

Analiza wpływu na budżet

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

Budget impact analysis

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.	Populacja docelowa	9
6.2.	Perspektywa	11
6.3.	Horyzont czasowy	11
6.4.	Porównywane scenariusze	12
6.5.	Źródła danych	14
6.6.	Założenia dotyczące refundacji leku <i>Omnitrope</i> ®	15
6.7.	Dyskontowanie	17
6.8.	Współczynnik <i>compliance</i>	18
6.9.	Kalkulator	18
7.	PARAMETRY UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE	19
7.1.	Dane epidemiologiczne	19
7.2.	Liczebność populacji docelowej	23
7.3.	Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji	27
7.4.	Udziały w rynku w porównywanych scenariuszach	29
7.5.	Koszty i zużyte zasoby	33
7.5.1.	Koszty somatropiny (produkt leczniczy <i>Omnitrope</i> ®)	35
7.5.2.	Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego dla GHD u dorosłych	36
7.5.3.	Koszty w przypadku braku aktywnego leczenia	40
7.5.4.	Koszty choroby niedokrwiennej serca (CHD)	40
7.5.5.	Koszty udaru	41
7.5.6.	Zużycie zasobów	42
7.6.	Zestawienie kosztów i zużytych zasobów w porównywanych scenariuszach	43
7.7.	Proponowany instrument podziału ryzyka	44
8.	WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA PUBLICZNEGO	45
8.1.	Liczba pacjentów w porównywanych scenariuszach	45
8.2.	Wydatki całkowite i inkrementalne	46
8.2.1.	Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS	47
8.2.2.	Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS	49
8.3.	Analiza scenariuszy skrajnych	51
8.3.1.	Założenia	51
8.3.2.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS	52
8.3.3.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS	55
8.4.	Analiza wrażliwości	58
8.4.1.	Założenia	58
8.4.2.	Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS	62
8.4.3.	Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS	65
8.5.	Analiza racjonalizacyjna	68
9.	WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	69
10.	ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	70

11. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	72
12. WNIOSKI KOŃCOWE	74
13. ZAŁĄCZNIKI	75
13.1. Ocena zgodności analizy wpływu na budżet z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach	75
13.2. Strategie wyszukiwania kluczowych danych	77
13.3. Charakterystyka świadczeń	80
13.4. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych	80
13.5. Przepływ pacjentów w scenariuszu minimalnym i maksymalnym	81
14. SPIS TABEL	84
15. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW	86
16. REFERENCJE	87

2. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania - NUEVO HTA s.c.	
██████████	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
██████████	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
██████████	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
██████████	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
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
BIA	<i>Budget Impact Analysis</i>	Analiza wpływu na budżet
CHD	<i>Coronary heart disease</i>	Choroba niedokrwienna serca, choroba wieńcowa
ChPL	-	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CO-GHD	<i>Childhood onset growth hormone deficiency</i>	Początek choroby w dzieciństwie
EAN	-	13 cyfrowy identyfikator towaru
GH	<i>Growth hormone</i>	Hormon wzrostu
GHD	<i>Growth hormone deficiency</i>	Niedobór hormonu wzrostu
IGHD	-	Izolowany niedobór hormonu wzrostu
MZ	-	Minister Zdrowia
NFZ	-	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	-	Program lekowy
rhGH	<i>Recombinant human growth hormone</i>	Ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (somatropina)
WLR	-	Wykaz leków refundowanych

4. Streszczenie

Cel analizy	Oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wynikających z wprowadzenia refundacji somatropiny (<i>Omnitrope</i>®, roztwór do wstrzykiwań) stosowanej w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w horyzoncie trzech pierwszych lat (2019-2021) od wprowadzenia leku <i>Omnitrope</i>® na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (WLR)”, w ramach programu lekowego (PL). 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.
Źródła danych	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. Zdrow. 2018.32) [29]. 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 [32]. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [37]. Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami [39-40]. W analizie opierano się na opinii przygotowanej przez ekspertów medycznych z dziedziny endokrynologii z dwóch ośrodków zajmujących się leczeniem GHD: Łódź [24] i Kraków [25]. Udziały w rynku dla somatropiny w scenariuszu nowym założono na poziomie 100% ze względu na fakt, że jest to terapia nowej szansy dla rozważanej populacji docelowej z tym, że pacjenci będą wchodzić do programu lekowego stopniowo (w odstępach dwumiesięcznych). Populację docelową skalkulowano w oparciu o odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i chorobowości na ciężki niedobór hormonu wzrostu u dorosłych oraz opinie ekspertów medycznych [24, 25].
Metodyka	Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz, dodatkowo w ramach analizy wrażliwości - z perspektywy społecznej. Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje osoby dorosłe z ciężkim (znacznym) niedoborem hormonu wzrostu (definiowanym jako wyrzut GH<3 ng/mL w jednym lub dwóch testach stymulacyjnych). Pacjenci z populacji docelowej spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [30]. Porównywano dwa scenariusze sytuacyjne: ❖ Scenariusz „istniejący” (lata 2019-2021) obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy <i>Omnitrope</i>®, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.) oraz 5 mg/1,5 ml (15 j.m.) nie jest finansowany ze środków publicznych (tj. brak refundacji leku w ramach programu lekowego (wykaz B) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu. ❖ Scenariusz „nowy” (lata 2019-2021), w którym lek <i>Omnitrope</i>® uzyskuje refundację w ramach proponowanego programu lekowego (PL) od 1 stycznia 2019 r. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.

