez uwzględnienia RSS



Wykres 4 Struktura kosztów w analizowanej populacji – z uwzględnieniem RSS

10.2. Analiza podstawowa wraz z analizą progową

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

Współczynnik ICUR, wyrażający koszt zyskania lat życia skorygowanych o jakość przy zastosowaniu somatropiny (SOM) lub braku leczenia, obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{Koszt}_{SOM} - \text{Koszt}_{\text{Brak leczenia}}}{\text{Efekt}_{SOM} - \text{Efekt}_{\text{Brak leczenia}}}$$

10.2.1. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wyniki z perspektywy płatnika oraz z perspektywy społecznej przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanych opakowań leku *Omnitrope*[®] (roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.) oraz 10 mg/1,5 ml (30 j.m.); 5 wkł. po 1,5 ml) wydawanego w ramach programu lekowego bez uwzględnienia RSS.

Tabela 37 Wyniki analizy podstawowej – bez uwzględnienia RSS

Parametr	Perspektywa płatnika [PLN]		Perspektywa społeczna [PLN]	
	SOM (rhGH)	Brak leczenia	SOM (rhGH)	Brak leczenia
Koszty całkowite [PLN]	████████	1 557,43	████████	83 402,83
Koszt inkrementalny [PLN]	████████		████████	
Efekt [QALY]	8,6242	6,6787	8,6242	6,6787
Efekt inkrementalny [QALY]	1,9455		1,9455	

11. Analiza wrażliwości

11.1. Analiza wrażliwości wraz z analizą progową

W ramach jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Oceniano wyniki analizy koszty-użyteczność w związku ze zmianami parametrów kosztowych, wartości dotyczących prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń w modelu, wartości dotyczących użyteczności uwzględnionych stanów w modelu oraz długości horyzontu czasowego.

Analizę progową wykonano z wykorzystaniem programu *TreeAge* (program umożliwia wykonanie analizy progowej nawet w przypadku mikrosymulacji) dla 1 000 kroków. Szczegóły przeprowadzenia analizy progowej opisano w rozdziale 16.6.

11.1.1. Założenia

W ramach jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy:

- jedna wielkość dawkowania dla wszystkich chorych bez podziału na płeć i wiek dla przedziału QoL-AGHDA 12+ otrzymaną, jako średnia (0,29 mg/d) oraz najniższe i najwyższe raportowane (0,22 mg/d; 0,39 mg/d [8]).
- wielkość ryczałtu diagnostycznego dla innego programu lekowego („Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) hormonem wzrostu”) wynosząca 1 784,64 PLN [66];
- koszt monitorowania w przypadku braku aktywnego leczenia na podstawie opinii eksperta (220,00 PLN);
- wartość wyjściowa dla przedziału QoL-AGHDA 7-11 przedstawiona w analizie *Bolin 2013* [8];
- wiek chorych (48 lat) z badań RCT (*Bex 2002* i *Sneppen 2002* [7, 55]);
- rozkład płci na podstawie badań RCT (*Bex 2002* i *Sneppen 2002* [7, 55]);
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia somatropiną na podstawie badania niebędącego badaniem RCT, bazującego na rejestrze KIMS (*Abs 1999* [1]) (szczegóły rozdział 9.3.1.2);
- dolna i górna granica przedziału ufności współczynnika SMR obliczona na podstawie metaanalizy dostępnych danych z przeglądu *Pappachan 2015* [49] oraz badań (*Gaillard 2012* [17], *Van Bunderen 2011* [61], *Burman 2013* [12]) obliczona przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect® 3* (szczegóły rozdział 9.3.1.2.);

- alternatywne wartości użyteczności na podstawie stałych wartości z publikacji *Kołtowska-Haggstrom 2008* [36] (szczegóły rozdział 9.3.1.3, Tabela 33);
- dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych;
- horyzont czasowy 2 lata oraz dożywotni (51 lat).

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 39 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Lp.	Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
I a) b) c)	Dawkowanie somatropiny	dawkowanie w podziale na wiek, płeć i wyjściową wartość QoL-AGHDA (Tabela 20)	a) średnia dawka 0,29 mg/d b) minimalna: 0,22 mg/d; c) maksymalna 0,39 mg/d	ChPL [14], <i>Bolin 2013</i> [8] (Rozdział 8.7) / Jedna wielkość dawkowania dla wszystkich chorych bez podziału na płeć i wiek dla przedziału QoL-AGHDA 12+ otrzymaną, jako średnia (0,29 mg/d) oraz najniższe i najwyższe raportowane (0,22 mg/d; 0,39 mg/d [8]).
II	Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym	1 237,44 PLN	1 784,64 PLN	Kalkulacja na podstawie projektu programu lekowego (szczegóły rozdział 8.2.3). / Wielkość ryczałtu diagnostycznego dla innego programu lekowego („Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) hormonem wzrostu”) [66].
III	Koszt monitorowania w przypadku braku aktywnego leczenia	0 PLN	220,00 PLN	Założenie konserwatywne, że pacjenci nieleczeni rhGH nie są objęci opieką poradni endokrynologicznej i nie generują kosztów z perspektywy płatnika, z uwagi na pomijanie tych pacjentów w systemie. / Koszty monitorowania w przypadku braku aktywnego leczenia (monitorowanie poza programem lekowym) oszacowane w oparciu o opinię eksperta medycznego [46, rozdział 8.3].
IV	Wartość wyjściowa QoL-AGHDA	przedział 12+ (Tabela 22)	przedział 7-11 (Tabela 22)	Wartości QoL-AGHDA z Tabela 22 dla przedziału 12+ przedstawione w analizie <i>Bolin 2013</i> [8] na podstawie <i>Kołtowska-Haggstrom 2006</i> [33]. / Wartości dla przedziału QoL-AGHDA 7-11 przedstawione w analizie <i>Bolin 2013</i> [8] na podstawie badań RCT (<i>Bex 2002</i> [7]).

Lp.	Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
V	Wiek chorych	49 lat	48 lat	Na podstawie badania niebędącego badaniem RCT, bazującego na rejestrze KIMS oraz kohorcie z czterech krajów europejskich (<i>Kořtowska-Haggstrom 2006 [33]</i>). / Na podstawie badań RCT <i>Bex 2002 [7]</i> i <i>Sneppen 2002 [55]</i> (rozdział 9.3.1.1)./
VI	Rozkład płci	kobiety: 52% mężczyźni: 48%	kobiety: 45% mężczyźni: 55%	Na podstawie badania niebędącego badaniem RCT, bazującego na rejestrze KIMS oraz kohorcie z czterech krajów europejskich (<i>Kořtowska-Haggstrom 2006 [33]</i>). / Na podstawie badań RCT <i>Bex 2002 [7]</i> i <i>Sneppen 2002 [55]</i> (rozdział 9.3.1.1).
VII	Przerwanie leczenia (somatropina)	4,51%	4,39%	W analizie podstawowej wykorzystano wartości otrzymane z badania RCT <i>Bex 2002 [7]</i> . / Wyniki badania niebędącego badaniem RCT, bazującego na rejestrze KIMS (<i>Abs 1999 [1]</i>).
VIII a) b)	SMR	chorzy leczeni rhGH: SMR=1,24 chorzy nieleczeni rhGH: SMR=2,40	chorzy leczeni rhGH: a) SMR=1,06 b) SMR=1,42 chorzy nieleczeni rhGH: a) SMR=1,46 b) SMR=3,34	Metaanaliza dostępnych danych z przeglądu <i>Pappachan 2015 [49]</i> oraz badań (<i>Gaillard 2012 [17]</i> , <i>Van Bunderen 2011 [61]</i> , <i>Burman 2013 [12]</i>) obliczona przy użyciu pakietu statystycznego <i>StatsDirect® 3</i> (szczegóły rozdział 9.3.1.2.). / Dolna i górna granica przedziału ufności współczynnika SMR obliczona na podstawie metaanalizy dostępnych danych z przeglądu <i>Pappachan 2015 [49]</i> oraz badań (<i>Gaillard 2012 [17]</i> , <i>Van Bunderen 2011 [61]</i> , <i>Burman 2013 [12]</i>) obliczona przy użyciu pakietu statystycznego <i>StatsDirect® 3</i> (szczegóły rozdział 9.3.1.2.).

Lp.	Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
IX	Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia	<p><u>chorzy leczeni rhGH:</u> zależna od wieku i płci (<i>Bolin 2013</i> [8]) utility=1,05-0,0189×startQoLAGHDA-0,00238×wiek-0,0127×płeć uwzględniająca redukcję QoLAGHDA w pierwszym roku leczenia (Tabela 31)</p> <p><u>chorzy nieleczeni rhGH:</u> zależna od wieku i płci (<i>Bolin 2013</i> [8]) utility=1,05-0,0189×startQoLAGHDA-0,00238×wiek-0,0127×płeć (Tabela 31)</p>	<p>chorzy leczeni rhGH:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni: 0,79 ▪ kobiety: 0,76 <p>chorzy nieleczeni rhGH:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni: 0,70 ▪ kobiety: 0,63 	Na podstawie analizy <i>Bolin 2013</i> [8] (szczegóły rozdział 9.3.1.3, Tabela 31, Tabela 33). / Alternatywne wartości użyteczności na podstawie stałych wartości z publikacji <i>Kołtowska-Haggstrom 2008</i> [36] (szczegóły rozdział 9.3.1.3, Tabela 33).
X	Dyskontowanie	5% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych	0% dla kosztów 0% dla efektów zdrowotnych	Na podstawie Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [51] i Wytycznych AOTMiT [4]. / Wytyczne AOTMiT [4].
XI a) b)	Horyzont czasowy	20 lat	a) 2 lata b) dożywotni (51 lat)	Założenia własne zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [51] i Wytycznymi AOTMiT [4]. / Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.

11.1.2. Wyniki wraz z analizą progową

11.1.2.1. Bez uwzględnienia RSS

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Tabela 40 Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS – perspektywa płatnika

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]	
	SOM (rhGH)	Brak leczenia	SOM (rhGH)	Brak leczenia					5 mg*	10 mg**
Stan podstawowy	█	1 557,43	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Dawkowanie SOM (0,29 mg/d)	█	1 557,43	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Dawkowanie SOM (0,22 mg/d)	█	1 557,43	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Dawkowanie SOM (0,39 mg/d)	█	1 557,43	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	█	1 557,43	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Koszt monitorowania w przypadku braku aktywnego leczenia (220,00 PLN)	█	3 783,75	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Wartość wyjściowa QoL-AGHDA (7-11)	█	1 557,43	9,9356	8,3680	█	1,5676	█	█	█	█
Wiek chorych (48 lat)	█	1 519,77	8,7343	6,8722	█	1,8621	█	█	█	█
Rozkład płci (K: 45%; M: 55%)	█	1 501,38	8,5453	6,5594	█	1,9859	█	█	█	█
Odsetek przerwania leczenia (somatropina): 4,39%	█	1 557,43	8,6269	6,6787	█	1,9482	█	█	█	█
SMR (1,06; 1,46)	█	1 700,17	8,8480	7,4381	█	1,4099	█	█	█	█
SMR (1,42; 3,34)	█	1 228,58	8,3824	6,1605	█	2,2219	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Kotłowska-Hagstrom 2008)	█	1 557,43	9,5237	7,4279	█	2,0958	█	█	█	█

ANALIZA EKONOMICZNA - SOMATROPINA (OMNITROPE®)

W LECZENIU CIĘŻKIEGO NIEDOBORU HORMONU WZROSTU (GHD) U OSÓB DOROSŁYCH ORAZ U MŁODZIEŻY PO ZAKOŃCZENIU TERAPII PROMUJĄCEJ WZRASTANIE

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]	
	SOM (rhGH)	Brak leczenia	SOM (rhGH)	Brak leczenia					5 mg*	10 mg**
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	█	2 684,21	11,6574	8,8945	█	2,7628	█	█	█	█
Horyzont czasowy 2 lata	█	164,89	2,0106	1,6787	█	0,3319	█	█	█	█
Horyzont dożywni (51 lat)	█	1 604,00	9,8176	7,3712	█	2,4464	█	█	█	█

SOM – somatropina; *Omnitrope®, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.); 5 wkłpo 1,5 ml; **Omnitrope®, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.); 5 wkłpo 1,5 ml

Tabela 41 Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS – perspektywa społeczna

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]	
	SOM (rhGH)	Brak leczenia	SOM (rhGH)	Brak leczenia					5 mg*	10 mg**
Stan podstawowy	█	83 402,83	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Dawkowanie SOM (0,29 mg/d)	█	83 402,83	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Dawkowanie SOM (0,22 mg/d)	█	83 402,83	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Dawkowanie SOM (0,39 mg/d)	█	83 402,83	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	█	83 402,83	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Koszt monitorowania w przypadku braku aktywnego leczenia (220,00 PLN)	█	85 629,15	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█

ANALIZA EKONOMICZNA - SOMATROPINA (OMNITROPE®)

W LECZENIU CIĘŻKIEGO NIEDOBORU HORMONU WZROSTU (GHD) U OSÓB DOROSŁYCH ORAZ U MŁODZIEŻY PO ZAKOŃCZENIU TERAPII

PROMUJĄCEJ WZRASTANIE

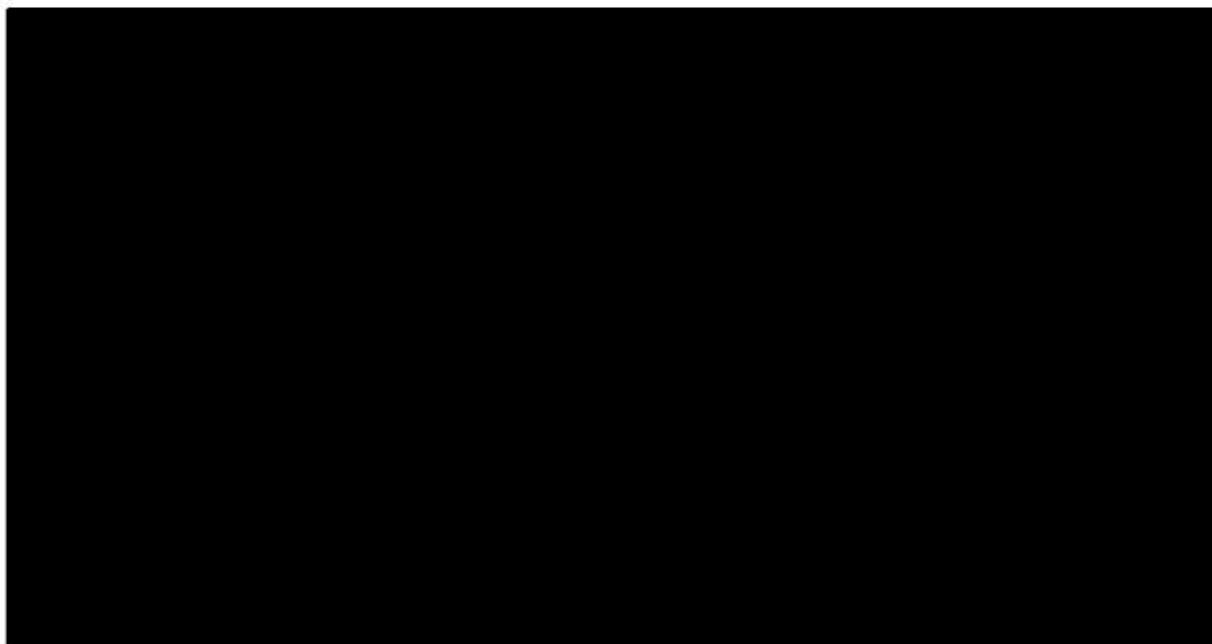
Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]	
	SOM (rhGH)	Brak leczenia	SOM (rhGH)	Brak leczenia					5 mg*	10 mg**
Wartość wyjściowa QoL-AGHDA (7-11)	■	83 402,83	9,9356	8,3680	■	1,5676	■	■	■	■
Wiek chorych (48 lat)	■	85 310,88	8,7343	6,8722	■	1,8621	■	■	■	■
Rozkład płci (K: 45%; M: 55%)	■	81 898,32	8,5453	6,5594	■	1,9859	■	■	■	■
Odsetek przerwania leczenia (somatropina): 4,39%	■	83 402,83	8,6269	6,6787	■	1,9482	■	■	■	■
SMR (1,06; 1,46)	■	92 326,49	8,8480	7,4381	■	1,4099	■	■	■	■
SMR (1,42; 3,34)	■	77 024,24	8,3824	6,1605	■	2,2219	■	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Kofitowska-Haggstrom 2008)	■	83 402,83	9,5237	7,4279	■	2,0958	■	■	■	■
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	■	124 979,53	11,6574	8,8945	■	2,7628	■	■	■	■
Horyzont czasowy 2 lata	■	22 068,49	2,0106	1,6787	■	0,3319	■	■	■	■
Horyzont dożywności (51 lat)	■	90 452,59	9,8176	7,3712	■	2,4464	■	■	■	■

SOM – somatropina; *Omnitrope®, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.); 5 wkłpo 1,5 ml; **Omnitrope®, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.); 5 wkłpo 1,5 ml

ANALIZA EKONOMICZNA - SOMATROPINA (OMNITROPE®)

W LECZENIU CIĘŻKIEGO NIEDOBORU HORMONU WZROSTU (GHD) U OSÓB DOROSŁYCH ORAZ U MŁODZIEŻY PO ZAKOŃCZENIU TERAPII PROMUJĄCEJ WZRASTANIE

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości z perspektywy płatnika oraz społecznej, przedstawia poniższy wykres.



Wykres 5 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika oraz społecznej – bez uwzględnienia RSS

11.1.2.2. Z uwzględnieniem RSS

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS.