Wyniki	Bez uwzględnienia RSS
	Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika na leczenie populacji docelowej z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu bez uwzględnienia RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie 0 PLN*, 15,74 tys. PLN oraz 27,01 tys. PLN w kolejnych latach horyzontu (2019-2021). W przypadku wprowadzenia refundacji somatropiny (leku <i>Omnitrope®</i>) w ramach programu lekowego leczenia GHD od stycznia 2019 r. bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji somatropiny będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.
	Z uwzględnieniem RSS
	Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika na leczenie populacji docelowej z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu z uwzględnieniem RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie 0 PLN*, 15,74 tys. PLN oraz 27,01 tys. PLN w kolejnych latach horyzontu (2019-2021). W przypadku wprowadzenia refundacji somatropiny (leku <i>Omnitrope®</i>) w ramach programu lekowego leczenia GHD od stycznia 2019 r. z uwzględnieniem RSS wydatki płatnika publicznego Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji somatropiny będą zauważalne w rzeczywistej praktyce. W analizie uwzględniono także scenariusz minimalny i maksymalny, aby określić wiarygodny zakres zmian obciążeń budżetu płatnika. W przypadku przyjęcia perspektywy społecznej w wariantcie z uwzględnieniem RSS otrzymujemy oszczędności w zakładanym horyzoncie czasowym

Wnioski	Podjęcie decyzji o finansowaniu leku <i>Omnitrope®</i> (5 i 10 mg/1,5 ml, roztwór do wstrzykiwań) zawierającego somatropinę pozwoliłoby na uzyskanie dostępu do skutecznej opcji terapeutycznej dla dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu. Ułatwienie dostępu do tej technologii medycznej poprzez uruchomienie programu lekowego wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika, które będą zauważalne.
	Przewidywane roczne, inkrementalne wydatki płatnika publicznego, związane z leczeniem dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, którzy w przypadku refundowania somatropiny znaleźliby się w danym roku w programie lekowym, w ciągu najbliższych trzech lat wyniosą Należy jednak pamiętać, że niedobór hormonu wzrostu u dorosłych jest schorzeniem o charakterze rzadkim, występującym z częstością 2 przypadki na 10 000 osób. Dodatkowo, chorzy kwalifikujący się do leczenia somatropiną stanowią jedynie pewien odsetek przypadków, zatem populacja docelowa obejmować będzie niewielu pacjentów. U pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu, którzy nie zostali poddani odpowiedniemu leczeniu rhGH, obserwuje się pogorszenie parametrów jakości życia. Uruchomienie programu lekowego leczenia somatropiną tej grupy chorych, dzięki zwiększeniu jej dostępności, pozwoli uzyskać znaczne korzyści kliniczne, przy stosunkowo niewygórowanych w związku z ograniczoną liczebnością tej populacji, łącznych wydatkach płatnika.

“W scenariuszu „istniejącym” w pierwszym roku horyzontu czasowego płatnik nie ponosi wydatków, ponieważ w grupie pacjentów nieleczonych hormonem wzrostu przyjęto, że koszty nie są naliczane. W kolejnych latach będą naliczane koszty związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych (CHD, udar).

5. Cel opracowania

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wynikających z wprowadzenia refundacji somatropiny (*Omnitrope*®, 5 i 10 mg/1,5 ml; roztwór do wstrzykiwań) stosowanej w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*, GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w horyzoncie trzech pierwszych lat (2019-2021) od wprowadzenia leku *Omnitrope*® na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (WLR)”, w ramach programu lekowego (PL).

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 wspomagania 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.

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.

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

6. Metodyka

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych obejmuje analizę wpływu na budżet płatnika publicznego (ang. *Budget Impact Analysis*, BIA) oraz ocenę konsekwencji organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia, a także możliwych implikacji etycznych i społecznych.

BIA powstała w oparciu o obowiązujące wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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 [32] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 13.1).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono metodykę i ogólne założenia analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

6.1. Populacja docelowa

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) somatropina jest wskazana w terapii zastępczej u dorosłych ze znacznym (ciężkim) niedoborem hormonu wzrostu.

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje dorosłych oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie z GHD, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [30]. Zgodnie z opisem przewiduje się włączanie do programu lekowego pacjentów z ciężką postacią GHD. Potwierdzenie ciężkiego niedoboru GH na podstawie:

- a) u osób dorosłych nieleczonych w dzieciństwie z powodu GHD (AO-GHD) - obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/mL) w 2 różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanej GHD lub w 1 teście stymulacyjnym w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu, co najmniej niedoboru kortyzolu i L-tyroksyny);
- b) u młodzieży i osób dorosłych leczonych wcześniej z powodu GHD (CO-GHD) - obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/mL) w 2 różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanej GHD lub w 1 teście stymulacyjnym

w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu co najmniej niedoboru kortyzolu i L-tyroksyny);

- c) w przypadku występowania wielohormonalnej niedoczynności przysadki w zakresie wszystkich osi (z wyjątkiem prolaktyny) i potwierdzeniem przyczyny organicznej lub genetycznej tego stanu, możliwe jest odstępnie od wykonania testów stymulacyjnych i przyznanie leczenia rhGH na podstawie obniżonego stężenia IGF-1.

Wskazanie rejestracyjne leku *Omnitrope*[®] [11] dla populacji osób dorosłych jest tożsame z PL.

Niedobór hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*, GHD), czyli somatotropinowa niedoczynność przysadki, u osób dorosłych może być spowodowana niedoborem hormonu wzrostu (ang. *growth hormone*, GH), 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. [17] Pacjenci z CO-GHD i AO-GHD wymagają podobnych rodzajów zasobów związanych z leczeniem (tj. podobnej dawki GH i monitorowania). Główna różnica między 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 [9].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [32], oszacowano roczną liczebność populacji:

- ❖ docelowej wskazanej we wniosku;
- ❖ obejmującej wszystkich chorych, w których wnioskowana technologia (lek *Omnitrope*[®]) może być zastosowana;
- ❖ w której wnioskowana technologia (lek *Omnitrope*[®]) jest obecnie stosowana;
- ❖ w której wnioskowana technologia (lek *Omnitrope*[®]) będzie stosowana w wyniku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku.