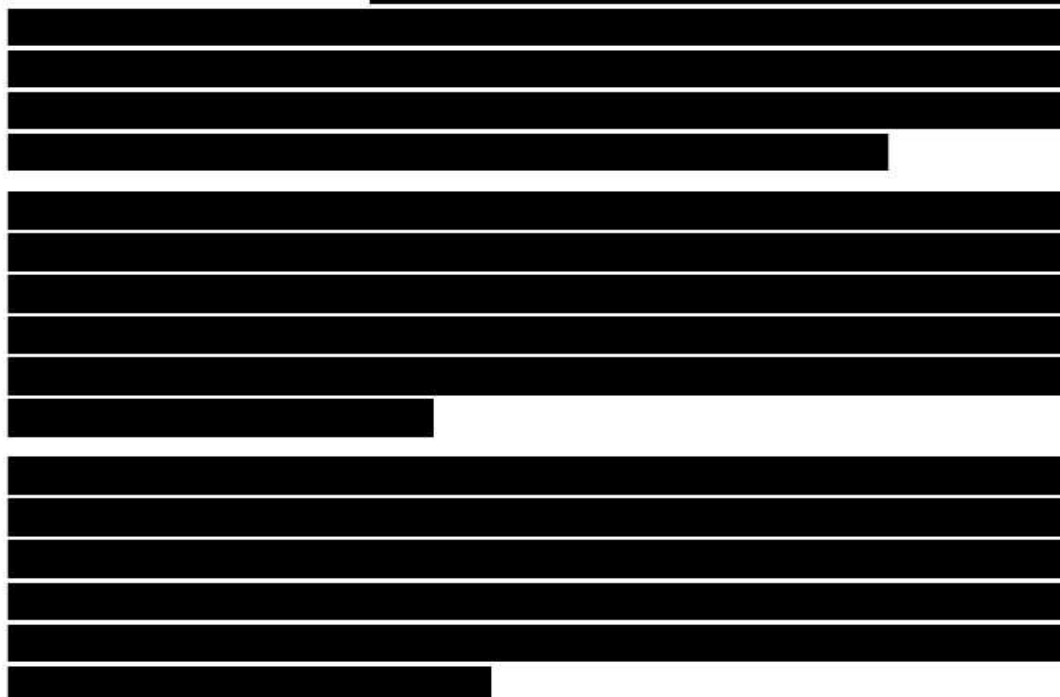


Tabela 42 Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS – perspektywa płatnika

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]	
	SOM (rhGH)	Brak leczenia	SOM (rhGH)	Brak leczenia					5 mg*	10 mg**
Stan podstawowy	█	1 557,43	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Dawkowanie SOM (0,29 mg/d)	█	1 557,43	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Dawkowanie SOM (0,22 mg/d)	█	1 557,43	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Dawkowanie SOM (0,39 mg/d)	█	1 557,43	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	█	1 557,43	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Koszt monitorowania w przypadku braku aktywnego leczenia (220,00 PLN)	█	3 783,75	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Wartość wyjściowa QoL-AGHDA (7-11)	█	1 557,43	9,9356	8,3680	█	1,5676	█	█	█	█
Wiek chorych (48 lat)	█	1 519,77	8,7343	6,8722	█	1,8621	█	█	█	█
Rozkład płci (K: 45%; M: 55%)	█	1 501,38	8,5453	6,5594	█	1,9859	█	█	█	█
Odsetek przerwania leczenia (somatropina): 4,39%	█	1 557,43	8,6269	6,6787	█	1,9482	█	█	█	█
SMR (1,06; 1,46)	█	1 700,17	8,8480	7,4381	█	1,4099	█	█	█	█
SMR (1,42; 3,34)	█	1 228,58	8,3824	6,1605	█	2,2219	█	█	█	█
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Kotłowska-Hagström 2008)	█	1 557,43	9,5237	7,4279	█	2,0958	█	█	█	█

ANALIZA EKONOMICZNA - SOMATROPINA (OMNITROPE®)

W LECZENIU CIĘŻKIEGO NIEDOBORU HORMONU WZROSTU (GHD) U OSÓB DOROSŁYCH ORAZ U MŁODZIEŻY PO ZAKOŃCZENIU TERAPII PROMUJĄCEJ WZRASTANIE

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]	
	SOM (rhGH)	Brak leczenia	SOM (rhGH)	Brak leczenia					5 mg*	10 mg**
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	■	2 684,21	11,6574	8,8945	■	2,7628	■	■	■	■
Horizont czasowy 2 lata	■	164,89	2,0106	1,6787	■	0,3319	■	■	■	■
Horizont dożywni (51 lat)	■	1 604,00	9,8176	7,3712	■	2,4464	■	■	■	■

SOM – somatropina; *Omnitrope®, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.); 5 wkłpo 1,5 mi; **Omnitrope®, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.); 5 wkłpo 1,5 ml

Tabela 43 Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS – perspektywa społeczna

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]	
	SOM (rhGH)	Brak leczenia	SOM (rhGH)	Brak leczenia					5 mg*	10 mg**
Stan podstawowy	■	83 402,83	8,6242	6,6787	■	1,9455	■	■	■	■
Dawkowanie SOM (0,29 mg/d)	■	83 402,83	8,6242	6,6787	■	1,9455	■	■	■	■
Dawkowanie SOM (0,22 mg/d)	■	83 402,83	8,6242	6,6787	■	1,9455	■	■	■	■
Dawkowanie SOM (0,39 mg/d)	■	83 402,83	8,6242	6,6787	■	1,9455	■	■	■	■

ANALIZA EKONOMICZNA - SOMATROPINA (OMNITROPE®)

W LECZENIU CIĘŻKIEGO NIEDOBORU HORMONU WZROSTU (GHD) U OSÓB DOROSŁYCH ORAZ U MŁODZIEŻY PO ZAKOŃCZENIU TERAPII

PROMUJĄCEJ WZRASTANIE

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]	
	SOM (rhGH)	Brak leczenia	SOM (rhGH)	Brak leczenia					5 mg*	10 mg**
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	█	83 402,83	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Koszty monitorowania w przypadku braku aktywnego leczenia (220,00 PLN)	█	85 629,15	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Wartość wyjściowa QoL-AGHDA (7-11)	█	83 402,83	9,9356	8,3680	█	1,5676	█	█	█	█
Wiek chorych (48 lat)	█	85 310,88	8,7343	6,8722	█	1,8621	█	█	█	█
Rozkład płci (K: 45%; M: 55%)	█	81 898,32	8,5453	6,5594	█	1,9859	█	█	█	█
Odsetek przerwania leczenia (somatropina): 4,39%	█	83 402,83	8,6269	6,6787	█	1,9482	█	█	█	█
SMR (1,06; 1,46)	█	92 326,49	8,8480	7,4381	█	1,4099	█	█	█	█
SMR (1,42; 3,34)	█	77 024,24	8,3824	6,1605	█	2,2219	█	█	█	█

ANALIZA EKONOMICZNA - SOMATROPINA (OMNITROPE®)

W LECZENIU CIĘŻKIEGO NIEDOBORU HORMONU WZROSTU (GHD) U OSÓB DOROSŁYCH ORAZ U MŁODZIEŻY PO ZAKOŃCZENIU TERAPII PROMUJĄCEJ WZRASTANIE

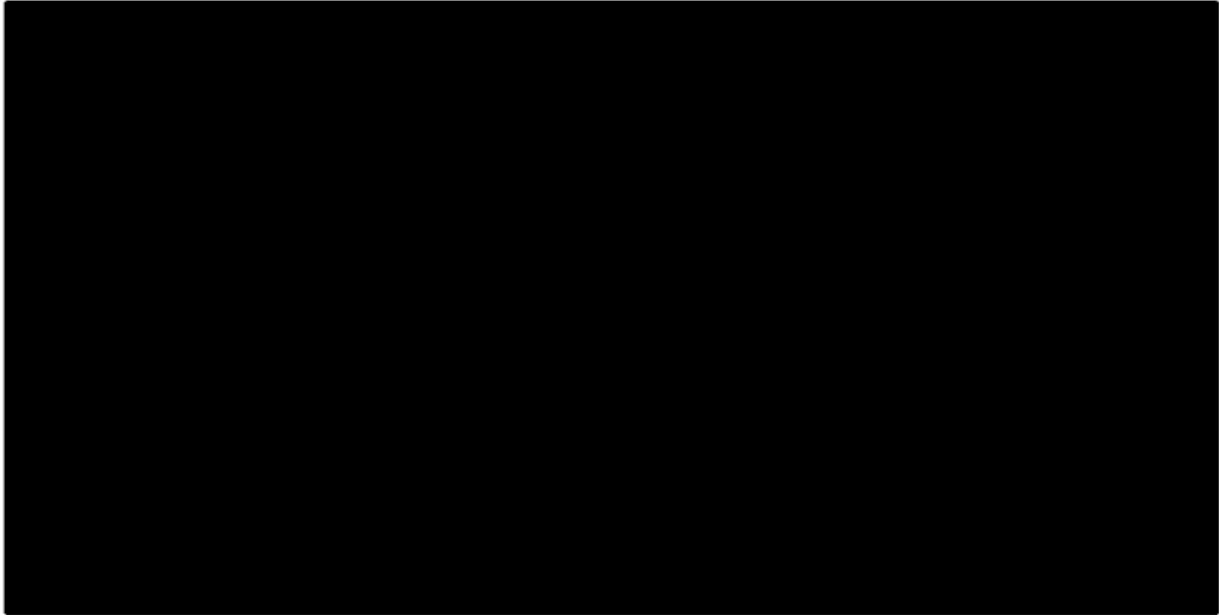
Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN]	
	SOM (rhGH)	Brak leczenia	SOM (rhGH)	Brak leczenia					5 mg*	10 mg**
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Kotłowska-Hagström 2008)	██████████	83 402,83	9,5237	7,4279	██████████	2,0958	██████████	██████████	██████████	██████████
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	██████████	124 979,53	11,6574	8,8945	██████████	2,7628	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 2 lata	██████████	22 068,49	2,0106	1,6787	██████████	0,3319	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont dożywności (51 lat)	██████████	90 452,59	9,8176	7,3712	██████████	2,4464	██████████	██████████	██████████	██████████

SOM – somatropina; *Omnitrope®, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.); 5 wkłpo 1,5 ml; **Omnitrope®, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.); 5 wkłpo 1,5 ml

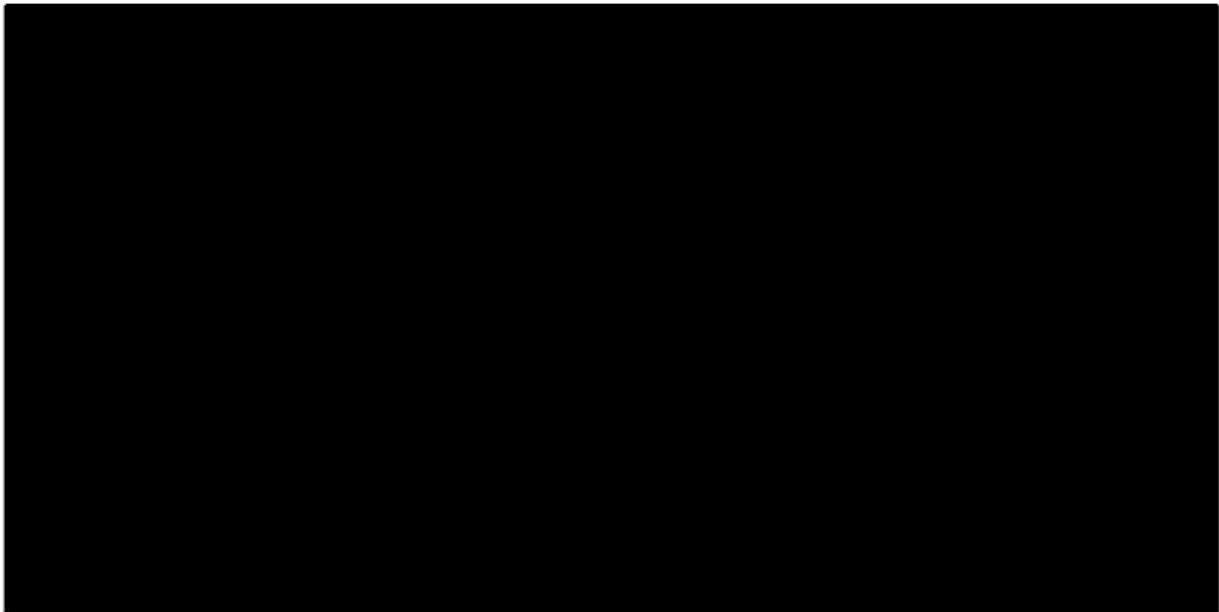
ANALIZA EKONOMICZNA - SOMATROPINA (OMNITROPE®)

W LECZENIU CIĘŻKIEGO NIEDOBORU HORMONU WZROSTU (GHD) U OSÓB DOROSŁYCH ORAZ U MŁODZIEŻY PO ZAKOŃCZENIU TERAPII PROMUJĄCEJ WZRASTANIE

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości z perspektywy płatnika oraz społecznej, przedstawiono na poniższych wykresach.



Wykres 6 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika – z uwzględnieniem RSS



Wykres 7 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy społecznej – z uwzględnieniem RSS

11.2. Analiza probabilistyczna

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA; ang. *probabilistic sensitivity analysis*) jest ocena wpływu niepewności oszacowań parametrów modelu na wyniki analizy (tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR poszczególnych strategii leczenia). Specyfika analizy probabilistycznej polega na tym, że „niepewne” parametry modelu (np. ekonomiczne), w odróżnieniu od analizy deterministycznej, są opisywane nie poprzez pojedynczą wartość (np. estymator średnich kosztów terapii), lecz z góry założony rozkład prawdopodobieństwa. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu model wybiera (dla poszczególnych parametrów) losowe wartości z zadanego rozkładu. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu, model generuje wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy koszty-użyteczność. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – ang. *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – ang. *1st order uncertainty*). Powtórzenia procesu uzyskuje się najczęściej metodą symulacji *Monte Carlo*. W niniejszej analizie PSA wykonano przy użyciu symulacji *Monte Carlo* dla 100 000 kroków.

11.2.1. Założenia

W modelowaniu wyjściowych wartości QoL-AGHDA oraz zużycia rhGH posłużono się rozkładem normalnym. W każdym przypadku przyjęto, że oczekiwana wartość rozkładu była równa średniej obserwowanej w każdej grupie, a jej odchylenie standardowe wynosiło 20% średniej obserwowanej. [8]

W modelowaniu SMR posłużono się rozkładem log-normalnym. Rozkład log-normalny jest często lepszym od rozkładu normalnego przybliżeniem rozkładów cech, w których istotne są stosunki pomiędzy wartościami, a nie różnice pomiędzy nimi. W przypadku zmiennej przybliżanej rozkładem log-normalnym zakłada się, że logarytm zmiennej ma rozkład normalny.

Mając dane SMR_{mean} (95%CI: $SMR_{LowerLimit}$; $SMR_{UpperLimit}$) wyznaczamy parametry rozkładu dla zmiennej $\ln(SMR)$:

$$\mu = \ln(SMR_{mean}) \quad \sigma = \frac{\ln(SMR_{UpperLimit}) - \ln(SMR_{LowerLimit})}{3,92}$$

Mając daną zmienną $\ln(\text{SMR}) \sim N(\mu, \sigma)$, wartość SMR uzyskuje się poprzez podniesienie liczby e do potęgi $\ln(\text{SMR})$.

W tabeli poniżej zestawiono wartości estymowane oraz parametry rozkładu log-normalnego.

Tabela 44 Parametry rozkładu log-normalnego dla SMR

Parametr	Wartość estymowana wraz z miarą rozrzutu	Parametry rozkładu		Typ rozkładu
		μ	σ	
SMR chorzy leczeni rhGH	1,24 (95% CI: 1,06; 1,42)	0,22	0,07	normalny
SMR chorzy nieleczeni rhGh	2,40 (95% CI: 1,46; 3,34)	0,88	0,21	normalny

11.2.2. Wyniki

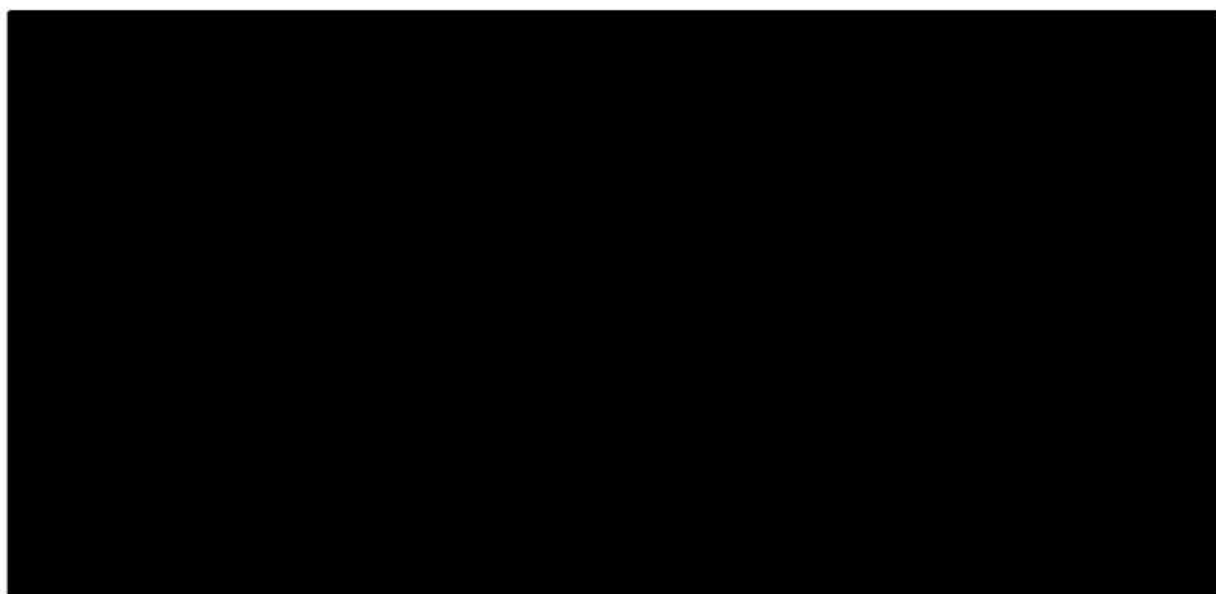
11.2.2.1. Bez uwzględnienia RSS

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika i społecznej dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia w przypadku, gdy ocenianym efektem końcowym są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) bez uwzględnienia RSS. Analizę przeprowadzono metodą symulacji *Monte Carlo* (dla 100 000 kroków).

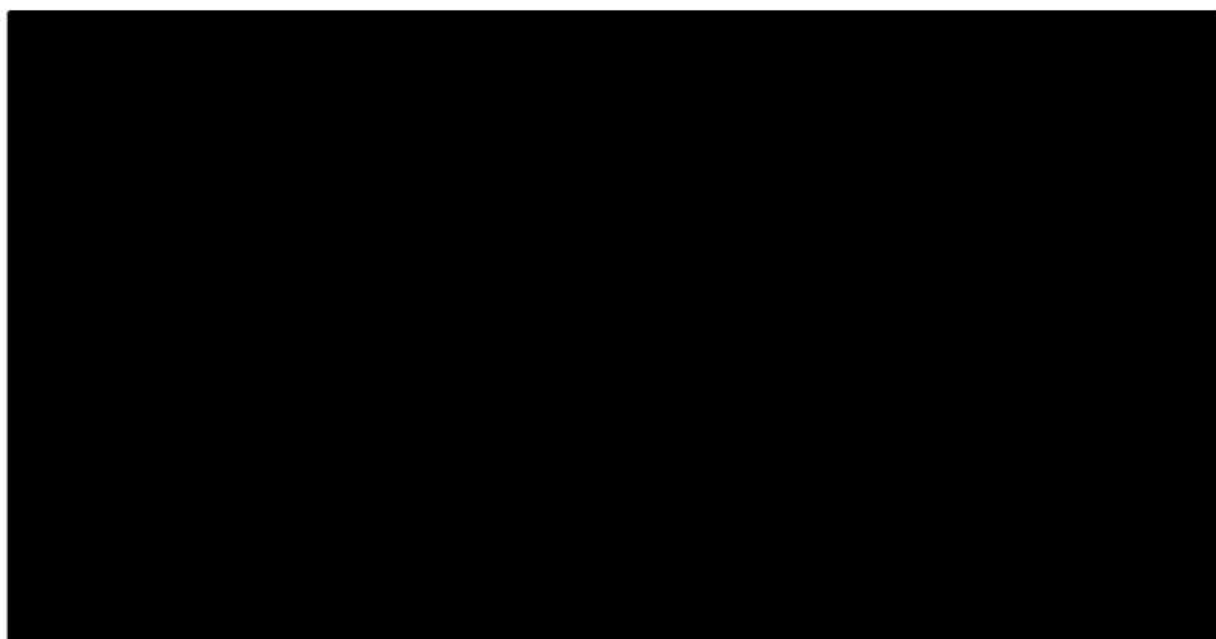
Tabela 45 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja *Monte Carlo* – bez uwzględnienia RSS

Parametr		Perspektywa płatnika		Perspektywa społeczna	
		SOM (rhGH)	Brak leczenia	SOM (rhGH)	Brak leczenia
Koszt [PLN]	Średnia	████████	1 466,54	████████	84 225,60
	Odchylenie standardowe (SD)	████████	3 121,14	████████	31 402,10
	Wartość minimalna	████████	0,00	████████	4 043,89
	Mediana	████████	0,00	████████	98 586,70
	Wartość maksymalna	████████	15 743,78	████████	124 864,74
Efekt [QALY]	Średnia	8,73	6,76	8,73	6,76
	Odchylenie standardowe (SD)	2,51	2,57	2,51	2,57
	Wartość minimalna	0,36	0,30	0,36	0,30
	Mediana	10,07	7,82	10,07	7,82
	Wartość maksymalna	10,93	9,12	10,93	9,12

Graficzne przedstawienia wyników symulacji *Monte Carlo* dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia znajdują się na poniższych wykresach. Krzywa o kształcie elipsy wyznacza 95% przedział ufności wokół inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność. Przerwana prosta na wykresie oznacza granicę kosztowej opłacalności dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia; punkty na prawo od krzywej wskazują na kosztową efektywność strategii SOM (rhGH), natomiast na lewo od tej krzywej mówią, iż ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia jest powyżej progu opłacalności.

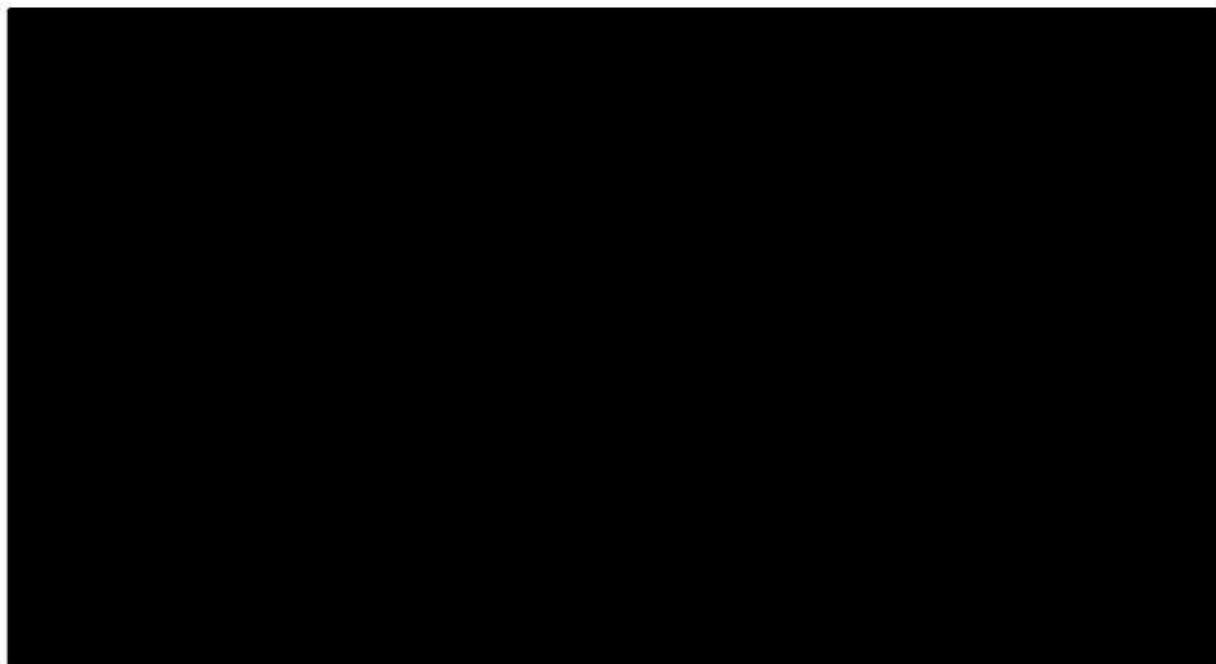


Wykres 8 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa płatnika

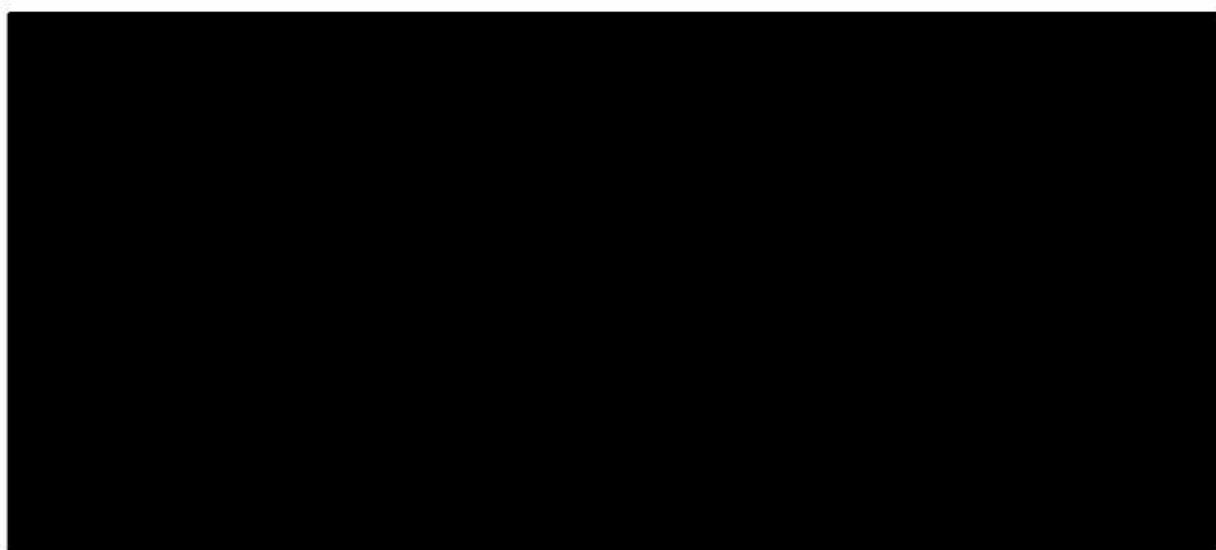


Wykres 9 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa społeczna

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



Wykres 10 Krzywa akceptowalności (typu „*net benefits*”) strategii leczenia GHD (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa płatnika



Wykres 11 Krzywa akceptowalności (typu „*net benefits*”) strategii leczenia GHD (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa społeczna

Krzywa akceptowalności wskazuje, że np. przy założeniu WTP=134 514 PLN (maksymalny koszt, który decydent jest w stanie wydać na dodatkowy efekt zdrowotny) za QALY, istnieje ok. ██████████ prawdopodobieństwo, że terapia SOM (rhGH) jest strategią kosztowo-efektywną względem porównywanej interwencji (brak leczenia) odpowiednio z perspektywy płatnika i społecznej.

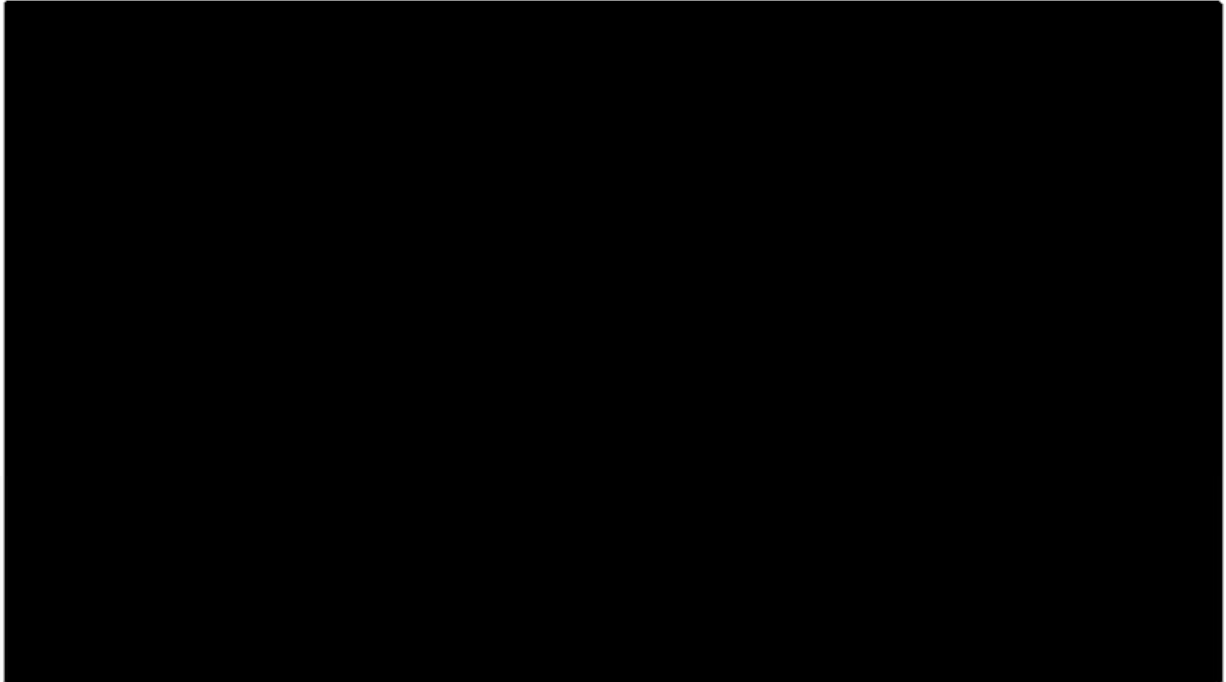
11.2.2.2. Z uwzględnieniem RSS

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika i społecznej dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia w przypadku, gdy ocenianym efektem końcowym są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) z uwzględnieniem RSS. Analizę przeprowadzono metodą symulacji *Monte Carlo* (dla 100 000 kroków).

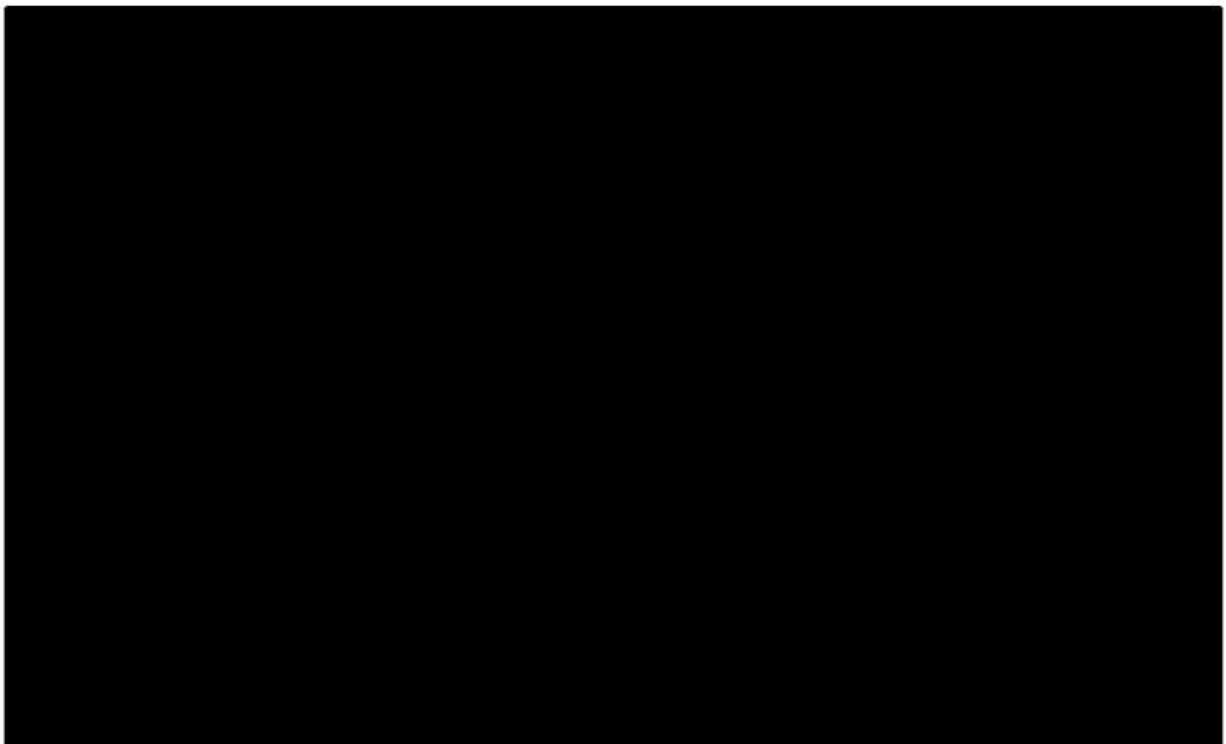
Tabela 46 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja *Monte Carlo* – z uwzględnieniem RSS

Parametr		Perspektywa płatnika		Perspektywa społeczna	
		SOM (rhGH)	Brak leczenia	SOM (rhGH)	Brak leczenia
Koszt [PLN]	Średnia	████████	1 466,54	████████	84 225,60
	Odchylenie standardowe (SD)	████████	3 121,14	████████	31 402,10
	Wartość minimalna	████████	0,00	████████	4 043,89
	Mediana	████████	0,00	████████	98 586,70
	Wartość maksymalna	████████	15 743,78	████████	124 864,74
Efekt [QALY]	Średnia	8,73	6,76	8,73	6,76
	Odchylenie standardowe (SD)	2,51	2,57	2,51	2,57
	Wartość minimalna	0,36	0,30	0,36	0,30
	Mediana	10,07	7,82	10,07	7,82
	Wartość maksymalna	10,93	9,12	10,93	9,12

Graficzne przedstawienia wyników symulacji *Monte Carlo* dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia znajdują się na poniższych wykresach. Krzywa o kształcie elipsy wyznacza 95% przedział ufności wokół inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność. Przerwana prosta na wykresie oznacza granicę kosztowej opłacalności dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia; punkty na prawo od krzywej wskazują na kosztową efektywność strategii SOM (rhGH), natomiast na lewo od tej krzywej mówią, iż ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia jest powyżej progu opłacalności.

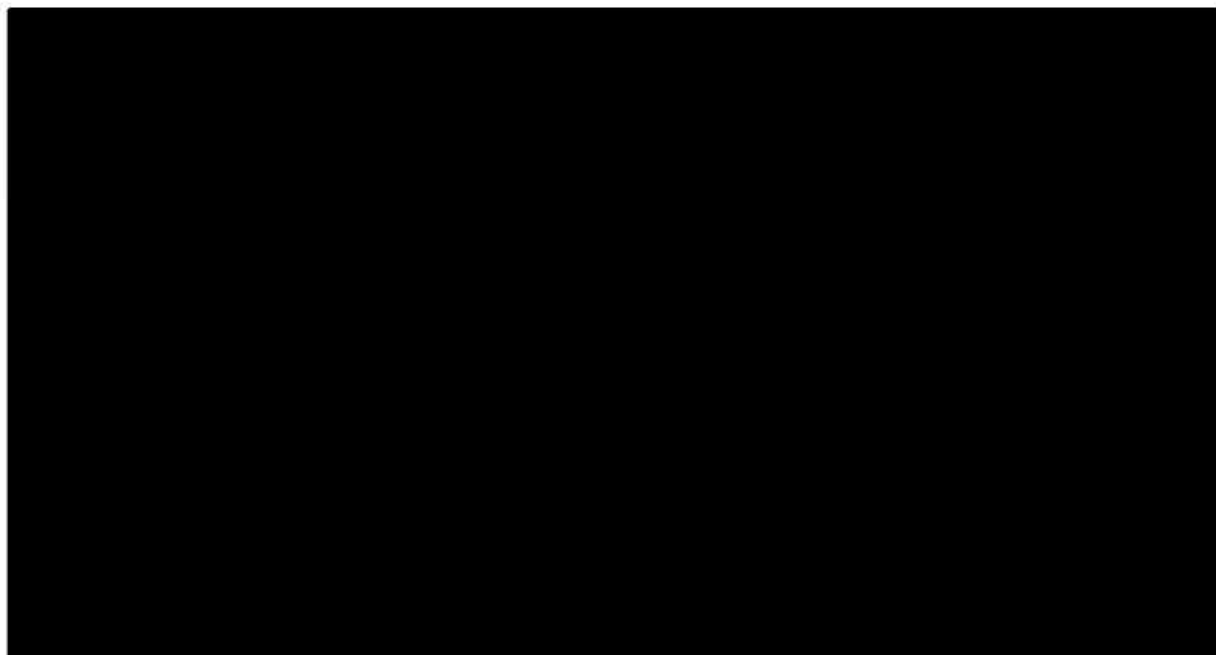


Wykres 12 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa płatnika

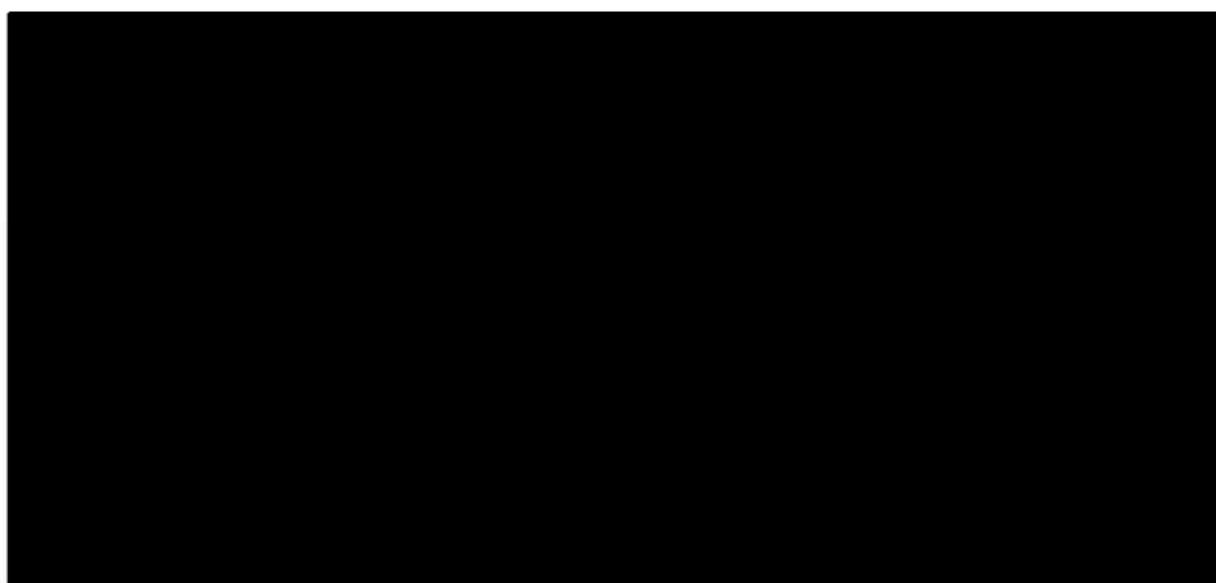


Wykres 13 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa społeczna

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



Wykres 14 Krzywa akceptowalności (typu „*net benefits*”) strategii leczenia GHD (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa płatnika



Wykres 15 Krzywa akceptowalności (typu „*net benefits*”) strategii leczenia GHD (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa społeczna

Krzywa akceptowalności wskazuje, że np. przy założeniu WTP=134 514 PLN (maksymalny koszt, który decydent jest w stanie wydać na dodatkowy efekt zdrowotny) za QALY, istnieje ok. ██████████ prawdopodobieństwo, że terapia SOM (rhGH) jest strategią kosztowo-efektywną względem porównywanej interwencji (brak leczenia) odpowiednio z perspektywy płatnika jak i społecznej.

12. Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności

12.1. Źródła danych

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz użyteczności w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Wyszukiwanie obejmowało publikacje w języku: polskim, angielskim.

12.1.1. Analizy ekonomiczne

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 16.8.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne oraz serwisy internetowe:

- ❖ *MEDLINE* (przez *PubMed*),
- ❖ *Cochrane Library*,
- ❖ *Center for Review and Dissemination* (CRD),
- ❖ *Cost-Effectiveness Analysis Registry*,
- ❖ *NIHR* (*National Institute for Health Research*),

a w przypadku nieodnalezienia publikacji w wymienionych powyżej bazach informacji medycznej (drugi etap wyszukiwania) dodatkowo w:

- ❖ *ISPOR* (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
- ❖ *SMDM* (*Society for Medical Decision Making*),
- ❖ *PTFE* (*Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne*),

Przeanalizowano także piśmiennictwo odnalezionych opracowań.

Wyszukiwanie zakończono dnia 09.04.2018 r. (*PubMed*, *Cochrane*: 09.04.2018 r. *CRD*, *CEA Registry*, *NIHR*: 02.03.2018 r.)

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 47 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy – analizy ekonomiczne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodna z proponowanym programem lekowym.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Somatropina podawana podskórnie w dawce zindywidualizowanej do potrzeb pacjenta. W pierwszej kolejności poszukiwano interwencji o podanej nazwie handlowej <i>Omnitrope</i> [®] . W przypadku nieodnalezienia brano pod uwagę <i>Genotropin</i> [®] (lek biopodobny).	Inna niż zarejestrowana pod nazwą handlową <i>Omnitrope</i> [®] lub <i>Genotropin</i> [®] lub nieokreślona nazwa handlowa interwencji.
Komparator	Nie zastosowano ograniczeń.	-
Rodzaj badania	Analizy koszty użyteczność (CUA), analizy koszty efektywność (CEA).	Inny rodzaj badania niż predefiniowane.
	Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.	Publikacje w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze.
	Filtry: językowe: angielski, polski	Publikacja w języku innym niż predefiniowane.
Punkty końcowe	LYG, QALY	-

12.1.2. Użyteczności

Strategie wyszukiwania użyteczności w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 16.9.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- ❖ *Cost-Effectiveness Analysis Registry*,
- ❖ *MEDLINE* (przez *PubMed*),
- ❖ *Center for Review and Dissemination* (CRD).