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 6.

6.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Ponieważ pacjent (lub opiekun świadczeniobiorcy) objęty leczeniem w ramach programu lekowego nie ponosi odpłatności za prowadzoną terapię w ramach programu, w niniejszej analizie perspektywa pacjenta nie została uwzględniona.

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, zatem podejściem właściwym i zgodnym z wytycznymi AOTMiT [4]. Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [32].

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).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przedstawiono analizę wpływu na budżet z perspektywy społecznej uwzględniającej koszty pośrednie niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych (tj. koszty utraconej produktywności z powodu nieobecności w pracy) oraz koszty bezpośrednie medyczne.

6.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono dla lat 2019-2021, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2019 roku. Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego związane jest z proponowanym terminem rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego *Omnitrope*[®] 5 i 10 mg/1,5 ml (roztwór do wstrzykiwań) oraz jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 ustawy refundacyjnej (dotyczący wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat [37]). Przyjęty w analizie 3-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [4], które ustalają tę wartość na minimum 2 lata.

Lek *Omnitrope*[®] nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w analizowanej populacji docelowej. Wg informacji uzyskanych od ekspertów medycznych, aktualnie na terapię rhGH decydują się pojedynczy pacjenci. [24, 25] W przypadku wprowadzenia leku *Omnitrope*[®] na WLR w ramach proponowanego programu lekowego, lekarze będą postrzegać somatropinę, jako lek „nowej szansy” dla analizowanej populacji docelowej i w pierwszej kolejności będą kierować pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL na terapię tym produktem, szczególnie, że aktualnie nie mieli do zaoferowania chorym żadnej refundowanej interwencji.

Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym wydaje się stwierdzenie, że stan równowagi po wprowadzeniu na WLR stosowanych w ramach programu lekowego ustali się w zakładanym horyzoncie czasowym. Mając na uwadze czas do oceny skuteczności (12 i 24 miesiące), można wnioskować, że somatropina osiągnie docelowy udział w rynku po maksymalnie 2 latach od rozpoczęcia finansowania.

Przedział czasowy proponowany w analizie jest, zatem wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika związanych z refundacją somatropiny w analizowanym wskazaniu.

6.4. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”:

- ❖ Scenariusz „istniejący” (lata 2019-2021) obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy *Omnitrope*[®], roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.) oraz 5 mg/1,5 ml (15 j.m.) nie jest finansowany ze środków publicznych (tj. brak refundacji leku w ramach programu lekowego (wykaz B) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu.
- ❖ Scenariusz „nowy” (lata 2019-2021), w którym lek *Omnitrope*[®] uzyskuje refundację w ramach proponowanego programu lekowego (PL) od 1 stycznia 2019 r.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego według oszacowań liczebności populacji docelowej. Przeprowadzono również analizę wrażliwości [4].

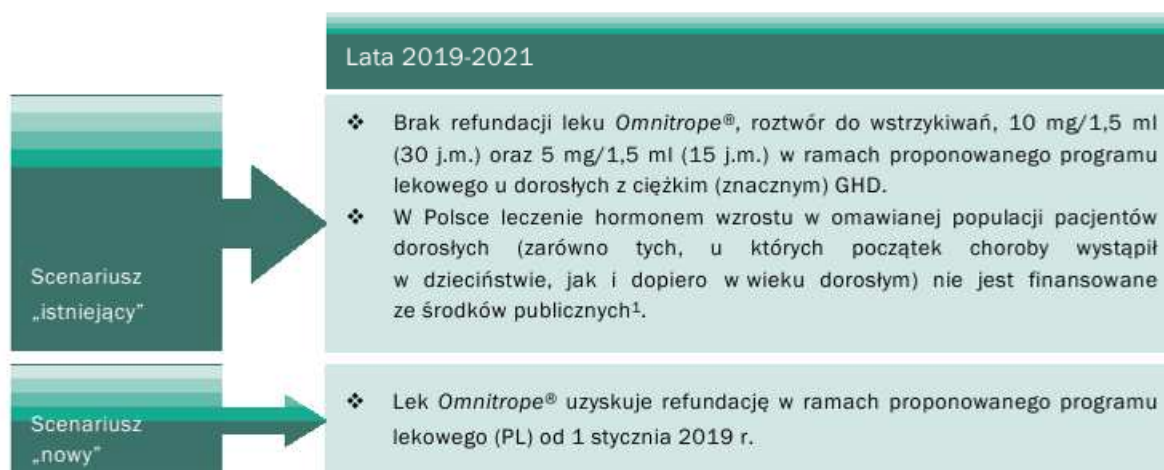


Diagram 1 Zarys ogólnych założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”

W ocenianej jednostce chorobowej głównym (klinicznie istotnym) celem leczenia jest poprawa jakości życia oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [2, 10, 22].

Obecnie żaden preparat rhGH nie jest objęty refundacją w populacji pacjentów dorosłych z GHD¹. Szerszy opis aktualnej praktyki leczenia niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych znajduje się w analizie problemu decyzyjnego dołączonej do wniosku refundacyjnego [28].

Scenariusz “istniejący”

Polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne wskazują na tylko jeden możliwy sposób leczenia dorosłych pacjentów z GHD. Eksperti biorący udział w opracowaniu 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.

Obecnie na wykazie leków refundowanych preparaty somatotropiny są objęte bezpłatnymi programami lekowymi jedynie w populacji pediatrycznej [29].

Tabela 1 Leki refundowane w Polsce w zaburzeniach wzrostu – lista B. Leki dostępne w ramach programu lekowego

Grupa limitowa	Produkt leczniczy	Wskazanie
1077.0, Somatotropinum	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)

Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych oraz przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych wynika,

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

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).

Założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej.

Scenariusz "nowy":

Lek *Omnitrope*[®], roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.) oraz 5 mg/1,5 ml (15 j.m.) dostępny w ramach proponowanego programu lekowego od 1 stycznia 2019 r.

Szczegółowy opis założeń przyjętych w porównywanych scenariuszach sytuacyjnych przedstawiono w rozdziale 7. Udziały w rynku uwzględnionych leków w porównywanych scenariuszach zostały przedstawione w rozdziale 7.4.

6.5. Źródła danych

Głównym źródłem danych są:

- 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. Zdrow. 2018.32) [29].
- 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 [32].
- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [37].
- Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami [39-40].
- W analizie opierano się na opinii przygotowanej przez ekspertów medycznych z dziedziny endokrynologii z dwóch ośrodków zajmujących się leczeniem GHD: Łódź [24] i Kraków [25].
- Udziały w rynku dla somatropiny w scenariuszu nowym założono na poziomie 100% ze względu na fakt, że jest to terapia nowej szansy dla rozważanej populacji docelowej z tym, że pacjenci będą wchodzić

stopniowo do programu lekowego (w podziale na okresy dwumiesięczne – w 2016 i 2017 roku Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu obradował 7 razy, stąd założono, że pacjenci będą włączani do programu średnio co 2 miesiące [35]).

Zaletą wymienionych źródeł danych jest ich aktualność, ogólnodostępność oraz wysoka wiarygodność.

Populację docelową skalkulowano w oparciu o odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i chorobowości na ciężki niedobór hormonu wzrostu u dorosłych oraz opinię ekspertów medycznych [23, 24, 25].

6.6. Założenia dotyczące refundacji leku *Omnitrope*[®]

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

Tabela 2 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	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

*spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [37]

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 programu lekowego [30], 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. [37]

Tabela 3 Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy [37]

Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy	Zgodność	Komentarz
1. Bezpłatnie	☒ Tak ☐ Nie	Warunek spełniony, wnioskowany program lekowy, a zatem kwalifikuje się do odpłatności bezpłatnie.
2. Ryczałt	☐ Tak ☒ Nie	Nie dotyczy, program lekowy.
	☐ Tak ☒ Nie	Nie dotyczy, program lekowy.
3. 50%	☐ Tak ☒ Nie	Nie dotyczy, program lekowy.
4. 30%	☐ Tak ☒ Nie	Nie dotyczy, program lekowy.

Obecnie na wykazie leków refundowanych preparaty somatropiny są objęte bezpłatnymi programami lekowymi jedynie w populacji pediatrycznej [29].

Tabela 4 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 (somatropina).²

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 któregośkolwiek z kryteriów wyłączenia.”). [29]

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [37] „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 [29] w ramach grupy limitowej 1077.0, Somatropinum w przypadku finansowania ocenianej interwencji w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych nastąpi rozszerzenie wskazań refundacyjnych (pozostanie w grupie limitowej 1077.0).

Tabela 5 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [37]

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	☒ Tak ☐ Nie ☐ Nie dotyczy	Grupa limitowa 1077.0, Somatropinum [29]
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie limitowej	☐ Tak ☐ Nie ☒ Nie dotyczy	
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	☐ Tak ☐ Nie ☒ Nie dotyczy	
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	☐ Tak ☐ Nie ☒ 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	☐ Tak ☐ Nie ☒ Nie dotyczy	

6.7. Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [4].

6.8. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę fakt, że lek *Omnitrope*[®] należy stosować w ramach PL odpowiednio monitorowanego, nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

6.9. Kalkulator

Dokument elektroniczny plik *NUEVO_BIA_Omnitrope.xlsm* umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji w wyniku, których uzyskano oszacowania w niniejszej analizie, zwany kalkulatorem, został wykonany w arkuszu kalkulacyjnym *Excel* należącym do pakietu *Microsoft[®] Office 2010*.

W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie *Word* przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

7. Parametry uwzględnione w analizie

7.1. Dane epidemiologiczne

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych są ograniczone. W Polsce brak jest kompleksowych badań epidemiologicznych (brak aktualnych danych dotyczących chorobowości oraz zapadalności) w zakresie wnioskowanej jednostki chorobowej (w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano takich danych). Do dalszej analizy włączono, zatem dane epidemiologiczne i literaturowe z innych krajów.

W celu oszacowania populacji z niedoborem hormonu wzrostu w Polsce przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w bazie *Medline* przez *PubMed* (szczegóły załącznik 13.2). Kryteria włączenia publikacji zestawiono poniżej.

Tabela 6 Kryteria włączenia publikacji dotyczących epidemiologii niedoboru hormonu wzrostu

Parametr	Kryteria	Komentarz
Populacja	Zgodna z proponowanym programem lekowym.	-
Kraj	W pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich. Jeśli wiarygodne dane nie zostaną zidentyfikowane, selekcja dotyczyć będzie innych krajów.	-
Czas zbierania danych	Bez ograniczeń.	-
Punkty końcowe	Chorobowość (preferowana), zapadalność, śmiertelność.	-

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 2 publikacje *Bryant 2002* oraz *Sassolas 1999* [9,33], w których przedstawiono dane dotyczące rozpowszechnienia niedoboru hormonu wzrostu oraz 2 badania, w których dokonano oceny zapadalności: *Sassolas 1999*, *Stochholm 2006* [33, 34].