Wyszukiwanie zakończono dnia 02.03.2018 r. (*PubMed*, *CRD*, *CEA Registry*: 02.03.2018 r.).

Wyszukiwanie ukierunkowano na badania zawierające użyteczności stanów zdrowia w populacji dorosłych dla rozważanych stanów w modelu. Dodatkowo analizowano teksty odnalezionych w odrębnym wyszukiwaniu publikacji z badań ekonomicznych (12.3.1) oraz ich piśmiennictwo.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 48 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy – użyteczności

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	<u>Populacja:</u> ❖ Zgodna z proponowanym programem lekowym.
	<u>Metodyka</u> ❖ Publikacje źródłowe oceniające jakość życia u chorych z GHD za pomocą kwestionariusza EQ-5D lub SF-36. ❖ Zgodność stanów zdrowia opisanych w badaniu ze stanami ocenianymi w modelu. ❖ Badania pierwotne lub wtórne (przeglądy systematyczne), w których dokonano oceny jakości życia chorych.
	<u>Filtry:</u> Językowe: angielski, polski.
Kryteria wykluczenia	<u>Populacja:</u> ❖ Populacja niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.
	<u>Metodyka:</u> ❖ Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. case-series, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

12.2. Etapy selekcji publikacji

Proces selekcji publikacji przebiegał etapowo. Pierwszy etap – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

12.3. Zidentyfikowane badania

12.3.1. Analizy ekonomiczne

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zidentyfikowano łącznie 4 807 abstraktów, wśród których 12 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów. Ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje – 1 analizę ekonomiczną *Bolin 2013* [8] oraz 3 przeglądy zawierające wyniki modelowania ekonomicznego, które dotyczyły populacji pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu: *Bansback 2002* [5], *Bryant 2002* [10] oraz *NICE 2003* [43].

Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia, zostały przedstawione na diagramie poniżej.

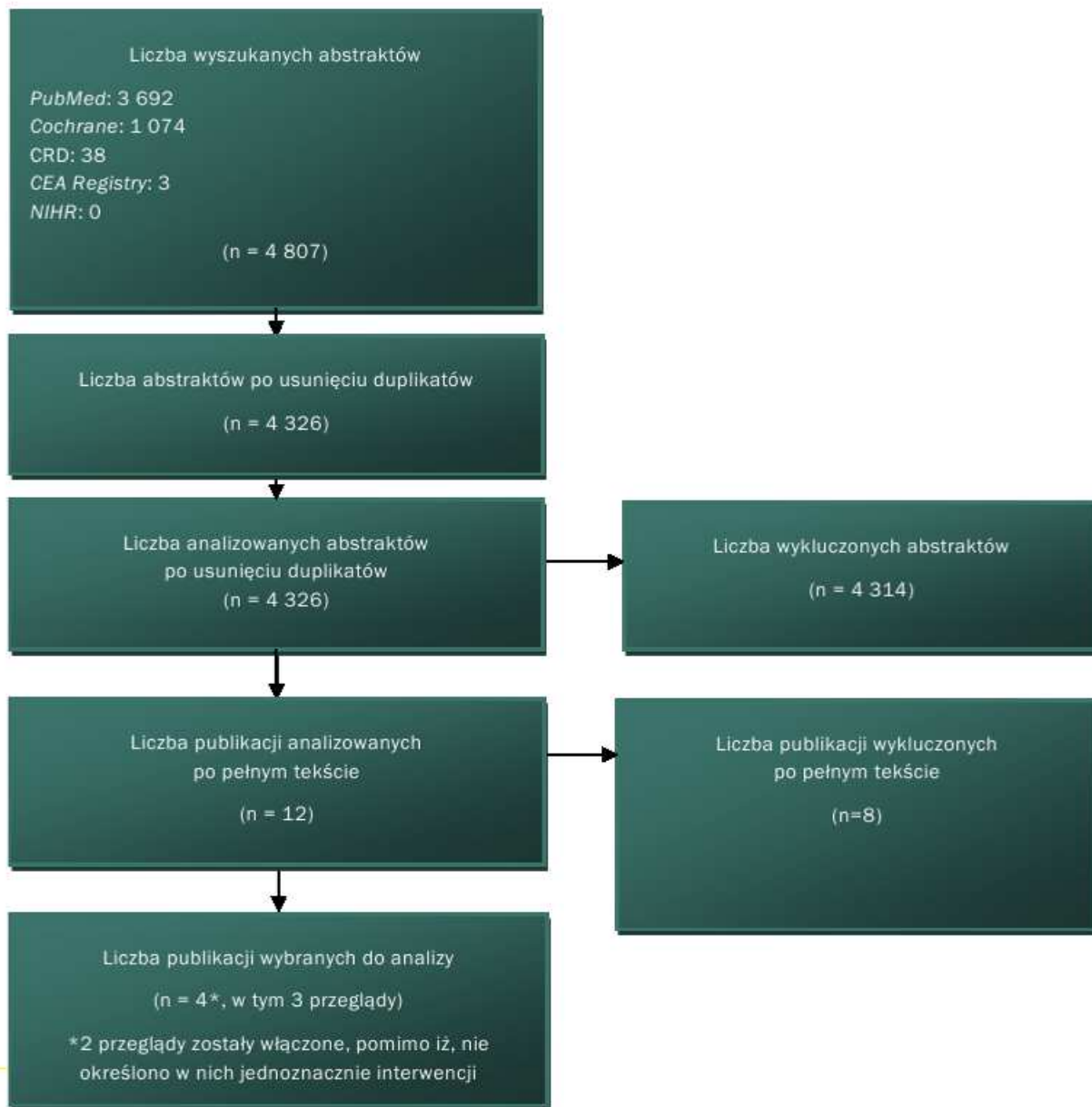


Diagram 1 Diagram QUOROM opisujący etapy selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [41]

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę zidentyfikowanych analiz ekonomicznych, w których ocenianą interwencją był *Genotropin*[®] lub *Omnitrope*[®] (*Bolin* 2013 [8], *Bansback* 2002 [5] – tylko model PU). W pozostałych dwóch przeglądach (*Bryant* 2002 [10] oraz *NICE* 2003 [43]) analizy dotyczyły leków nie biopodobnych do *Omnitrope*[®], bądź też nie zawierały wyników modelowania farmakologicznego (analiza kosztów).

Analiza ekonomiczna *Bolin 2013* [8] wykazała, że terapia GH jest kosztowo efektywna względem braku leczenia dla dorosłych pacjentów z GHD (ICUR wahał się między 10 753 € a 20 241 € i jest poniżej progu opłacalności wynoszącego 55 371 €). Ponadto, probabilistyczna analiza wrażliwości również wykazała, że GHT ze 100% prawdopodobieństwem jest terapią kosztowo efektywną względem braku leczenia przy założonym progu opłacalności (55 371 €).

Przegląd *Bansback 2002* [5] zawiera opis trzech modeli ekonomicznych (firmy *Pfizer* dawniej *Pharmacia&Upjohn*, *Elli Lilly* oraz *Novo Nordisk*) skonstruowanych dla pacjentów dorosłych z GHD oraz opis skonstruowanego modelu ShARR (bazującego na 3 powyższych modelach korporacyjnych). Tylko jeden z nich oceniał opłacalność leku *Genotropin*[®] firmy *Pfizer* (dawniej *Pharmacia&Upjohn*) w porównaniu z brakiem leczenia. Był to model symulacji z poziomu pacjenta przeprowadzony w programie *Excel* przy pomocy języka programowania VBA. Uwzględniał następujące stany zdrowia: powikłania takie jak CHD, CVD, MI, udar oraz zgon. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych kalkulowane były za pomocą równań *Framingham*, (mimo, że nie są one zwalidowane w populacji GHD). Parametry niezbędne w równaniach *Framingham* zostały głównie zaczerpnięte z bazy KIMS. Wyniki przedstawiono osobno dla 16 grup pacjentów ze względu na wiek i poziom QoL-AGHDA.

Przegląd *NICE 2013* [43] zidentyfikował 3 analizy kosztów i jedną analizę ekonomiczną (kalkulującą jedynie koszty choroby, gdyż nie było możliwe oszacowanie w sposób wiarygodny QALY). Z analizy ekonomicznej wynika, że koszt całkowity leczenia GH wynosi 3 424 £ na rok. Koszt długoterminowego leczenia wynosi 42 000 £ (początek GHD u dorosłych) i 45 400 £ (początek GHD w dzieciństwie) bez uwzględnienia zapobiegania hospitalizacji oraz 40 000 £ (początek GHD u dorosłych) i 43 500 £ (początek GHD w dzieciństwie) z uwzględnieniem zapobiegania hospitalizacji. Z analiz kosztów wynika, że średni roczny koszt leczenia GHD u dorosłych wynosi 3 300 £ do 6 943 £. Nie podano jednakże nazwy handlowej substancji czynnej ocenianej w powyższych analizach.

Przegląd *Bryant 2002* [10] nie zidentyfikował żadnych analiz koszty-żyteczność bądź koszty-efektywność, a jedynie analizy kosztów (omówione powyżej w przeglądzie NICE).

Dodatkowo przeszukano zlecenia Ministra Zdrowia zamieszczone w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji celem identyfikacji analiz farmakoeconomicznych przeprowadzonych dla warunków polskich. Zidentyfikowano jedną ocenę produktu *Omnitrope*[®] przez AOTMiT w 2014 roku, która dotyczyła populacji dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR, ICD-10: R 62.9).

Wyniki analizy koszty-użyteczność przeprowadzonej dla dożywotniego horyzontu czasowego wykazały, że *Omnitrope*[®] jest terapią kosztowo-efektywną przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), natomiast bez uwzględnienia RSS nieznacznie przekracza próg opłacalności. Analiza progowa wykazała, że przy cenie 1 796,35 PLN oraz 3 592,70 PLN odpowiednio za opakowane 5 mg/1,5 ml oraz 10 mg/1,5 ml terapia byłaby kosztowo-efektywna (ICUR poniżej ówczesnego progu opłacalności wynoszącego 111 381 PLN/QALY). Cel leczenia dzieci skupia się głównie na kontroli wzrastania, natomiast u dorosłych z GHD na obniżeniu ryzyka powikłań choroby w postaci CHD lub udaru, dlatego też nie jest możliwe wnioskowanie, co do opłacalności stosowania produktu *Omnitrope*[®] względem braku leczenia na podstawie modelowania w populacji pediatrycznej.

12.3.2. Użyteczności

Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia, zostały przedstawione na diagramie poniżej.

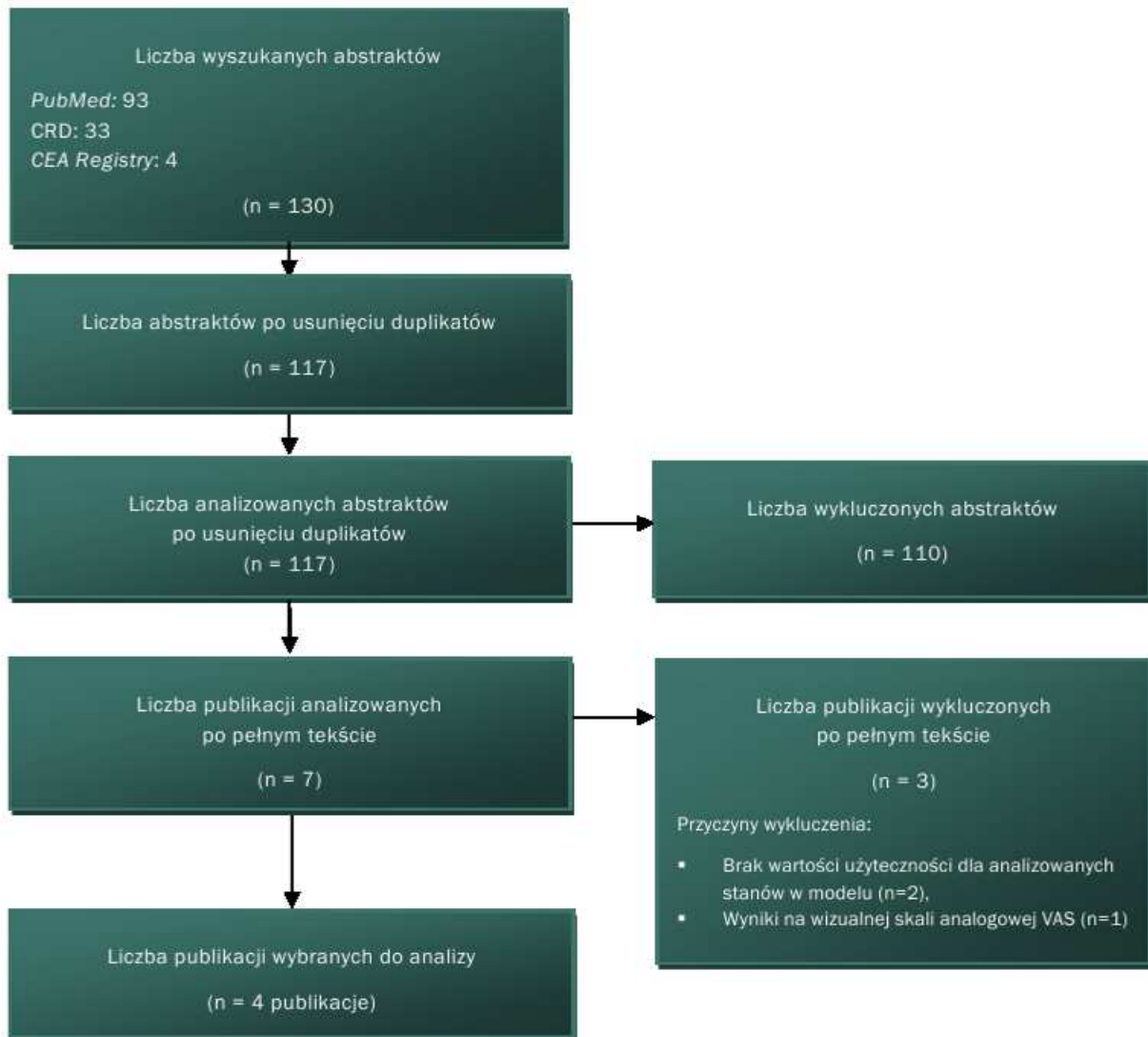


Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący etapy selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [41]

W procesie wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano łącznie 130 abstraktów, wśród których 7 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów. W trakcie analizy pełnych tekstów próbowano odnaleźć odpowiedź na zadane wcześniej pytania.

Parametr	Analiza
Problem/pytanie	Jaka jest użyteczność u pacjentów z GHD poddanych terapii hormonem wzrostu? Jaka jest użyteczność u pacjentów z GHD nie poddanych leczeniu hormonem wzrostu?

Informacje dotyczące analizowanych po pełnych tekstach użyteczności stanów zdrowia zamieszczono w tabeli poniżej. Nie odnaleziono danych na temat użyteczności dla polskiej populacji osób z niedoborem hormonu wzrostu.

Tabela 50 Charakterystyka publikacji analizowanych po pełnych tekstach

Publikacja	Kraj	Metoda pomiaru użyteczności	Badana próba	Użyteczności, jakość życia	Komentarz
<i>Bolin</i> 2013 [8]	Szwecja	Mapowanie kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D za pomocą algorytmu	Dorośli pacjenci z GHD	Wyjściowe wartości średnie QoL-AGHDA i średnie efekty leczenia (zmniejszenie wyniku QoL-AGHDA) dla każdej podgrupy obliczono na podstawie pacjentów z rejestru KIMS. Założono, że efekt leczenia (zmniejszenie wyniku QoL-AGHDA) wynikającego z GHT wystąpił w ciągu pierwszego roku leczenia. W kolejnych latach (lata 2-20) zmiany wyniku użyteczności były indukowane przez zaawansowany wiek. Populacja, która nie otrzymała GHT, miała taką samą wyjściową punktację QoL-AGHDA, co populacja leczona, ale bez efektu leczenia w pierwszym roku.	Adekwatne stany w modelu.
<i>Busschbach</i> 2011 [13]	Belgia i Holandia	Mapowanie kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D	Dorośli pacjenci z GHD (średni wiek 43,81 lat)	Belgia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni: 0,7827 ▪ kobiety: 0,7129 Holandia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni: 0,8091 ▪ kobiety: 0,7516 	Podane średnie użyteczności dotyczą populacji nieleczonej hormonem wzrostu.
<i>Koltowska-Haggstrom</i> 2009a [37]	Wieloośrodkowe, baza KIMS	Kwestionariusz QoL-AGHDA	Dorośli pacjenci z GHD	Jakość życia badana w różnych domenach.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów w modelu.
<i>Koltowska-Haggstrom</i> 2009b [38]	Wieloośrodkowe, baza KIMS	Kwestionariusza QoL-AGHDA	Dorośli pacjenci z GHD	Poprawa QoL najbardziej radykalna w czasie pierwszego roku leczenia hormonem wzrostu.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów w modelu.
<i>Koltowska-Haggstrom</i> 2008 [36]	Anglia i Walia	QoL-AGHDA _{utility} → ED-5D _{index}	Dorośli pacjenci z GHD	QoL-AGHDA _{utility} wizyta początkowa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni: 0,70 ▪ kobiety: 0,63 ▪ ogólnie: 0,67 wizyta końcowa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni: 0,79 ▪ kobiety: 0,76 ▪ ogólnie: 0,77 	Leczenie hormonem wzrostu poprawia jakość życia.
<i>Koltowska-Haggstrom</i> 2007 [35]	Szwecja	Mapowanie kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D	Dorośli pacjenci z GHD	U (QoL-AGHDA-based utilities) = $1,05 - 0,0189 \times \text{QoL-AGHDA score} - 0,00238 \times \text{age} - 0,0127 \times \text{sex}$ (male = 0; female = 1)	Przedstawiony algorytm został wykorzystany w analizie <i>Bolin</i> 2013 [8].
<i>Koltowska-Haggstrom</i> 2005 [34]	Anglia i Walia	VAS EQ-5D	Populacja ogólna i pacjenci z GHD.	Przedstawione wartości EQ-5D _{VAS} dotyczą populacji ogólnej oraz podgrup pacjentów z GHD, którzy uzyskali ocenę poniżej i powyżej średniej QoL-AGHDA.	Wyniki na wizualnej skali analogowej VAS. Nieadekwatne stany w modelu.

EQ-5D – EuroQoL questionnaire; GHD – niedobór hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*); GHT – leczenie hormonem wzrostu (ang. *growth hormone therapy*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*); GH – hormon wzrostu (ang. *growth hormone*)

W trakcie analizy pełnych tekstów publikacji odnaleziono 7 opracowań oceniających jakość życia u chorych z niedoborem hormonu wzrostu. W 4 publikacjach w celu oszacowania użyteczności dokonano mapowania kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D (*Bolin 2013* [8], *Busschbach 2011* [13], *Kołtowska-Haggstrom 2008* [36], *Kołtowska-Haggstrom 2007* [35]). W pozostałych 3 publikacjach nie przedstawiono wartości użyteczności dla analizowanych stanów w modelu (*Kołtowska-Haggstrom 2009a* [37], *Kołtowska-Haggstrom 2009b* [38], *Kołtowska-Haggstrom 2005* [34]).

W zidentyfikowanej w wyniku wyszukiwania analizie ekonomicznej *Bolin 2013* [8] wartości użyteczności zostały oszacowane poprzez zmapowanie kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D za pomocą opracowanego algorytmu dla szwedzkiej populacji (algorytm ten jest opisany w publikacji *Kołtowska-Haggstrom 2007* [35]). Wyjściowe wartości średnie QoL-AGHDA i średnie efekty leczenia (zmniejszenie wyniku QoL-AGHDA) dla każdej podgrupy obliczono na podstawie pacjentów z rejestru KIMS. Założono, że efekt leczenia (zmniejszenie wyniku QoL-AGHDA) wynikającego z GHT wystąpił w ciągu pierwszego roku leczenia. W kolejnych latach (lata 2-20) zmiany wyniku użyteczności były indukowane przez zaawansowany wiek. Populacja, która nie otrzymała GHT, miała taką samą wyjściową punktację QoL-AGHDA, co populacja leczona, ale bez efektu leczenia w pierwszym roku. Przyjęcie przez autorów analizy *Bolin 2013* założenia o uzyskaniu efektu w pierwszym roku potwierdzają informacje przedstawione w publikacji *Kołtowska-Haggstrom 2009b* [38], gdzie opisano wyniki analizy danych KIMS® (*Pfizer International Metabolic Database*), a najbardziej radykalną poprawę obserwowano w trakcie pierwszego roku leczenia [38, 33].

W badaniu *Busschbach 2011* [13], wykorzystując regresję, wartości użyteczności przewidywano z kwestionariusza QoL-AGHDA. Wyniki QoL-AGHDA uzyskano z populacji belgijskiej (n=299) i holenderskiej (n=234) dorosłych pacjentów z GHD nie poddanych terapii hormonem wzrostu. Otrzymane wyniki zostały przekonwertowane na użyteczności EQ-5D i porównane z innymi jednostkami chorobowymi.

W publikacji *Kołtowska-Haggstrom 2008* [36] badano jakość życia (QoL), mierzoną, zgodnie z wymaganiami farmakoeconomiki, indeksem użyteczności (QoL-AGHDA_{utility}) u dorosłych chorych z GHD oraz oceniono wpływ czynników demograficznych i klinicznych na zmiany w użytecznościach w trakcie leczenia hormonem wzrostu. Indeks użyteczności (QoL-AGHDA_{utility}) u pacjentów przed leczeniem hormonem wzrostu różni się od wartości w populacji ogólnej (populacja z Anglii i Walii). Główna poprawa nastąpiła w pierwszym roku leczenia. Pomimo obserwowanego wpływu wieku, podstawowej etiologii, początku choroby i współistniejących chorób na QoL-AGHDA_{utility}, wszyscy pacjenci wykazywali podobną korzystną odpowiedź na leczenie. Średni wynik

QoL-AGHDA_{utility} na początku badania wynosił 0,67 (SD: 0,172). Kobiety uzyskały niższe wyniki niż mężczyźni: 0,63 (SD: 0,166) vs 0,70 (SD: 0,174), $P < 0,001$, co wskazuje na gorszą jakość życia. Całkowity obserwowany zysk QALY był wyższy dla kobiet niż mężczyzn: 0,38 (SD 0,602) vs 0,25 (SD 0,473), $P < 0,001$, podobnie jak średnia zmiana QoL-AGHDA_{utility} na rok: 0,10 (SD: 0,129) vs 0,07 (SD: 0,113), $P < 0,001$. Wszystkie zmiany w analizowanych grupach były istotne ($P < 0,001$).

Biorąc pod uwagę wytyczne AOTMiT [4], gdzie preferowanym podejściem jest oparcie się na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi, najlepiej przy pomocy kwestionariusza EQ-5D, ostatecznie do analizy włączono publikacje określające użyteczności wyznaczone przy wykorzystaniu zwalidowanego kwestionariusza EQ-5D, w których dokonano mapowania kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D (*Bolin 2013* [8], *Busschbach 2011* [13], *Kołtowska-Haggstrom 2008* [36], *Kołtowska-Haggstrom 2007* [35]).

13. Ograniczenia

Wśród najważniejszych ograniczeń analizy należy wymienić:

- ❖ Dostępność informacji na temat liczby zużytych mg/dobę somatropiny u osób dorosłych z GHD oraz średniej długości stosowania w warunkach polskich. W opracowaniu wykorzystano jednak najlepsze źródła oparte o rzeczywistą praktykę, na podstawie, których możliwe było przeprowadzenie stosownych kalkulacji, a zastosowane podejście do założeń przyjętych w analizie jest konserwatywne.
- ❖ W efekcie leczenia rhGH dochodzi do wyrównywania zaburzeń wpływających na zwiększoną śmiertelność z powodu chorób układu krążenia u chorych z GHD (m.in. poprzez zwiększenie się masy mięśnia lewej komory serca, wzrostu objętości wyrzutowej i przepływu minutowego serca, obniżeniu ulega opór naczyń obwodowych, zmniejsza się ciśnienie rozkurczowe krwi). [23] Punkty końcowe oceniane w badaniach RCT (surogatowe punkty końcowe) nie pozwalają na bezpośrednią, precyzyjną ocenę tych aspektów działania leku *Omnitrope*[®]. Z tego względu posłużono się metodą przybliżającą te brakujące parametry za pomocą modelowania różnic w przeżyciu chorych z ciężkim GHD, w zależności od stosowania, bądź nie stosowania rhGH, jakości życia oraz ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (CHD, udar). Wg opinii ekspertów medycznych opieranie modelowania na istotnych klinicznie punktach końcowych takich jak: ryzyko wystąpienia udaru, ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca oraz ocena jakości życia w skali QoL-AGHDA wydaje się całkowicie zasadne. Eksperti wskazują również, że przeprowadzone modelowanie oparte na danych z bazy KIMS jest poprawne. W przyszłości można będzie rozważyć modyfikację tego modelowania z uwzględnieniem własnych doświadczeń z realizacji programu lekowego oraz ewentualnych pojawiających się nowych opracowań w piśmiennictwie (zwłaszcza w zakresie danych dotyczących występowania osteoporozy i ryzyka złamań).

Przyjęte założenia zostały zwalidowane przez ekspertów medycznych (zestawienie wykorzystanych odpowiedzi, które zostały uwzględnione w trakcie przygotowywania analizy dla leku *Omnitrope*[®] dołączono do referencji [40, 46]). Wszystkie główne parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, której wyniki potwierdzają kosztową efektywność somatropiny w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu (potwierdzenie wiarygodności wyników).

A zatem wyniki przeprowadzonej analizy świadczą o zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

14. Dyskusja

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu zbadania opłacalności leczenia somatropiną (*Omnitrope*[®], roztwór do wstrzykiwań) stosowaną w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim (znacznym) niedoborem hormonu wzrostu w ramach wykazu leków dostępnych w programach lekowych (lista B). W tym celu skonstruowano model decyzyjny Markowa przedstawiający przebieg analizowanej jednostki chorobowej w 20-letnim horyzoncie czasowym (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro*[®] z możliwością wyboru perspektywy oraz wariantu z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka).

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, preparat *Omnitrope*[®] może być stosowany u dorosłych pacjentów ze znacznym (ciężkim) niedoborem hormonu wzrostu (max. stężenie GH < 3 ng/mL). Chorzy ci, stają w obliczu braku możliwości terapeutycznych mogących zatrzymać postęp choroby, która prowadzi do zespołu zaburzeń obejmujących: wzrost masy tłuszczowej ciała, zaburzenia gospodarki lipidowej ze wzrostem frakcji LDL cholesterolu i obniżeniem frakcji HDL cholesterolu, zwiększoną oporność na insulinę, częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego, niewydolności krążenia, zwiększoną śmiertelność z powodu chorób układu krążenia u obu płci, obniżenie masy mięśniowej ze zmniejszeniem siły mięśni i wydolności wysiłkowej, obniżenie mineralnej zawartości kości i zwiększoną częstość złamań oraz ogólny zły stan zdrowia, z obniżoną wydolnością fizyczną, witalnością i nastrojem. Wiąże się to z odczuciem złej jakości życia, pogorszeniem kontaktów społecznych i nasiloną tendencją do izolacji, zaburzeniami reakcji emocjonalnych. Z tych powodów chorzy ci, jeśli nie są leczeni, częściej są niezdolni do pracy zarobkowej, a także zwiększa się ryzyko przedwczesnego zgonu w tej grupie chorych. Oznacza to, że zastosowanie leczenia substytucyjnego rekombinowanym GH (leku *Omnitrope*[®]) powoduje u tych chorych poprawę w zakresie składu ciała, profilu lipidowego, wydolności fizycznej, stanu psychicznego z wyraźnym polepszeniem jakości życia oraz możliwościami pozytywnych zmian ich sytuacji socjalnoekonomicznej oraz społecznej. Rekombinowany GH jest jedyną opcją terapeutyczną dostępną dla tej grupy chorych. Mimo oczywistej zasadności stosowania somatropiny, lek ten jest w warunkach polskich trudno dostępny dla dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu (brak refundacji ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu).

Aby więc oszacować rzeczywistą efektywność kosztów tego leku, wykonano analizę ekonomiczną, porównującą dwa scenariusze terapeutyczne: aktualny, w którym chorzy z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu nie są poddani

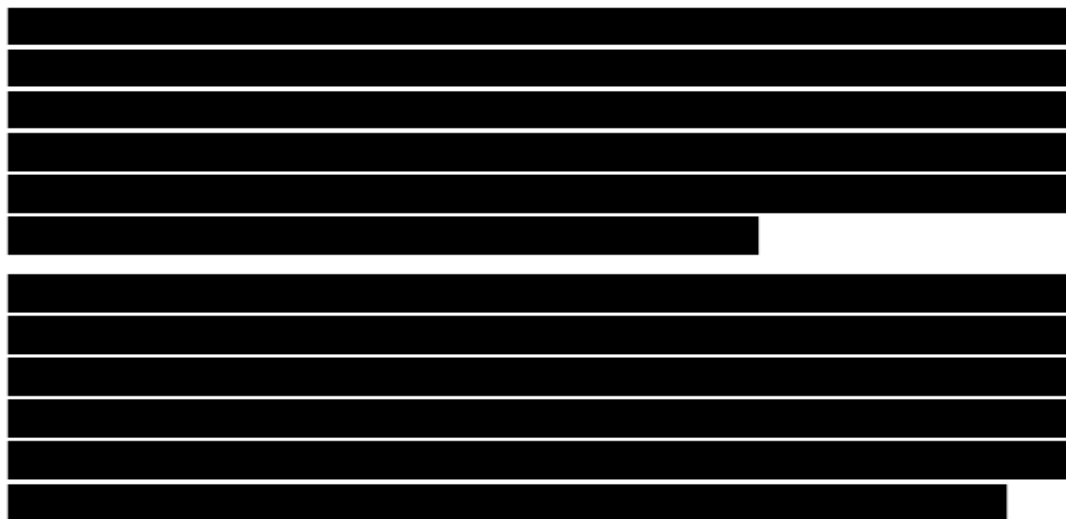
leczeniu oraz scenariusz, w którym chorzy ci mogą rozpocząć leczenie somatropiną w ramach programu lekowego i w przypadku braku wystąpienia zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, kontynuować je bez ograniczeń. W przypadku przerwania leczenia somatropiną, chorzy nie są leczeni rhGH.

W analizie ekonomicznej posłużono się modelem decyzyjnym Markowa z 20-letnim horyzontem czasowym, który został oparty na modelu opisanym w analizie ekonomicznej *Bolin 2013* [8] (patrz rozdział 12.3.1). Z uwagi na różnice w wynikach zdrowotnych dotyczących skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych porównywanych terapii w przygotowanej analizie klinicznej [44] zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza koszty-użyteczność, gdzie miarą efektu są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowo przedstawiono wyniki zdrowotne jako zyskane lata życia (LYG). Niedobór hormonu wzrostu jest schorzeniem o charakterze rzadkim (dotyczy ok. 2 przypadków na 10 000 [10]), silnie wpływającym na śmiertelność, zatem zgodnie z zaleceniami polskich wytycznych [4], w wykonanej analizie kosztów-użyteczności przyjęto długi, 20-letni horyzont czasowy. Model decyzyjny opracowany na potrzeby analizy ma charakter łańcucha Markowa, przy długości cyklu wynoszącej 1 rok. Zastosowano w nim metodę obliczeniową zwaną jednopoziomą symulacją *Monte Carlo*, czy też mikrosymulacją. Ocena skuteczności leczenia somatropiną obejmuje jej wpływ na śmiertelność i jakość życia chorych poprzez zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób ze strony układu sercowo-naczyniowego zgodnie z wiekiem oraz płcią chorych. W modelu uwzględniono możliwość przerwania leczenia somatropiną m.in. z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Aby oszacować śmiertelność wśród analizowanych chorych, zastosowano metodę polegającą na wykonaniu przekształcenia krzywej przeżycia dla populacji ogólnej z wykorzystaniem standaryzowanego współczynnika umieralności (SMR) wyrażającego względną zmianę ryzyka (hazardu) zgonu w populacji chorych z GHD w stosunku do populacji ogólnej. Wartości parametru SMR dla chorych nieleczonych rhGH przyjęto za opracowaniem *Pappachan 2015* [49], dla chorych leczonych rhGH na podstawie metaanalizy współczynników SMR z badań *Gaillard 2012* [17], *Van Bunderen 2011* [61], *Burman 2013* [12].

Wyrażona za pomocą indeksów użyteczności jakość życia pacjentów w modelu obejmowała dwa główne stany zdrowotne związane z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia: u chorych z ciężkim GHD nieleczonych rhGH, z podwyższonym ryzykiem powikłań układu sercowo-naczyniowego, w tym zgonu oraz u chorych z ciężkim GHD, którzy dzięki zastosowaniu somatropiny uzyskują obniżenie ryzyka powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz poprawę jakości życia. Efekt leczenia (poprawa jakości życia) obejmowała pierwszy rok stosowania somatropiny, tak jak to zostało przyjęte

w opublikowanej analizie ekonomicznej dla somatropiny stosowanej u dorosłych chorych z GHD [8], a w kolejnych latach (lata 2-20) zmiany wyniku użyteczności były indukowane przez zaawansowany wiek. Potwierdzeniem powyższego założenia są również wyniki przedstawione w publikacji *Kołtowska-Häggström 2006* [33], w której niezależnie od wartości wyjściowej kwestionariusza QoL-AGHDA, ogólna jakość życia uległa znacznej poprawie w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia rhGH. W przypadku chorych nieleczonych założono, że mają oni taką samą wartość wyjściową QoL-AGHDA, co populacja leczona, ale nie ma efektu leczenia w pierwszym roku. W modelu posłużono się zależnymi od wieku, płci, wartości wyjściowej QoL-AGHDA oraz redukcji QoL-AGHDA (dla chorych leczonych rhGH) indeksami użyteczności skalkulowanymi za pomocą algorytmu przedstawionego w analizie *Bolin 2013* [8]. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne oraz koszty pośrednie (koszty utraconej produktywności z powodu nieobecności w pracy (absenteizm)) związane z leczeniem pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu. W procesie leczenia pacjentów z GHD wyróżniono zasoby, których zużycie i wycena wiążą się bezpośrednio z wydatkami płatnika publicznego: somatropina oraz jej podanie w programie lekowym, kwalifikacja do programu, diagnostyka i monitorowanie leczenia w programie lekowym, leczenie CHD i udaru oraz monitorowanie chorych nieleczonych rhGH. Ustalenie kosztów jednostkowych dla zasobów zużywanych w procesie leczenia pacjentów dorosłych z GHD oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ oraz z internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. Dla wszystkich kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości oraz zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4] analizę probabilistyczną.





We wszystkich wariantach analizy wrażliwości stosowanie preparatu *Omnitrope*[®], w porównaniu z brakiem leczenia, jest strategią generującą dodatkową korzyść kliniczną w populacji osób z ciężkim GHD. Wiąże się to jednak z określonymi nakładami ze strony płatnika za świadczenia zdrowotne, w tym przypadku Narodowego Funduszu Zdrowia. Wyniki uzyskane w analizie wrażliwości pokazują, że parametry modelu mające największy wpływ na wynik analizy to przede wszystkim parametry związane z oszacowaniem przeżycia chorych z GHD, w zależności od leczenia rhGH oraz parametry bezpośrednio wpływające na zużycie leku *Omnitrope*[®], jak długość jego stosowania, czy przeciętne dawkowanie.

Uzyskane w analizie wyniki w postaci kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są niższe w stosunku do wyników prezentowanych w odnalezionych innych opracowaniach ekonomicznych oceniających lek *Omnitrope*[®] (*Bolin 2013* [8], *Bansback 2002* [5] – tylko model PU).

Tabela 51 Zestawienie wartości parametrów ICUR z odnalezionych opracowań

Horyzont czasowy	Kraj	Źródło	ICUR w walucie oryginalnej	ICUR w przeliczeniu na PLN/QALY
20-letni	Szwecja	<i>Bolin 2013</i> [8]	15 975 €/QALY (M), 20 241 €/QALY (K)	67 512 (M) 85 540 (K)
	Wielka Brytania	<i>Bansback 2002</i> [5] (przeгляд) PU model	18 327-38 005 £/QALY	88 785-184 115
	Polska	Niniejsza analiza (perspektywa płatnika)	-	█

* wg średniego kursu NBP z dnia 22 marca 2018 roku: 1 € = 4,2261 PLN; 1 £ = 4,8445 PLN

Metodologia zastosowana w niniejszej analizie jest zbliżona do metodyki wykorzystanej w analizie *Bolin 2013* [8], natomiast różni się od metodyki użytej przez autorów publikacji *Bansback 2002* [5] w odniesieniu do: (1)

włączenia śmiertelności; (2) włączenia efektów pośrednich poprzez absencję chorobową; i (3) metody kalkulacji QALY w zależności od efektów leczenia. Co więcej, w niniejszej analizie (analogicznie jak w *Bolin 2013*) wykorzystano model kohortowy typu Markowa wykorzystujący prawdopodobieństwa przejścia dla populacji z bazy KIMS, podczas gdy *Bansback i wsp.* w modelowaniu przypadków zachorowalności i śmiertelności wykorzystał równania *Framingham* [33], które łączą zdarzenia sercowo-naczyniowe z indywidualnymi cechami, na które z kolei wpływa GHT. Jednak należy podkreślić, iż równania *Framingham* nie zostały zatwierdzone dla GHD. Śmiertelność nie miała praktycznie żadnego wpływu na szacowane współczynniki efektywności kosztowej w *Bansback i wsp.*, co wskazuje na bardzo małe różnice w ryzyku śmiertelności pomiędzy leczonymi i nieleczonymi pacjentami. Wyłączenie zarówno śmiertelności, jak i absencji w pracy w niniejszym modelu zwiększyło ICUR do około [redacted], co jest wielkością zbliżoną do wyników otrzymanych przez autorów *Bansback 2002* (somatropina pozostaje jednak nadal terapią efektywną kosztowo (ICUR < progu opłacalności 134 514 PLN/QALY). Należy jednak zauważyć, jak wskazują dane literaturowe [17], że terapia GH ma znaczący wpływ na śmiertelność, co potwierdzają dane otrzymane w niniejszym modelu oraz w analizie *Bolin 2013* [8].

Zarówno w analizie *Bolin 2013*, *Bansback 2002* jak i w niniejszej analizie wykorzystano wyniki QoL specyficzne dla GHD (QoL-AGHDA) w celu obliczenia użyteczności stanów zdrowia potrzebnych do uzyskania QALY. Podczas, gdy w *Bansback 2002* osiągnięto to drogą pośrednią, korzystając z trzech różnych kwestionariuszy QoL (QoLAGHDA, *Nottingham Health Profile* i SF-36), w analizie *Bolin 2013* oraz w niniejszej analizie wykorzystano opublikowane informacje dotyczące związku między QoL-AGHDA i EQ-5D w celu obliczenia użyteczności bezpośrednio [35].

Zastosowane w obliczeniach dawki somatropiny różniły się w zależności od wieku oraz wskaźnika QoL-AGHDA (analogicznie jak w analizie *Bolin 2013* [8]), podczas gdy w publikacji *Bansback 2002* uwzględniono jedynie różnice między grupami wiekowymi.

W niniejszej analizie koszt za mg somatropiny jest znacznie niższy niż przyjęty w analizie *Bolin 2013* (w *Bansback 2002* nie znaleziono informacji dotyczącej kosztu za mg somatropiny), co może wyjaśniać różnicę w efektywności kosztowej między analizami (niższy ICUR).

15. Wnioski

W przypadku pacjentów dorosłych z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, lek *Omnitrope*[®] stanowi jedyną opcję terapeutyczną, dającą szansę na ograniczenie lub zniwelowanie objawów klinicznych związanych z omawianym zaburzeniem. Celem terapii zastępczej rhGH w przypadku GHD u osób dorosłych jest poprawa struktury ciała, zachowanie masy kostnej, normalizacja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, utrzymanie prawidłowego stanu IGF-1 oraz optymalnego poziomu funkcjonowania fizycznego i psychologicznego [28]. Nie bez znaczenia jest także duży negatywny wpływ tej choroby na jakość życia chorych [13].