W opinii brytyjskiego *The Society for Endocrinology* chorobowość wynosi 2 przypadki na 10 000. [9] We francuskim badaniu *Sassolas 1999* [33] chorobowość oszacowano na poziomie 4,6 na 100 000, co znacznie odbiega od wartości przedstawianych w publikacji *Bryant 2002*. W trzech badaniach populacyjnych przeprowadzonych na populacji hiszpańskiej dokonano oszacowania wskaźników epidemiologicznych dotyczących hipopituaryzmu. Chorobowość oszacowano na 2,9 i 4,55 na 10 000 [31] oraz 3,75 na 10 000 (zachorowalność 2,07 na 100 000) [14]. Biorąc pod uwagę częstość występowania niedoboru GH w analizowanych kohortach wynoszącą około 60%, szacunkowa chorobowość na GHD może wynieść 2,2 na 10 000. [13]

Należy jednak podkreślić, że dane dotyczące chorobowości na GHD mogą być znacznie przeszacowane, w związku z odwracalnością zaburzenia, które jest obserwowane u 25-75%. [12]. W oparciu o doświadczenia własne eksperta uczestniczącego w konsultacjach [25], pacjenci objęci terapią rhGH już w wieku dziecięcym znajdują się pod opieką ośrodków szpitalnych (są zidentyfikowani w systemie). Tymczasem pacjenci dorośli z GHD, ze względu na brak refundacji preparatów rhGH, często nie są objęci opieką (tzn. „giną” w systemie). W opinii eksperta około [redacted] pacjentów z GHD w Polsce jest możliwych do identyfikacji, a zatem ci chorzy kwalifikować się będą do włączenia do programu lekowego. W opinii pozostałych ekspertów liczba osób dorosłych z AO-GHD oraz osób, z CO-GHD, które byłyby kandydatami do ponownego włączenia leczenia rhGH wiele lat po zakończeniu wzrastania jest trudna do oszacowania [24].

Dostępne badania dotyczące zapadalności pozwalają wnioskować o wyższej zapadalności mężczyzn w porównaniu do populacji kobiet. We francuskim badaniu *Sassolas 1999* [33] zapadalność na GHD u osób dorosłych (AO-GHD) oszacowano na poziomie 1,2 przypadków na 100 000. W duńskim badaniu *Stochholm 2006* [34] oszacowanie zapadalności przedstawiono w zależności od momentu wystąpienia GHD. Wyniki przedstawiono odrębnie dla populacji AO-GHD (*adult-onset*) oraz CO-GHD (*children-onset*) oraz łącznie dla tych obydwu populacji. Roczna zapadalność u pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, zdiagnozowanych w wieku dorosłym (18 rok życia) wyniosła 1,65 przypadków na 100 000, natomiast zapadalność bez względu na moment diagnozy 1,76 przypadków na 100 000. Przyjęto założenie konserwatywne i do dalszych kalkulacji wykorzystano dane przedstawiające zapadalność w całej populacji bez względu na wiek.

W tabeli poniżej zestawiono dane w zidentyfikowanych badaniach.

Tabela 7 Chorobowość na GHD u osób dorosłych

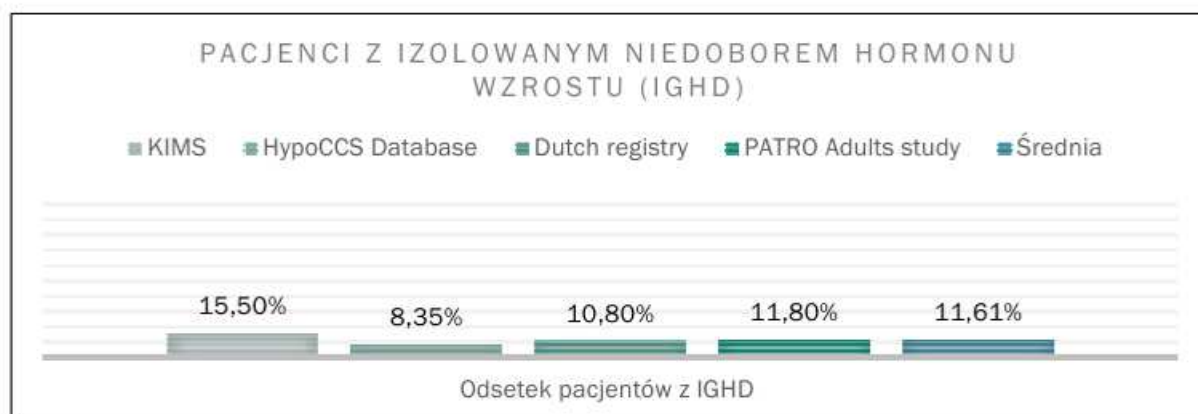
Kraj	Chorobowość ogółem na 10 000 osób	Źródło danych
Francja	4,6*	<i>Sassolas 1999</i> [33]
UK	2	<i>Bryant 2002</i> [9]

*na 100 000

Tabela 8 Zapadalność na GHD u osób dorosłych

Kraj	Rodzaj populacji	Zapadalność ogółem na 100 000	Źródło danych
Dania	AO-GHD (początek GHD powyżej 18 roku życia)	1,65 (95% CI: 1,57; 1,75)	Stochholm 2006 [34]
	AO-GHD oraz CO-GHD łącznie	1,76 (95% CI: 1,69; 1,85)	
Francja	Osoby dorosłe (AO-GHD)	1,2	Sassolas 1999 [33]

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dane dotyczące częstości występowania izolowanego niedoboru hormonu wzrostu pochodzące z rejestrów pacjentów przyjmujących GH: *KIMS*, *HypoCCS Database*, *Dutch registry*, *PATRO Adults study*. [6, 7, 18, 38] Izolowany niedobór hormonu wzrostu obserwowano średnio u około 12% pacjentów.