Obecnie terapia rhGH w analizowanym wskazaniu jest stosowana jedynie u niewielkiej części pacjentów, co jest związane z brakiem refundacji somatropiny u osób dorosłych. Decydują się na nią jedynie pojedynczy pacjenci, którzy są w stanie pokryć koszty leku ze środków własnych.

Należy jednak pamiętać, że niedobór hormonu wzrostu u dorosłych jest schorzeniem o charakterze rzadkim, występującym z częstością 2 przypadki na 10 000 osób, dodatkowo są wśród nich chorzy kwalifikujący się do leczenia somatropiną, którzy stanowią jedynie pewien odsetek, a zatem populacja docelowa obejmować będzie niewielu pacjentów. U pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu, którzy nie zostali poddani odpowiedniemu leczeniu, obserwuje się pogorszenie parametrów jakości życia. Uruchomienie programu lekowego leczenia tej grupy chorych somatropiną dzięki zwiększeniu jej dostępności pozwoli uzyskać znaczne korzyści kliniczne, przy stosunkowo niewygórowanych w związku z ograniczoną liczebnością tej populacji, łącznych wydatkach płatnika.

16. Załączniki

16.1. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 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 [51].

Parametr	Komentarz
Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 10):	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.3
<ul style="list-style-type: none"> ▪ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.3
Analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 1)	
1) analizę podstawową	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.2
2) analizę wrażliwości	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami 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;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 12
<ul style="list-style-type: none"> ▪ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 5. Ust. 12); 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 16.8
<ul style="list-style-type: none"> ▪ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 5. Ust. 12). 	<input checked="" type="checkbox"/> Diagram 1
Analiza podstawowa zawiera (§ 5. Ust. 2)	
1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku z wyszczególnieniem:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii; ▪ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii. 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1, 10.2 (Tabela 35- Tabela 38)

Parametr	Komentarz
2. Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź kosztu uzyskania dodatkowego roku życia), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią.	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 37, Tabela 38
3. Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ICUR/ICER)) jest równy wysokości progu opłacalności (111 381 PLN).	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 37, Tabela 38
4. Zestawienia tabelaryczne wartości na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 1- Tabela 34
5. Wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6 i 8 Rozdział 9.2
6. Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Plik <i>GHD_somatropina.trex</i>
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w pkt 2. (§ 5. Ust. 3)	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 3. (§ 5. Ust. 4)	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka oszacowania i kalkulacje o których mowa w pkt 1, 2 i 3 powinny być przedstawione w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 5): <ul style="list-style-type: none"> ▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS; ▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS). 	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 37, <input checked="" type="checkbox"/> Tabela 38
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 6): <ol style="list-style-type: none"> 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5. Ust. 7).	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.5

Parametr		Komentarz
Jeżeli wartości w analizie ekonomicznej obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. Ust. 8). Do przeglądów stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> ▪ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych; ▪ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu. 		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 12; <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 16.9, <input checked="" type="checkbox"/> Diagram 2
Analiza wrażliwości zawiera (§ 5. Ust. 9):		
7.	Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11.1.1, rozdział 11.2.1
8.	Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 7.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11.1.1, rozdział 11.2.1
9.	Oszacowania, o których mowa w pkt 1, 2 i 3, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 7, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11.1.2, rozdział 11.2.1
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–3, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. Ust. 11).		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.2
Analiza musi zawierać:		
1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 1)		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 19
2) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. Ust. 2)		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 19 i 2 [46], [40 dostępne na życzenie]

16.2. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

W tabeli poniżej przedstawiono wzrost opłat w latach 2006-2017.

Tabela 52 Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

Wskaźniki cen towarów i usług (GUS [19])												Σ
2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
101,0	102,5	104,2	103,5	102,6	104,3	103,7	100,9	100,0	99,1	99,4	102,0	25,61 %*

* skalkulowano według wzoru na skumulowaną inflację po n-latach: $Inflacja_n = ((1 + Inflacja_1/100) \times (1 + Inflacja_2/100) \times \dots \times (1 + Inflacja_n/100) - 1) \times 100\%$

16.3. Charakterystyka świadczeń

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych świadczeń, które posłużyły do kalkulacji kosztów monitorowania leczenia somatropiną w ramach programu lekowego [67].

Tabela 53 Charakterystyka wybranych świadczeń [67, 65]

Nazwa świadczenia	Szczegółowa charakterystyka
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)	Zgodnie z definicją świadczenia tj. świadczenie obejmujące ocenę stanu zdrowia świadczeniobiorcy lub ocenę przebiegu leczenia w oparciu o badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz posiadane lub przedstawione wyniki badań dodatkowych oraz uwzględniające w uzasadnionych medycznie przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> a) realizację procedur medycznych: diagnostycznych (w tym laboratoryjnych), terapeutycznych, rehabilitacyjnych, według aktualnej wersji klasyfikacji ICD-9, będących kontynuacją rozpoczętych wcześniej, lub b) pozyskiwanie w drodze skierowania niezbędnych, uzupełniających wyników badań dodatkowych, lub c) wydanie orzeczenia lub zaświadczenia, z prawa do uzyskania, którego świadczeniobiorca nie jest wykluczony na podstawie art. 16 ust. 1-4 ustawy o świadczeniach, lub d) wydanie karty diagnostyki i leczenia onkologicznego, zgodnie z art. 32a ustawy o świadczeniach.
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (5.30.00.0000013)	Konieczne wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W2, lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W3, lub konieczne wykazanie od 3 do 4 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W5, lub konieczne wykazanie do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W7, lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 oraz co najmniej jednej procedury z listy W8, lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 oraz co najmniej jednej procedury z listy W16, lub konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W2.
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)	Świadczenia wykonywane w trybie hospitalizacji - świadczenia gwarantowane udzielane świadczeniobiorcy całodobowo w trybie planowym albo nagłym, obejmujące świadczenia: diagnostyczne, terapeutyczne, pielęgnacyjne i rehabilitacyjne - od chwili przyjęcia świadczeniobiorcy do chwili jego wypisu albo zgonu.

16.4. Utracona produktywność na skutek GHD

Można wskazać kilka obszarów, na które obecność niedoboru hormonu wzrostu może wpływać negatywnie. W przypadku zdrowia psychicznego zmiana wizerunku ciała i negatywnego postrzegania go przez pacjenta może rodzić skutki emocjonalne, takie jak depresja. Chorzy mogą odczuwać problemy ze zdrowiem fizycznym objawiające się problemami ze snem, uczuciem zmęczenia, przyrostem masy ciała i tkanki tłuszczowej, przy jednoczesnej utracie masy mięśniowej i pogorszeniem parametrów kostnych. Odczuwana utrata energii, wydajności i motywacji może obniżać możliwości sprostania pracom domowym i chęci socjalizacji kontaktom społecznym (socjalizacji) oraz wpływać na pracę zarobkową.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4] koszty pośrednie, definiowane jako koszty zasobów utraconych w związku z chorobą i jej konsekwencjami; w raportach oceny technologii medycznych są to koszty utraconej produktywności osób chorych i ich opiekunów nieformalnych; w ramach kosztów pośrednich należy ująć koszty związane z pracą płatną.

Przeprowadzono, zatem systematyczne wyszukiwanie w celu identyfikacji danych dotyczących utraconej produktywności na skutek GHD oraz wpływu zastosowanej terapii na wzrost produktywności. Strategie wyszukiwania zamieszczono w załączniku 16.6. Poniżej natomiast zamieszczono kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących utraconej produktywności na skutek GHD.

Tabela 54 Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących utraconej produktywności na skutek GHD

Parametr	Kryteria	Komentarz
Kraj	Preferowane dane dla Polski	Jeśli nie zostaną zidentyfikowane kryteria selekcji zostaną rozszerzone o dane zagraniczne, preferowane kraje europejskie.
Populacja	Pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu (dorośli).	-
Interwencja	Preferowane wyniki badań z zastosowaniem <i>Omnitrope</i> [®] lub <i>Genotropin</i> [®] , jako terapii stosowanej.	Jeśli nie zostaną zidentyfikowane, włączone zostaną dane prezentowane dla substytucji GH (bez względu na nazwę handlową)
Punkty końcowe/sposób prezentacji wyników	Dane dotyczące absenteizmu oraz prezenteizmu, prezentowane w populacji leczonej oraz nieleczonej.	Dane dla populacji nieleczonej mogą pochodzić z: wyników dla badań obejmujących ocenę u pacjentów nieleczonych, leczonych placebo lub wyjściowe (<i>baseline</i>) wyniki badań pacjentów rozpoczynających terapię rhGH.
Metodologia badania	Bez ograniczeń	-

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 6 publikacji, w których zamieszczono dane dotyczące absenteizmu związanego z GHD oraz dane dotyczące redukcji dni nieobecności w pracy, dzięki zastosowanemu leczeniu z wykorzystaniem somatropiny.

Tabela 55 Charakterystyka zidentyfikowanych badań dotyczących utraconej produktywności na skutek GHD

Parametr	Metodologia/Kraj	Wyniki	
		Pacjenci nie leczeni [§]	Pacjenci leczeni
<i>Hakkaart-van Roijen</i> 1998 [24]	Badanie populacyjne na 139 pacjentach z GHD po operacji przysadki, nie przyjmujących GH (oceny produktywności dokonano na 36 pacjentach pracujących)./ Belgia.	Absenteizm: roczna średnia liczba dni absencji w pracy: 19,8 [*] . Prezenteizm: u 97% respondentów nie odnotowano wpływu na efektywność pracy.	bd
<i>Verheist</i> 1997 [62]	6 miesięczne badanie RCT z kontynuacją w fazie <i>open</i> przez 18 miesięcy na 148 pacjentach z GHD. / Belgia.	Absenteizm: pacjenci leczeni placebo: brak wpływu na liczbę dni absencji w pracy: 10,1 (5,6) dnia wyjściowo, po 6 msc: 11,6 (5,57) dnia, p=0,039 [*] .	Absenteizm: liczba dni absencji: ▪ na wejściu: 12,17 (3,9) dnia; ▪ po 6 msc: 7,15 (3,5), p<0,009; ▪ po 12 msc: 2,93 (1,55), p<0,01;

Parametr	Metodologia/Kraj	Wyniki	
		Pacjenci nie leczeni [§]	Pacjenci leczeni
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ po 18 msc: 0,39 (0,17), p<0,01; ▪ po 24 msc; 3,3 (2,51), p=0,0,026.
Sanmarti 1999 [53]	Badanie obserwacyjne na 926 (356 było obserwowanych przez rok) pacjentach z GHD oraz niedoborem co najmniej jednego dodatkowego hormonu. / Hiszpania.	-	Absenteizm: roczna mediana liczby dni nieobecności w pracy: 21.
Rejestr KIMS			
Saller 2006 [52]	Analiza na podstawie rejestru KIMS z 2 letnim follow up. / Szwecja, Holandia, Niemcy.	Absenteizm: roczna średnia liczba dni absencji w pracy: 30,6; 22,2; 29,7** (średnia 27,5).	Absenteizm: redukcja liczby dni absencji w pracy o 63%, p=0,0004.
Hernberg-Stahl 2001 [27]	Analiza na podstawie rejestru KIMS z 12 miesięcznym follow up. / 30 pacjentów z: Szwecja, Holandia, Niemcy, Belgia, Grecja, Austria, Wielka Brytania, Argentyna, Luksemburg, Portugalia, Taiwan, Australia.	Absenteizm: średnia liczba dni absencji w pracy w trakcie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania: 9,5 (30,4).	Absenteizm*: średnia liczba dni absencji w pracy w trakcie 6 miesięcy: 3,8 (13,2), p<0,05.
Svennson 2004 [59]	Analiza na podstawie rejestru KIMS z 3 letnim follow up. / Szwecja.	Absenteizm: roczna średnia liczba dni absencji w pracy: 24 (95% CI: 11,9; 48,5).	Absenteizm: roczna średnia liczba dni absencji w pracy po roku: 4,6 (95% CI: 2,7-7,7). Roczna średnia liczba dni absencji w pracy po 2 latach: 6,3 (95% CI: 3,8; 9,4).

*wyniki dla badań obejmujących ocenę u pacjentów nieleczonych, leczonych placebo lub wyjściowe (baseline) wyniki badań pacjentów rozpoczynających terapię rhGH; *średnia liczba dni nieobecności w pracy w populacji generalnej wynosiła 8,9 dni, **odpowiednio dla Niemiec, Holandii, Szwecji, ^względem grupy leczonej, *wyniki po 12 miesiącach z wykorzystaniem terapii rhGH

Obciążenie chorobą przedstawiono w belgijskim badaniu *Hakkaart-van Roijen 1998* [24] obejmującym dorosłych z nieleczonym GHD (N=129) związanym z niedoczynnością przysadki po zabiegu przysadki mózgowej. Do oceny stanu zdrowia wykorzystano krótkoterminowe badanie stanu zdrowia (SF-36), a kwestionariusz dotyczący zdrowia i pracy wykorzystano do pomiaru strat produkcyjnych i wyników pracy. Analiza przeprowadzona przez *Hakkaart-van Roijen 1998* wskazała, że u pacjentów z niedoczynnością przysadki występuje obniżony stan zdrowia względem populacji ogółem (wyjątek 2 wymiarów skali SF-36 tj. ból i funkcjonowanie fizyczne). Z powodu problemów zdrowotnych aż 11% chorych nie mogło podjąć pracy zarobkowej (w populacji ogółem jest to 4,8%), a chorzy podejmujący pracę rocznie korzystali ze średnio 19,8 dni urlopu chorobowego, czyli dwukrotnie częściej niż populacja ogółem. Podsumowując, wymiar ekonomiczny obciążenia GHD w społeczeństwie został wyraźnie zaobserwowany.

W publikacji *Verheist 1997* [62] zamieszczono wyniki 24 miesięcznego badania (6 miesięczna faza RCT z grupą kontrolną z placebo, oraz 18

miesięczną fazą *open label*), którego celem była ocena skuteczności terapii rhGH u pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu. Jednym z punktów końcowych była ocena wpływu terapii na liczbę dni nieobecności w pracy. W trakcie leczenia rhGH odnotowano znamiennej redukcję liczby dni nieobecności pracy względem wartości wyjściowych w trakcie każdego z pomiarów (po 6, 12, 18 oraz 24 miesiącach). U pacjentów przyjmujących placebo w trakcie 6 miesięcy badania nie zaobserwowano redukcji liczby dni nieobecności pracy.

W hiszpańskim badaniu *Sanmarti 1999* [53] dokonano oceny produktywności (poprzez ocenę liczby dni nieobecności w pracy) u 320 pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu oraz niedoborem co najmniej jednego innego hormonu w *follow up* wynoszącym rok. Nie podano precyzyjnych danych dotyczących zastosowanej terapii, jedynie we wprowadzeniu do publikacji znajduje się informacja o celu badania, którym była ocena długookresowych konsekwencji niedoboru hormonu wzrostu oraz jego substytucji. Łączna liczba utraconych dni dla obserwowanej kohorty pacjentów wyniosła 6 598/rok, natomiast mediana/pacjenta 21 dni.

Wymierne korzyści w zakresie produktywności wykazano w publikacji opartej na rejestrze KIMS (*Saller 2006* [52]). Do analizy zostały włączone 3 kohorty pacjentów z Niemiec, Szwecji oraz Holandii, dające łącznie próbę 503 pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Autorzy wykazali, że zastosowanie terapii zastępczej rhGH może przyczynić się do redukcji dni absencji w pracy o 63% ($p=0,0004$) (w okresie 2 lat terapii rhGH; $p<0,05$). Na podstawie rejestru KIMS przygotowana została również publikacja prezentująca wyniki dotyczące absenteizmu w 12 krajach, również pozaeuropejskich (*Hernberg-Stahl 2001* [27]). Po 12 miesiącach trwania leczenia odnotowano znamiennej statystycznie redukcję nieobecności dni w pracy względem wartości wyjściowych ($p<0,05$). W publikacji *Svensson 2004* [59] przedstawiono natomiast wyniki dla szwedzkiej kohorty z rejestru KIMS, którą stanowiła próba 237 dorosłych pacjentów z GHD. Wyniki dla 84 pacjentów (praca na pełen etat, część etatu, studia) przedstawiono wyjściowo oraz dla 12 miesięcznych interwałów. Odnotowano znamiennej statystycznie ($p<0,001$) względem wartości wyjściowych redukcję liczby dni nieobecności w pracy po roku oraz 2 trwania terapii. Wyniki dla 3 roku zostały w opinii autorów zaburzone ze względu na długą nieobecność w pracy kilku pacjentów (złamanie kości stopy: 119 dni, ból w prawym ramieniu: 52 dni, hiperkalcemia: 303 dni, nawrót nowotworu: 236 dni), a zatem do dalszych kalkulacji wykorzystano dane dla 1 oraz 2 roku obserwacji.

16.5. Charakterystyka populacji w badaniach RCT oraz w badaniu *Kořowska-Haggstrom 2006* [33]

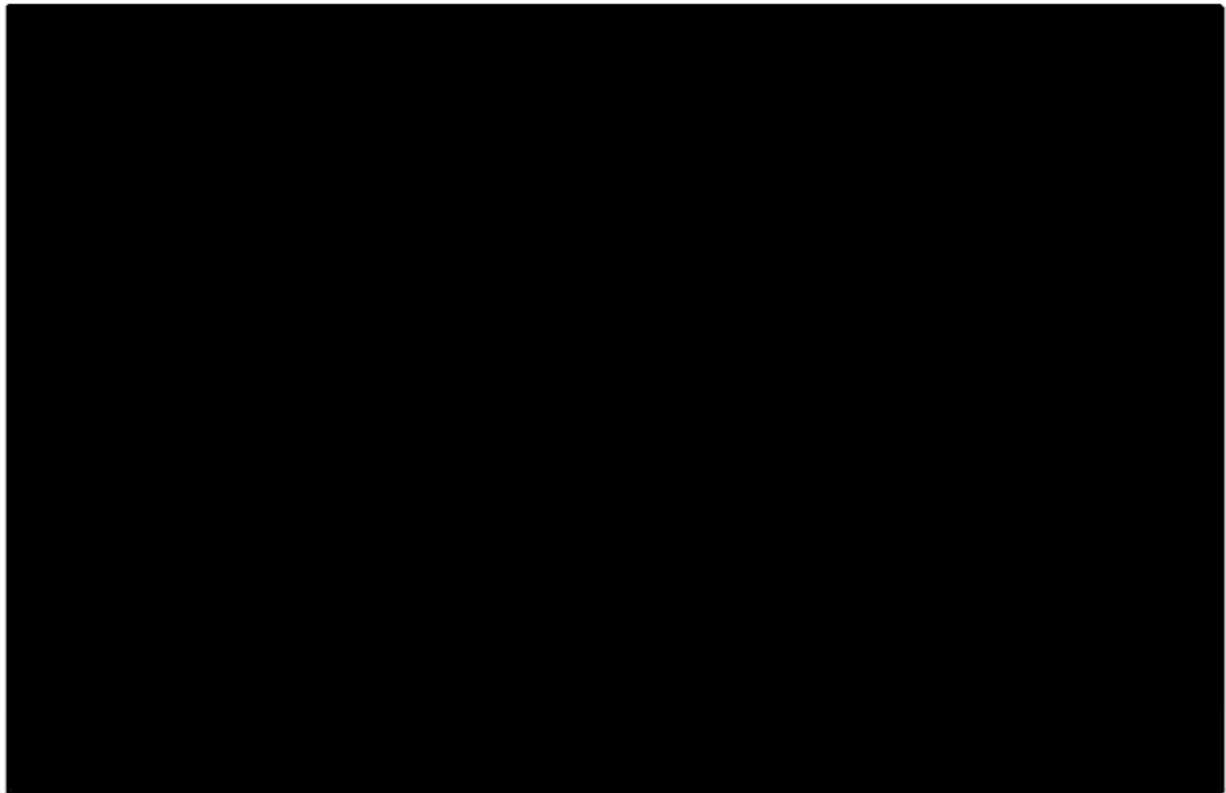
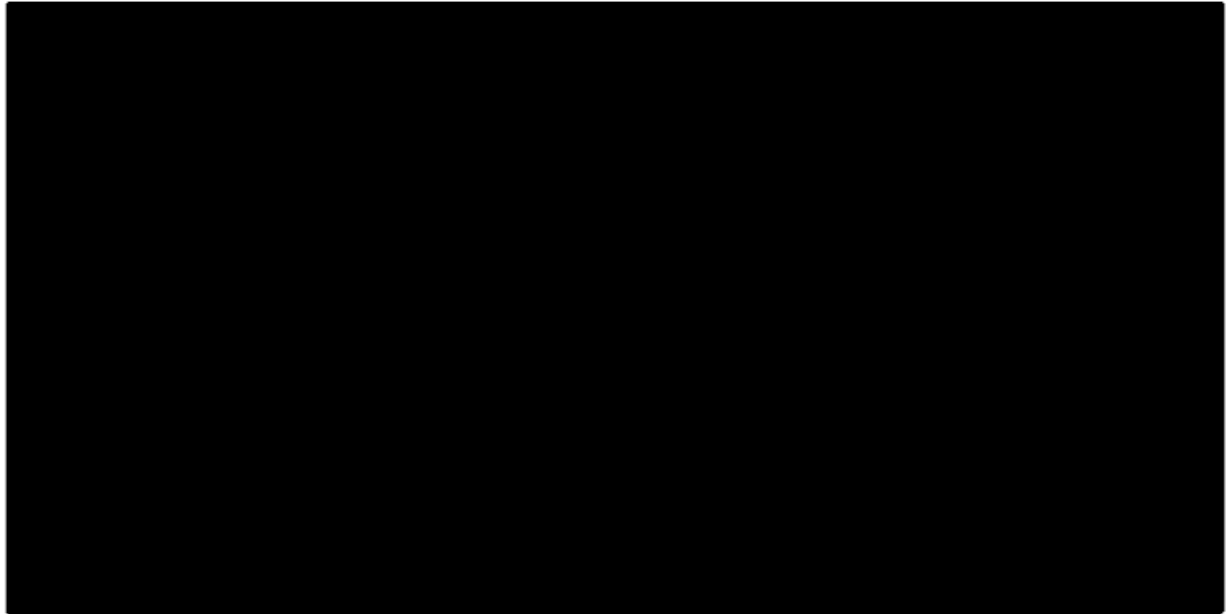
W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę populacji pod względem płci oraz wieku z badań RCT (*Bex 2002* [7] oraz *Sneppen 2002* [55]) oraz z badania *Kořowska-Haggstrom 2006* z długim okresem obserwacji [33] bazującego na rejestrze KIMS i uwzględniającego pacjentów z czterech krajów europejskich (Anglia i Walia, Holandia, Hiszpania, Szwecja).

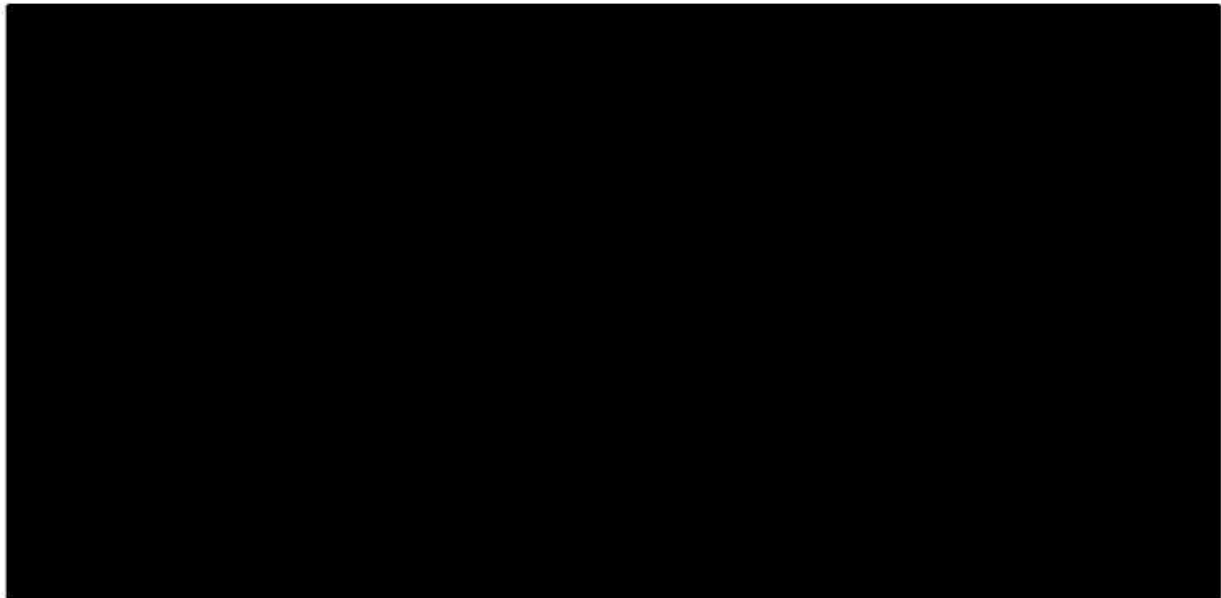
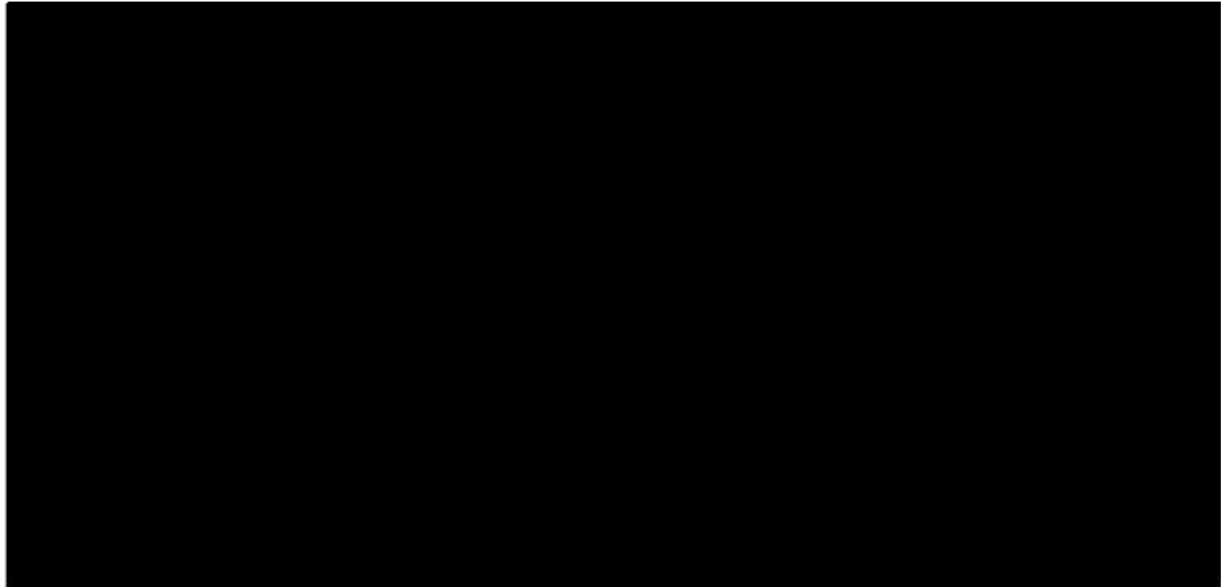
Tabela 56 Charakterystyka populacji w badaniach RCT *Bex 2002* [7] i *Sneppen 2002* [55] oraz w badaniu *Kořowska-Haggstrom 2006* [33]

Badanie	Liczba pacjentów (N)	Wiek	Liczba K - kobiet, M - mężczyźni (%)	Wiek - średnia ważona	Odsetek kobiet - średnia
Badania RCT					
<i>Bex 2002</i> [7]	100	50 lat (25-65)	M: 59 (59%) K: 41 (41%)	48 lat	45%
<i>Sneppen 2002</i> [55]	40	M: 43 lata (23-57) K: 41 lat (21-60)	M: 18 (45%) K: 22 (55%)		
Badanie <i>Kořowska-Haggstrom 2006</i> [33]					
<i>Kořowska-Haggstrom 2006</i> [33]	Anglia i Walia	758	48,5	M: 363 (48%) K: 393 (52%)	49 lat $= (758 \times 48,5 + 247 \times 48,2 + 197 \times 45 + 484 \times 51,4) / (758 + 247 + 197 + 484)$ 52% $= (393 + 124 + 122 + 237) / (758 + 247 + 197 + 484)$
	Holandia	247	48,2	M: 123 (50%) K: 124 (50%)	
	Hiszpania	197	45,0	M: 75 (38%) K: 122 (62%)	
	Szwecja	484	51,4	M: 247 (51%) K: 237 (49%)	

16.6. Analiza progowa z wykorzystaniem programu *TreeAge*®

Poniżej przedstawiono sposób, w jaki wykonano analizę progową dla leku *Omnitrope*® z wykorzystaniem programu *TreeAge*®.





W tabeli poniżej przedstawiono analizę progową dla ocenianych opakowań leku *Omnitrope*[®] oraz za 1 mg somatropiny.

Tabela 57 Analiza progowa

Parametr	Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] z perspektywy płatnika			Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] z perspektywy społecznej		
	5 mg/1,5 ml; 5 wkł.po 1,5 ml	10 mg/1,5 ml; 5 wkł.po 1,5 ml	za 1 mg	5 mg/1,5 ml; 5 wkł.po 1,5 ml	10 mg/1,5 ml; 5 wkł.po 1,5 ml	za 1 mg
Stan podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie SOM (0,29 mg/d)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie SOM (0,22 mg/d)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie SOM (0,39 mg/d)	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Parametr	Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] z perspektywy płatnika			Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 134 514 PLN [PLN] z perspektywy społecznej		
	5 mg/1,5 ml; 5 wkł.po 1,5 ml	10 mg/1,5 ml; 5 wkł.po 1,5 ml	za 1 mg	5 mg/1,5 ml; 5 wkł.po 1,5 ml	10 mg/1,5 ml; 5 wkł.po 1,5 ml	za 1 mg
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania w przypadku braku aktywnego leczenia (220,00 PLN)	■	■	■	■	■	■
Wartość wyjściowa QoL-AGHDA (7-11)	■	■	■	■	■	■
Wiek chorych (48 lat)	■	■	■	■	■	■
Rozkład płci (K: 45%; M: 55%)	■	■	■	■	■	■
Odsetek przerwania leczenia (somatropina): 4,39%	■	■	■	■	■	■
SMR (1,06; 1,46)	■	■	■	■	■	■
SMR (1,42; 3,34)	■	■	■	■	■	■
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Koltowska-Haggstrom 2008)	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy 2 lata	■	■	■	■	■	■
Horyzont dożywności (51 lat)	■	■	■	■	■	■

16.7. Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu

W celu identyfikacji kluczowych danych wejściowych modelu ekonomicznego (standaryzowany współczynnik umieralności, SMR; koszty leczenia CHD i udaru, koszty pośrednie) przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie *Medline* przez *PubMed*.

Na podstawie tytułów oraz abstraktów dokonano wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych, a następnie przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Przeprowadzono również przeszukiwanie biorąc pod uwagę cytowane źródła danych, które nie zostały odnalezione we wcześniejszych etapach wyszukiwania.

Tabela 58 Strategia wyszukiwania danych na temat SMR w GHD w bazie *Medline* przez *PubMed* (data wyszukiwania 06.03.2018 r.)*

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search GH insufficiency	613
#2	Search Somatotropin Deficiency	13 534
#3	Search Growth hormone insufficiency	1 903
#4	Search GH deficiency	7 092
#5	Search adult growth hormone deficiency	5 236
#6	Search GHD	2 366
#7	Search growth hormone deficiency	13 504
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	15 528
#9	Search adults	7 017 320
#10	Search adult	6 886 509
#11	Search "Young Adult"[Mesh]	640 092
#12	Search "Adult"[Mesh]	6 472 542
#13	Transition to Adult Care"[Mesh]	887
#14	#9 or #10 or #11 or #12 or #13	7 017 320
#15	Search "Costs and Cost Analysis"[Mesh]	212 565
#16	Search Cost Analysis	286 230
#17	Search economic analysis	240 103
#18	Search cost utility	14 131
#19	Search cost effectiveness	111 477
#20	Search smr	5 011
#21	Search mortality	1 084 682
#22	Search standardized mortality ratio	4 414
#23	Search survival	1 710 339
#24	Search "Incidence"[Mesh]	226 486
#25	Search incidence	2 535 368
#26	Search Prevalence	2 377 335
#27	Search "Prevalence"[Mesh]	247 799

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#28	Search prevalence	407
#29	Search "epidemiology" [Subheading]	1 920 130
#30	Search "Epidemiology"[Mesh]	24 588
#31	Search Epidemiology	2 135 392
#32	#15 or #16 or 17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31	4 093 049
#33	#8 And #14 and #32	1 326

*przygotowano jedną strategię wyszukiwania dla danych epidemiologicznych oraz kosztowych

Tabela 59 Strategia wyszukiwania kosztów leczenia CHD w Polsce w bazie PubMed (data 14.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search atherosclerotic vascular disease	134 837
#2	Search Atherosclerotic heart disease	156 869
#3	Search ischemic heart disease	466 058
#4	Search Coronary artery disease	151 485
#5	Search coronary heart disease	299 003
#6	Search "Coronary Disease"[Mesh]	203 607
#7	Search Coronary Disease	299 003
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	594 025
#9	Search polish	198 724
#10	Search poland	171 645
#11	#9 or #10	318 784
#12	Search burden	171 031
#13	Search economic	830 906
#14	Search costs	323 077
#15	Search cost	748 430
#16	#12 or #13 or #14 or #15	1 237 895
#17	# 8 and #11 and #16	232

Tabela 60 Strategia wyszukiwania kosztów leczenia udaru w Polsce w bazie PubMed (data 14.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search polish	198 724
#2	Search poland	171 645
#3	#1 or #2	318 784
#4	Search burden	171 031
#5	Search economic	830 906
#6	Search costs	323 077
#7	Search cost	748 430
#8	#14 or #5 or #6 or #7	1 237 895
#9	Search "Stroke"[Mesh]	111 842
#10	Search stroke	285 034
#11	Search strokes	290 163
#12	Search cvas	255
#13	Search cva	286 729
#14	Search cerebrovascular	128 850
#15	Search cerebral	1 932 976
#16	#14 or #15	1 977 967
#17	Search apoplexy	287 120
#18	Search accidents	191 324
#19	Search accident	218 109
#20	#17 or #18 or #19	500 056
#21	#16 and #20	145 666
#22	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #21	306 759
#23	#3 and #8 and 22	127

Tabela 61 Strategia wyszukiwania badań dotyczących utraconej produktywności na skutek GHD w bazie Medline przez PubMed (data wyszukiwania 06.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search GH insufficiency	613
#2	Search Somatotropin Deficiency	13 534
#3	Search Growth hormone insufficiency	1 903
#4	Search GH deficiency	7 092
#5	Search adult growth hormone deficiency	5 236
#6	Search GHD	2 366
#7	Search growth hormone deficiency	13 504
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	15 528
#9	Search "Absenteeism"[Mesh]	8 379
#10	Search absenteeism	10 978
#11	Search "Presenteeism"[Mesh]	124
#12	Search presenteeism	858
#13	Search productivity	418 212
#14	Search indirect cost	9 675
#15	Search indirect costs	7 904
#16	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	436 531
#17	#8 and #16	133

16.8. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 62 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie: PubMed, COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 09.04.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	PUBMED	COCHRANE
#1	"Human Growth Hormone"[Mesh/Emtree]	13 410	1 528
#2	human growth hormone	40 489	5 248
#3	recombinant somatotropin	6 456	45
#4	recombinant growth hormone	121 496	1 244
#5	somatotropin	122 082	128

Lp	Słowa kluczowe	PUBMED	COCHRANE
#6	pituitary growth hormone	121 496	975
#7	biosynthetic somatropin	23 379	8
#8	somatropin	40 563	82
#9	biosynthetic human growth hormone	23 362	85
#10	human somatotropin	77 696	78
#11	recombinant human growth hormone	40 489	1 164
#12	rhGH	1 692	450
#13	hGH	4 316	327
#14	h.g.h.	28	2
#15	r-hGH(m)	6	25
#16	r-hGH-M	40 489	0
#17	genotropin	40 504	78
#18	genotonorm	40 490	3
#19	omnitrope	40 498	12
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	44 628	5 767
#21	"growth hormone deficiency" [Mesh/Emtree]	4 071	632
#22	growth hormone deficiency	13 547	1 212
#23	adult growth hormone deficiency	5 247	795
#24	human growth hormone deficiency	6 170	969
#25	growth hormone failure	4 712	849
#26	growth hormone insufficiency	1 918	279
#27	GH insufficiency	614	93
#28	somatotropin deficiency	13 577	28
#29	somatotropin insufficiency	1 924	6
#30	hyposomatotropinism	4	0
#31	GHD	2 380	367
#32	GH deficiency	7 112	860

Lp	Słowa kluczowe	PUBMED	COCHRANE
#33	adult GHD	1 328	247
#34	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	18 871	2 073
#35	"Adult"[Mesh/Emtree]	6 499 778	1 993
#36	adult	6 915 518	484 911
#37	adults	7 047 083	57 381
#38	"Young Adult"[Mesh/Emtree]	648 542	310
#39	young adult	815 284	75 744
#40	"Transition to Adult Care"[Mesh]	890	16
#41	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	7 047 083	502 188
#42	#20 AND #34 AND #41	3 848	1 074
#43	#42 Filtry: English; Polish	3 692	-

Tabela 63 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data 02.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Human Growth Hormone	67
#2	Somatropin	21
#3	Omnitrope	3
#4	#1 OR #2 OR #3	79
#5	#4 in NHS EED, HTA	38

Tabela 64 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (data 02.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Human Growth Hormone	1
#2	Somatropin	3
#3	Omnitrope	0
#4	#1 OR #2 OR #3	3

Tabela 65 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie NIHR (data 02.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Somatropin	0

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#2	Omnitrope	0
#3	#1 OR #2	0

16.9. Strategie wyszukiwania użyteczności

Tabela 66 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (data 02.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	growth hormone deficiency	13 499
#2	GHD	2 365
#3	adult growth hormone deficiency	5 234
#4	GH deficiency	7 089
#5	Growth hormone insufficiency	1 901
#6	Somatotropin Deficiency	13 529
#7	GH insufficiency	612
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	15 521
#9	"Adult"[Mesh]	6 471 596
#10	adult	6 885 353
#11	adults	7 016 034
#12	"Young Adult"[Mesh]	639 826
#13	((("Adult"[Mesh]) OR adult) OR adults) OR "Young Adult"[Mesh]	7 016 034
#14	#8 AND #13	6 408
#15	(utility OR utilities OR QALY OR EQ-5D OR EQ5D OR "eq 5d" OR euroqol OR SF-36 OR "SF 36" OR SF-6D OR "SF 6D" OR "time trade off" OR tto OR "standard gamble" OR HUI-3)	202 143
#16	#14 AND #15	93

Tabela 67 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (data 02.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	growth hormone deficiency	30
#2	GHD	17
#3	#1 OR #2	33

Tabela 68 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (data 02.03.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników (utility weight)
#1	growth hormone deficiency	21 (4 publikacje)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników (<i>utility weight</i>)
#2	GHD	12 (2 publikacje)
#3	#1 OR #2	21 (4 publikacje)