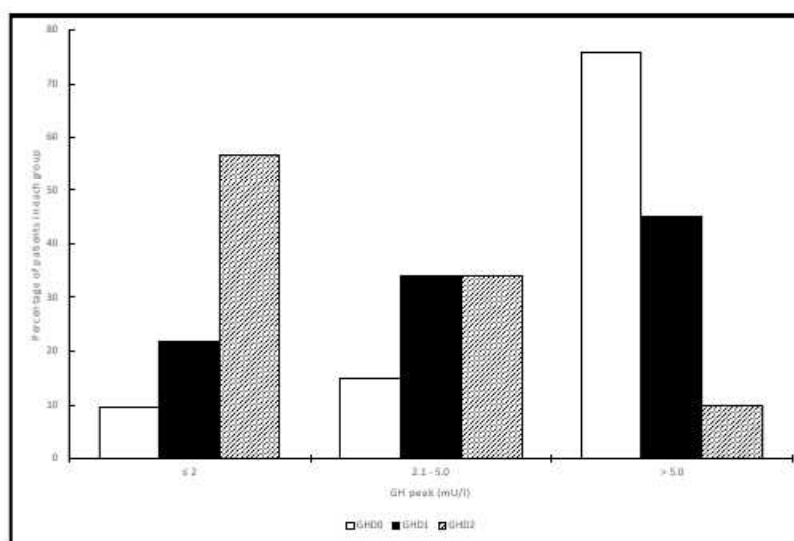
Wykres 1 Odsetek pacjentów z izolowanym niedoborem hormonu wzrostu (IGHD) w rejestrach

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania prowadzone na populacji pacjentów z GHD, w których dokonano oszacowania częstości występowania poszczególnych niedoborów: *Toogood 1994* [36] oraz *Sassolas 1999* [33]. Wartości obserwowane w obu badaniach są zbieżne, szacując liczbę pacjentów, z co najmniej jednym dodatkowym niedoborem hormonu wzrostu na około 70%. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 9 Odsetek pacjentów z co najmniej jednym dodatkowym niedoborem hormonu wzrostu

Parametr	Wartość	Źródło
Retrospektywne badanie epidemiologiczne (Francja)	65,39%	Sassolas 1999 [33]
Badanie retrospektywne	71,58%	Toogood 1994 [36]
Średnia	68,49%	Kalkulacja własna

W badaniu *Toogood 1994* [36] wykazano zależność pomiędzy liczbą niedoborów, a ciężkością niedoboru hormonu wzrostu. U pacjentów z niedoborem wyłącznie hormonu wzrostu odsetek pacjentów z ciężką postacią choroby (<2 mU/l) nie przekraczał 10%. U pacjentów, z co najmniej jednym dodatkowym niedoborem odsetek ten był już dwukrotnie wyższy (21,73%), natomiast u pacjentów z 2 lub 3 dodatkowymi niedoborami częstość występowania poważnego niedoboru hormonu wzrostu sięgała prawie 60%.



Wykres 2 Odsetek pacjentów z ciężkim (<2 mU/l) niedoborem GH w zależności od liczby dodatkowych niedoborów - *Toogood 1994* [36]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania, w których dokonano oceny częstości występowania ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu. Badanie *Toogood 1994* ze względu na ostrzejsze kryteria definicji ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (<2 mU/l³) nie włączono do dalszych kalkulacji. W badaniu *Sassolas 1999* obserwowano podobną jak w badaniu *Toogood 1994* zależność między liczbą dodatkowych niedoborów, a ciężkością niedoboru hormonu wzrostu. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego niedoboru GH zwiększało się wraz z liczbą dodatkowych niedoborów. W tabeli poniżej zestawiono zidentyfikowane dane, które stanowić będą bazę w dalszych kalkulacjach.

Tabela 10 Odsetek pacjentów z ciężkim (<3 ng/mL) niedoborem hormonu wzrostu

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów z ciężkim GHD w grupie pacjentów z GHD	85,27%	<i>Sassolas 1999</i> [33]

³ przewiduje się włączenie do programu lekowego pacjentów z ciężką postacią GHD, definiowaną jako wyrzut GH <3 ng/mL w jednym lub dwóch testach stymulacyjnych

Dane dotyczące chorobowości dostępne są wyłącznie w postaci opinii Brytyjskiego Towarzystwa epidemiologicznego oraz badania Sassolas 1999 [33], którego jednak wyniki wydają się mocno zaniżone. Ponieważ zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie należy korzystać z danych, których użycie wiązać się będzie z najmniejszym błędem oszacowań, do kalkulacji populacji wykorzystano, zatem najbardziej wiarygodne dane pochodzące z duńskiego badania epidemiologicznego. Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego, pacjenci zarówno nowo zdiagnozowani jak i kontynuujący leczenie, muszą posiadać ciężką postać GHD. Zestawienie wybranych danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11 GHD – dane epidemiologiczne i eksperckie będące podstawą w oszacowaniu populacji docelowej – zestawienie

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Źródło
Chorobowość na GHD	0,02%	-	-	Bryant 2002 [9]
Zapadalność na GHD pacjentów (na 100 000)	1,76	1,69	1,85	Stochholm 2006 [34]
Odsetek pacjentów z ciężkim GHD w grupie pacjentów z GHD	85,27%	-	-	Sassolas 1999 [33]
Odsetek pacjentów z GHD kwalifikujących się do programu, na podstawie ich identyfikacji	■			Opinia eksperta [25]

7.2. Liczebność populacji docelowej

Podsumowanie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych:

- Aktualnie w Polsce brak jest kompleksowych (dużych, perspektywnych, ogólnopopulacyjnych) badań epidemiologicznych w zakresie identyfikacji danych dotyczących określenia współczynników chorobowości oraz zapadalności.
- Obecnie w Polsce nie ma również prowadzonego rejestru chorych dorosłych na GHD.
- Zidentyfikowano zagraniczne dane dotyczące epidemiologii GHD.
- Wykorzystano również opinię ekspertów z ośrodków endokrynologicznych specjalizujących się w leczeniu pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu [23, 24].