17. Spis tabel

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
Tabela 2 Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy [60]	16
Tabela 3 Leki refundowane w Polsce w zaburzeniach wzrostu – lista B. Leki dostępne w ramach programu lekowego ..	17
Tabela 4 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [60]	18
Tabela 5 Wycena punktowa NFZ	26
Tabela 6 Ceny refundowanych produktów leczniczych <i>Omnitrope</i> [®]	27
Tabela 7 Koszt za 1 mg produktu <i>Omnitrope</i> [®]	27
Tabela 8 Koszt 1 mg produktu leczniczego <i>Omnitrope</i> [®] z perspektywy płatnika	28
Tabela 9 Kwalifikacja i weryfikacja leczenia hormonem wzrostu w ramach programu lekowego	29
Tabela 10 Koszty podania leku w ramach programu lekowego	29
Tabela 11 Wycena uwzględnionych w analizie świadczeń	30
Tabela 12 Częstość wykonywania poszczególnych świadczeń w ramach monitorowania leczenia niedoboru hormonu wzrostu somatropiną [67]	31
Tabela 13 Ryczałt roczny za diagnostykę w programie lekowym dla somatropiny	31
Tabela 14 Koszty w przypadku braku aktywnego leczenia (brak leczenia rhGH) w ciągu roku – analiza wrażliwości	32
Tabela 15 Leczenie choroby niedokrwiennej serca w Polsce – koszty roczne	33
Tabela 16 Parametry wykorzystane w kalkulacji kosztów utraconej produktywności z powodu GHD	34
Tabela 17 Parametry wykorzystane do kalkulacji liczby dni nieobecności w pracy z powodu GHD	35
Tabela 18 Kalkulacja średniej liczby dni nieobecności w pracy z powodu GHD	35
Tabela 19 Koszty utraconej produktywności (absenteizmu) z powodu GHD	35
Tabela 20 Średnie zużycie somatropiny na rok w zależności od grupy wiekowej, płci i wyjściowej wartości kwestionariusza QoI-AGHDA na podstawie danych z bazy KIMS [8]	36
Tabela 21 Charakterystyka wyjściowa populacji (płeć, wiek) – metaanaliza badań	45
Tabela 22 Wyjściowe wartości wskaźnika jakości życia chorych z GHD (<i>Bolin 2013</i> [8])	45
Tabela 23 Wyjściowe wartości wskaźnika jakości życia chorych z GHD (<i>Kołtowska-Haggstrom 2006</i> [33])	46
Tabela 24 Wyjściowe wartości wskaźnika jakości życia chorych z GHD (<i>Bex 2002</i> [7])	46
Tabela 25 Ryzyko zachorowalności na CHD i udar (leczeni i nieleczeni dorośli pacjenci z GHD)	47
Tabela 26 Liczba i odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie	48
Tabela 27 Prawdopodobieństwo przerwania leczenia w przeliczeniu na cykl modelu	49
Tabela 28 Roczne ryzyko zgonu w polskiej populacji w podziale na płeć i wiek – dane na 2016 r. [21]	50
Tabela 29 Kryteria włączenia (SMR w populacji pacjentów leczonych i nieleczonych)	51
Tabela 30 Publikacje zawierające użyteczności dla analizowanych stanów w modelu	55
Tabela 31 Oszacowany wynik QoI-AGHDA w zależności od wieku – wartość wyjściowa oraz efekt po pierwszym roku leczenia rhGH na podstawie <i>Bolin 2013</i> [8]	57
Tabela 32 Porównanie użyteczności populacji ogólnej w Szwecji oraz Polsce	58

Tabela 33 Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu	58
Tabela 34 Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa	59
Tabela 35 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych	63
Tabela 36 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów	63
Tabela 37 Wyniki analizy podstawowej – bez uwzględnienia RSS	65
Tabela 38 Wyniki analizy podstawowej – z uwzględnieniem RSS	66
Tabela 39 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów	69
Tabela 40 Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS – perspektywa płatnika	73
Tabela 41 Wyniki analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS – perspektywa społeczna	74
Tabela 42 Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS – perspektywa płatnika	77
Tabela 43 Wyniki analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS – perspektywa społeczna	78
Tabela 44 Parametry rozkładu log-normalnego dla SMR.....	83
Tabela 45 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja <i>Monte Carlo</i> – bez uwzględnienia RSS.....	83
Tabela 46 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oceniany efekt: QALY) – symulacja <i>Monte Carlo</i> – z uwzględnieniem RSS.....	86
Tabela 47 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy – analizy ekonomiczne	90
Tabela 48 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy – użyteczności.....	92
Tabela 49 Opublikowane analizy ekonomiczne dla leku <i>Omnitrope®</i> lub <i>Genotropin®</i> u pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.....	94
Tabela 50 Charakterystyka publikacji analizowanych po pełnych tekstach	98
Tabela 51 Zestawienie wartości parametrów ICUR z odnalezionych opracowań	106
Tabela 52 Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych.....	111
Tabela 53 Charakterystyka wybranych świadczeń [67, 65].....	112
Tabela 54 Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących utraconej produktywności na skutek GHD	113
Tabela 55 Charakterystyka zidentyfikowanych badań dotyczących utraconej produktywności na skutek GHD	113
Tabela 56 Charakterystyka populacji w badaniach RCT <i>Bex 2002</i> [7] i <i>Sneppen 2002</i> [55] oraz w badaniu <i>Koltowska-Haggstrom 2006</i> [33].....	116
Tabela 57 Analiza progowa.....	118
Tabela 58 Strategia wyszukiwania danych na temat SMR w GHD w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 06.03.2018 r.)*	120
Tabela 59 Strategia wyszukiwania kosztów leczenia CHD w Polsce w bazie <i>PubMed</i> (data 14.03.2018 r.)	121
Tabela 60 Strategia wyszukiwania kosztów leczenia udaru w Polsce w bazie <i>PubMed</i> (data 14.03.2018 r.).....	122
Tabela 61 Strategia wyszukiwania badań dotyczących utraconej produktywności na skutek GHD w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 06.03.2018 r.)	123
Tabela 62 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie: <i>PubMed</i> , <i>COCHRANE</i> (data ostatniego wyszukiwania 09.04.2018 r.).....	123
Tabela 63 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (data 02.03.2018 r.)	125
Tabela 64 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEA Registry</i> (data 02.03.2018 r.)	125
Tabela 65 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>NIHR</i> (data 02.03.2018 r.).....	125

Tabela 66 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>PubMed</i> (data 02.03.2018 r.)	126
Tabela 67 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (data 02.03.2018 r.)	126
Tabela 68 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (data 02.03.2018 r.)	126

18. Spis rysunków, diagramów i wykresów

Rysunek 1 Uproszczony schemat modelu farmakoekonomicznego	40
Rysunek 2 Schemat modelu z wyszczególnieniem dopuszczalnych przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu	41
Diagram 1 Diagram QUOROM opisujący etapy selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [41].....	93
Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący etapy selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [41]	97
Wykres 1 Metaanaliza współczynników SMR – przegląd <i>Pappachan 2015</i> [49].....	52
Wykres 2 Metaanaliza współczynników SMR – pacjenci leczeni GH (<i>Gaillard 2012</i> [17], <i>Van Bunderen 2011</i> [61], <i>Burman 2013</i> [12]).....	53
Wykres 3 Struktura kosztów w analizowanej populacji – bez uwzględnienia RSS	64
Wykres 4 Struktura kosztów w analizowanej populacji – z uwzględnieniem RSS	65
Wykres 5 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika oraz społecznej – bez uwzględnienia RSS	76
Wykres 6 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika – z uwzględnieniem RSS	81
Wykres 7 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy społecznej – z uwzględnieniem RSS.....	81
Wykres 8 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa płatnika	84
Wykres 9 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa społeczna.....	84
Wykres 10 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia GHD (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa płatnika	85
Wykres 11 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia GHD (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa społeczna	85
Wykres 12 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa płatnika	87
Wykres 13 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa społeczna.....	87
Wykres 14 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia GHD (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa płatnika	88
Wykres 15 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia GHD (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa społeczna	88

19. Referencje

1. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Ståhl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, Wüster C. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Jun;50(6):703-13.
2. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, Monson JP, Bengtsson BA, Góth MI, Wilton P, Koltowska-Häggström M: Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults – a KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol* 2006, 155:79–90.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Jardiance, empagliflozium, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabletek, EAN 5909991138509, we wskazaniu: leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych). Analiza ekonomiczna. Nr zlecenia 29/2017.: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4885-029-2017-zlc> (ostatni dostęp 27.02.2018 r.)
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
5. Bansback N, Brazier J, Chilcott J et al. Clinical and cost effectiveness of recombinant human growth hormone (somatropin) in adults. 10 April 2002. School of Health and Related Research (SchHARR).
6. Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry (ostatni dostęp 02.03.2017 r.): <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
7. Bex M1, Abs R, Maiter D, Beckers A, Lamberigts G, Bouillon R. The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2-year open randomized controlled multicenter trial. *J Bone Miner Res*. 2002 Jun;17(6):1081-94.
8. Bolin K, Sandin R, Koltowska-Häggström M et al. The cost-effectiveness of growth hormone replacement therapy (*Genotropin*®) in hypopituitary adults in Sweden. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2013, 11:24.
9. Brod M, Pohlman B, Højbjerg L et al. Impact of adult growth hormone deficiency on daily functioning and well-being. *BMC Res Notes*. 2014 Nov 18;7:813.
10. Bryant J, Loveman E, Chase D et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in adults in relation to impact on quality of life: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2002; Vol. 6: No. 19.
11. Burman P, Broman JE, Hetta J, Wiklund I, Erfurth EM, Hagg E, Karlsson FA: Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80:3585–3590.
12. Burman P1, Mattsson AF, Johannsson G, Höybye C, Holmer H, Dahlqvist P, Berinder K, Engström BE, Ekman B, Erfurth EM, Svensson J, Wahlberg J, Karlsson FA. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;98(4):1466-75. doi: 10.1210/jc.2012-4059. Epub 2013 Mar 1.
13. Busschbach JJ1, Wolffenbuttel BH, Annemans L, Meerding WJ, Koltowska-Häggström M. Deriving reference values and utilities for the QoL-AGHDA in adult GHD. *Eur J Health Econ*. 2011 Jun;12(3):243-52. doi: 10.1007/s10198-010-0241-7. Epub 2010 Apr 17.
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Omnitrope*® (somatropina).
15. Cook D, Yuen K. et. al. American Association of Clinical Endocrinologist Medical guidelines for clinical Practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients – 2009 update, *Endocrine Practice* Vol 15 (Suppl 2), September/October 2009.

16. EY. Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia. Warszawa 2013. [www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Raport_Metodyka_pomiaru_kosztow_posrednich_17.09/\\$FILE/Raport_Metodyka%20pomiaru%20kosztow%20posrednich_17.09.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Raport_Metodyka_pomiaru_kosztow_posrednich_17.09/$FILE/Raport_Metodyka%20pomiaru%20kosztow%20posrednich_17.09.pdf)
17. Gaillard RC1, Mattsson AF, Akerblad AC, Bengtsson BÅ, Cara J, Feldt-Rasmussen U, Koltowska-Häggström M, Monson JP, Saller B, Wilton P, Abs R. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. *Eur J Endocrinol.* 2012 Jun;166(6):1069-77. doi: 10.1530/EJE-11-1028. Epub 2012 Mar 28.
18. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Pracujący w gospodarce narodowej w 2016 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/pracujacy-w-gospodarce-narodowej-w-2016-roku,7,13.html> (ostatni dostęp: 27.02.2018 r.).
19. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2014/>.
20. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Skorygowany szacunek produktu krajowego brutto za 2016 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rachunki-narodowe/roczne-rachunki-narodowe/skorygowany-szacunek-produktu-krajowego-brutto-za-2016-rok,9,3.html> (ostatni dostęp: 27.02.2018 r.).
21. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Tablice trwania życia 2016 rok: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
22. Golicki D., Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci*, DOI: 10.5114/aoms.2015.52126.
23. Gryczyńska M. Dlaczego powinniśmy prowadzić leczeni substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych? *Endokrynologia Pediatria*, vol 3/2004 nr 2(7). http://www.endokrynologiapediatria.pl/contents/files/a_170.pdf
24. Hakkaart-van Roijen L1, Beckers A, Stevenaert A, Rutten FF. The burden of illness of hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Pharmacoeconomics.* 1998 Oct;14(4):395-403.
25. Hartman ML1, Xu R, Crowe BJ, Robison LL, Erfurth EM, Kleinberg DL, Zimmermann AG, Woodmansee WW, Cutler GB Jr, Chipman JJ, Melmed S; International HypoCCS Advisory Board. "J Clin Endocrinol Metab. 2013 Mar;98(3):980-8. doi: 10.1210/jc.2012-2684. Epub 2013 Jan 23. Prospective safety surveillance of GH-deficient adults: comparison of GH-treated vs untreated patients.
26. Havik K, Mc Morrow K, Orlandi F, et al. The production function methodology for calculating potential growth rates and output gaps. *Economic Papers* 535, November 2014, http://ec.europa.eu/economy_finance/publications/economic_paper/2014/pdf/ecp535_en.pdf (ostatni dostęp: 27.02.2018 r.).
27. Hernberg-Ståhl E1, Luger A, Abs R, Bengtsson BA, Feldt-Rasmussen U, Wilton P, Westberg B, Monson JP; KIMS International Board; KIMS Study Group. Pharmacia International Metabolic Database. Healthcare consumption decreases in parallel with improvements in quality of life during GH replacement in hypopituitary adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86(11):5277-81.
28. Ho K. on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participant, Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in Association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society Australia, *European Journal of Endocrinology* (2007) 157; 695-700.
29. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2018 (stan na 27.02.2018 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
30. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Komunikaty DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2017): <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html>
31. Jaworski R, Jankowska EA, Ponikowski P, i in. Costs of management of patients with coronary artery disease in Poland: the multicenter RECENT study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2012;am; 122(12):599-607.
32. Karbownik-Lewińska M, Lewiński2 A., McKenna4 S., i inni. The Polish version of the Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA) – four-stage translation and validation. *Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology* Tom/Volume 59; Numer/Number 5/2008.

33. Kołtowska-Häggström M, Mattsson AF, Monson JP, Kind P, Badia X, Casanueva FF, Busschbach J, Koppeschaar HP, Johannsson G. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? *Eur J Endocrinol*. 2006 Jul;155(1):109-19.
34. Kołtowska-Häggström M1, Hennessy S, Mattsson AF, Monson JP, Kind P. Quality of life assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL-AGHDA): comparison of normative reference data for the general population of England and Wales with results for adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *Horm Res*. 2005;64(1):46-54. Epub 2005 Aug 11.
35. Kołtowska-Häggström M1, Jonsson B, Isacson D, Bingefors K. Using EQ-5D to derive general population-based utilities for the quality of life assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL-AGHDA). *Value Health*. 2007 Jan-Feb;10(1):73-81.
36. Kołtowska-Häggström M1, Kind P, Monson JP, Jonsson B. Growth hormone (GH) replacement in hypopituitary adults with GH deficiency evaluated by a utility-weighted quality of life index: a precursor to cost-utility analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jan;68(1):122-9. Epub 2007 Sep 4.
37. Kołtowska-Häggström M1, Mattsson AF, Shalet SM. Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmacoeconomic evaluations. *Eur J Endocrinol*. 2009 Nov;161 Suppl 1:S51-64. doi: 10.1530/EJE-09-0266. Epub 2009 Aug 14.
38. Kołtowska-Häggström M1. Quality of life and growth hormone deficiency in adult patients in clinical evaluation and health economic assessment. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2009;15(3):203-9.
39. Marek B., Kajdaniuk D., Borgiel-Marek H., Kos-Kudła B., Ostrowska Z., Świętochowska E., Buntner B., Siemińska L., Rzytki P., Łangowska-Adamczyk H. Niedobór hormonu wzrostu u dorosłych. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 3/2000, s. 29-34.
40. Materiały udostępnione przez Firmę Zlecającą (*data of file*).
41. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PloS Med* 6(6). http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIOFIAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&ei=myS0UqH3GdCVhQeAm4CwBA&usq=AFQjCNEQ-pXB7KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJSid_IStwVA&bvm=bv.58187178.d.ZG4
42. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S et al. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *J Clin Endocrinol Metab*, Juna 2011, 96(6): 1587-1609.
43. NICE guidelines. Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. Technology appraisal guidance Published: 27 August 2003 nice.org.uk/guidance/ta64
44. NUEVO HTA. Analiza efektywności klinicznej: *Omnitrope®* (somatropina) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
45. NUEVO HTA. Analiza problemu decyzyjnego: *Omnitrope®* (somatropina) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
46. NUEVO HTA. Opinia eksperta medycznego wykorzystana w analizie uzyskana drogą konsultacji bezpośrednich i mailowych: Kraków 2018 r.
47. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 10 maja 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz.U. 2016 poz. 710.
48. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.
49. Pappachan JM1, Raskauskienė D, Kutty VR, Clayton RN. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1405-11. doi: 10.1210/jc.2014-3787. Epub 2015 Feb 6.

50. Projekt programu lekowego: „Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Ludzi Dorosłych oraz u Młodzieży po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie (ICD-10 E23.0)” (Sandoz).
51. 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 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
52. Saller B1, Mattsson AF, Kann PH, Koppeschaar HP, Svensson J, Pompen M, Koltowska-Häggström M; German KIMS investigators; Dutch KIMS investigators; Swedish KIMS investigators. Healthcare utilization, quality of life and patient-reported outcomes during two years of GH replacement therapy in GH-deficient adults—comparison between Sweden, The Netherlands and Germany. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jun;154(6):843-50.
53. Sanmartí A1, Lucas A, Hawkins F, Webb SM, Ulied A. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (ODA study). Socio-economic impact and health status. Collaborative ODA (Observational GH Deficiency in Adults) Group. *Eur J Endocrinol.* 1999 Nov;141(5):481-9.
54. Sathivageeswaran M1, Burman P, Lawrence D, Harris AG, Falleti MG, Maruff P, Wass J. Effects of GH on cognitive function in elderly patients with adult-onset GH deficiency: a placebo-controlled 12-month study. *Eur J Endocrinol.* 2007 Apr;156(4):439-47.
55. Sneppen SB1, Hoeck HC, Kollerup G, Sørensen OH, Laurberg P, Feldt-Rasmussen U. Bone mineral content and bone metabolism during physiological GH treatment in GH-deficient adults—an 18-month randomised, placebo-controlled, double blinded trial. *Eur J Endocrinol.* 2002 Feb;146(2):187-95.
56. Stockholm K1, Berglund A, Juul S, Gravholt CH, Christiansen JS. Socioeconomic factors do not but GH treatment does affect mortality in adult-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):4141-8. doi: 10.1210/jc.2014-1814. Epub 2014 Aug 26.
57. Stockholm K1, Gravholt CH, Laursen T, Laurberg P, Andersen M, Kristensen LØ, Feldt-Rasmussen U, Christiansen JS, Frydenberg M, Green A. Mortality and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2007 Jul;157(1):9-18
58. Stockholm K1, Juul S, Christiansen JS, Gravholt CH. Mortality and socioeconomic status in adults with childhood onset GH deficiency (GHD) is highly dependent on the primary cause of GHD *Eur J Endocrinol.* 2012 Nov;167(5):66370. doi: 10.1530/EJE-11-1084. Epub 2012 Aug 23.
59. Svensson J1, Mattsson A, Rosén T, Wirén L, Johannsson G, Bengtsson BA, Koltowska Häggström M; Swedish KIMS National Board. Three-years of growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient adults: effects on quality of life, patient-reported outcomes and healthcare consumption. *Growth Horm IGF Res.* 2004 Jun;14(3):207-15.
60. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
61. van Bunderen CC1, van Nieuwpoort IC, Arwert LI, Heymans MW, Franken AA, Koppeschaar HP, van der Lely AJ, Drent ML. Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3151-9. doi: 10.1210/jc.2011-1215. Epub 2011 Aug 17.
62. Verhelst J1, Abs R, Vandeweghe M, Mockel J, Legros JJ, Copinschi G, Mahler C, Velkeniers B, Vanhaelst L, Van Aelst A, De Rijdt D, Stevenaert A, Beckers A. Two years of replacement therapy in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997 Oct;47(4):485-94.
63. Wymiar czasu pracy 2016 r., http://www.kalendarzswiat.pl/wymiar_czasu_pracy/2016 (ostatni dostęp: 27.02.2018 r.).
64. Załącznik nr (1)1k do zarządzenia Nr 3/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 stycznia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) – Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe).
65. Zarządzenie Nr 125/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

-
66. Zarządzenie Nr 3/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 stycznia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
 67. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami.
 68. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami.
 69. Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).