Brak polskich danych epidemiologicznych oraz wynikające z tego ograniczenia (wskazane powyżej) były powodem, dla którego autorzy analizy zdecydowali się przedstawić możliwe sposoby (warianty) kalkulacji populacji docelowej w zależności od wykorzystanych danych wyjściowych.

Wariant 1

- W pierwszej kolejności określono wyjściowe dane dotyczące chorobowości na GHD na podstawie dostępnych danych.
- Aktualne polskie dane demograficzne dotyczące wielkości populacji ogólnej, prognozowanej w przyjętym horyzoncie czasowym zaczerpnięto z materiałów Głównego Urzędu Statystycznego [16].
- Mają na uwadze wskazywaną przez ekspertów trudność w identyfikacji pacjentów dorosłych (AO-GHD), którzy kwalifikować by się mogli do leczenia rhGH, wynikającą z braku refundacji terapii hormonem wzrostu tej populacji (brak tych pacjentów w systemie), wykorzystano opinie eksperta dotyczącą odsetka pacjentów z GHD, którzy kwalifikowaliby się do terapii rhGH (tzn. tych chorych, których prawdopodobnie udało by się zidentyfikować).
- Zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do programu lekowego wykorzystano dane dotyczące częstości występowania ciężkiego niedoboru GH (<3 ng/mL).

Tabela 12 Kalkulacja populacji docelowej – wariant 1

Parametr		2018 rok	Źródła danych
Liczba osób powyżej 18 roku życia*	2018	31 490 346	GUS [16]
	2019	31 454 275	
	2020	31 404 918	
	2021	31 351 446	
Rozpowszechnienie niedoboru hormonu wzrostu (chorobowość) u osób dorosłych		0,02%	Bryant 2002 [9]
Odsetek pacjentów z GHD kwalifikujących się do programu, na podstawie ich identyfikacji w systemie			Opinia eksperta [25]
Odsetek pacjentów z ciężkim GHD w grupie pacjentów z GHD		85,27%	Sassolas 1999 [33]
Liczba chorych z GHD (postać ciężka) kwalifikujących się do programu lekowego – wariant 1	2018	1 611	Kalkulacja^
	2019	1 609	
	2020	1 607	
	2021	1 604	

* podana wartość chorobowości dotyczy osób dorosłych, z tego względu do kalkulacji wykorzystano populację osób powyżej 18 r. ż.

^ szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik NUEVO_BIA_Omnitrope.xlsm, arkusz „Populacja”)

Wariant 2

- W pierwszej kolejności określono wyjściowe dane dotyczące zapadalności na GHD na podstawie zidentyfikowanych danych. Ze względu na brak dostępu do pacjentów, u których diagnoza GHD została postawiona wiele lat wcześniej, należy się spodziewać, że grupa nowo zdiagnozowanych przypadków w pierwszej kolejności kwalifikować się będzie do włączenia do programu lekowego.

- Aktualne polskie dane demograficzne dotyczące wielkości populacji ogólnej, prognozowanej w przyjętym horyzoncie czasowym zaczerpnięto z materiałów Głównego Urzędu Statystycznego [16].
- Zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do programu lekowego wykorzystano dane dotyczące częstości występowania ciężkiego niedoboru GH (<3 ng/mL).

Tabela 13 Kalkulacja populacji docelowej – wariant 2

Parametr		2018 rok	Źródła danych
Liczba osób w Polsce	2018	38 259 532	GUS [16]
	2019	38 200 552	
	2020	38 137 804	
	2021	38 070 314	
Zapadalność na GHD (na 100 000 osób)		1,76	Stochholm 2006 [34]
Odsetek pacjentów z ciężkim GHD w grupie pacjentów z GHD		85,27%	Sassolas 1999 [33]
Liczba chorych z GHD (postać ciężka) kwalifikujących się do programu lekowego – wariant 2	2018	574	Kalkulacja^
	2019	573	
	2020	572	
	2021	571	

^ szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik NUEVO_BIA_Omnitrope.xlsm, arkusz „Populacja”)

Wariant 3 – opinia ekspertów

- W analizie opierano się na opinii przygotowanej przez ekspertów medycznych z dziedziny endokrynologii zajmujących się leczeniem GHD [23, 24].

Łódź: W opinii ekspertów w pierwszych latach realizacji programu przewiduje się włączenie terapii u około [REDACTED] pacjentów dorosłych z ciężkim GHD, w tym około 50% będą stanowiły osoby z CO-GHD. [24]

Ogólnopolski Program, Łódź 2018: Można oszacować zachorowalność na AO-GHD w Polsce na około [REDACTED] przypadków rocznie, przy czym trudno jest ocenić, jaki odsetek tych pacjentów będzie spełniać kryteria kwalifikacji do terapii rhGH (dane skalkulowane na badaniu z 1999 r.). Biorąc pod uwagę liczbę dzieci leczonych obecnie z powodu somatotropinowej niedoczynności przysadki można szacunkowo ocenić, że w skali kraju około [REDACTED] pacjentów rocznie będzie spełniało kryteria rozpoznania ciężkiego CO-GHD, a tym samym – kryteria kwalifikacji do terapii rhGH w wieku dorosłym. [23]

Tabela 14 Kalkulacja populacji docelowej – wariant 3

Ośrodek	Liczba pacjentów kwalifikujących się do programu	Źródła danych
Łódź - eksperci	[REDACTED]	[24]
Ogólnopolski program GHD (Łódź 2018)	[REDACTED]	[23]

^ szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik NUEVO_BIA_Omnitrope.xlsm, arkusz „Populacja”)

Wybór danych do kalkulacji populacji docelowej

W kolejnym etapie oceniono przedstawione powyżej dane oraz dokonano wyboru sposobu kalkulacji populacji docelowej wykorzystane w analizie podstawowej wpływu na budżet. Skrajne oszacowania natomiast zostały wykorzystane w analizie scenariuszy skrajnych: scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Szczegóły kalkulacji wszystkich wariantów zostały przedstawione w kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO_BIA_Omnitrope.xlsm*, arkusz „Populacja”).

Przedstawione w powyższych wariantach dane zostały ocenione oraz dokonano wyboru sposobu kalkulacji populacji docelowej wykorzystanej w analizie podstawowej na podstawie następujących kryteriów:

- wiarygodność wewnętrzna;
- aktualność;
- spójność (porównywano poszczególne źródła danych między sobą);
- wiarygodność zewnętrzna (polskie dane).

Z uwagi na brak rejestrów, brak polskich danych epidemiologicznych oraz biorąc pod uwagę trudności związane z identyfikacją pacjentów dorosłych z GHD (szczególnie AO-GHD) wynikające z braku finansowania leczenia rhGH w analizowanej populacji (chorzy ci nie są aktualnie objęci opieką medyczną) dane dotyczące zapadalności na GHD oraz opinia ekspertów medycznych są najbardziej wiarygodnym oraz aktualnym źródłem polskich danych dotyczących liczby pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego.

Za wariant podstawowy przyjęto oszacowanie z wariantu 2 (na podstawie zapadalności). Jest to wariant skalkulowany na podstawie jednego wiarygodnego badania epidemiologicznego. W scenariuszu minimalnym uwzględniono minimalną wartość oszacowań z wariantu 3 (wariant minimalny), a w scenariuszu maksymalnym uwzględniono wartości oszacowane na podstawie chorobowości wg opinii brytyjskiego *The Society for Endocrinology* w wariantcie 1 (wariant maksymalny).

Tabela 15 Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego

Rok	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
1 rok (2019)	573	300	1 609
2 rok (2020)	572	300	1 607
3 rok (2021)	571	300	1 604

7.3. Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji

Populacja docelowa, u której wnioskowana technologia może zostać zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [11], produkt leczniczy *Omnitrope*[®] wskazany jest w leczeniu:

- Niemowląt, dzieci i młodzieży, u których stwierdzono:
 - zaburzenia wzrostu wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (GHD, ang. *growth hormone deficiency*);
 - zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera (ZT);
 - zaburzenia wzrostu związane z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN);
 - zaburzenia wzrostu (wynik odchylenia standardowego (SDS, ang. *standard deviation score*) aktualnego wzrostu $< -2,5$ i SDS skorygowany względem wzrostu rodziców < -1) u dzieci i młodzieży z masą i (lub) długością ciała urodzeniową < -2 odchylenia standardowe (SD, ang. *standard deviation*), które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres 4 lat życia lub dłuższy (tempo wzrostu (HV, ang. *height velocity*) podczas ostatniego roku SDS < 0);
 - zespół *Pradera-Willego* (PWS, ang. *Prader-Willi syndrome*), w celu poprawy wzrostu i budowy ciała (rozpoznanie zespołu PWS powinno zostać potwierdzone odpowiednimi badaniami genetycznymi).
- Osób dorosłych ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu (jako terapia zastępcza).
 - Początek choroby w wieku dorosłym: Pacjenci, u których występuje ciężki niedobór hormonu wzrostu związany z niedoborami wielu hormonów w następstwie rozpoznanej patologii podwzgórzowej lub przysadkowej i u których występuje niedobór przynajmniej jednego hormonu przysadkowego niebędącego prolaktyną. U takich pacjentów należy przeprowadzić odpowiedni test dynamiczny w celu potwierdzenia lub wykluczenia niedoboru hormonu wzrostu.
 - Początek choroby w dzieciństwie: Pacjenci, u których występował niedobór hormonu wzrostu w dzieciństwie w następstwie przyczyn wrodzonych, genetycznych, nabytych lub idiopatycznych.

W celu określenia rocznej liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia produktem *Omnitrope*[®] zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi wykorzystano kalkulacje przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla leku *Omnitrope*[®] (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, EAN 5909990050161; *Omnitrope* (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, EAN 5909990072897 we wskazaniu leczenie

hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9) [5].

Populację, u których może być stosowany wnioskowany lek oszacowano na 56 317 pacjentów [5].

Populacja docelowa wskazana we wniosku

Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym obejmuje populację docelową zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego dołączonego do wniosku o objęcie refundacją [30] tj. dorosłych z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu (tj. ciężką postacią GHD definiowaną, jako wyrzut GH <3 ng/mL w jednym lub dwóch testach stymulacyjnych).

Tabela 16 Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego [30]

Rok	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
1 rok (2019)	573	300	1 609
2 rok (2020)	572	300	1 607
3 rok (2021)	571	300	1 604

Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Na podstawie informacji od ekspertów medycznych aktualnie na terapię rhGH decydują się pojedynczy pacjenci dorośli [24]. Ze względu na wysoki koszt terapii, szacuje się, że około [REDAKTOWANO] dorosłych pacjentów jest w stanie pokryć koszty leku ze środków własnych. Zazwyczaj to leczenie ma charakter czasowy bądź okresowy. [25]

Tabela 17 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Stan aktualny
Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDAKTOWANO]

Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, skalkulowano w oparciu o prognozowane udziały w rynku w scenariuszu „nowym”. Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Omnitrope.xlsx*, arkusz „Populacja docelowa”). Opis założeń na podstawie, których dokonano oszacowań zamieszczono w rozdziale 7.4.

Tabela 18 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Parametr	1 rok	2 rok	3 rok
Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	338*	573	573

*ponieważ założono, że wysycenie populacji docelowej nastąpi w drugim roku trwania programu, w pierwszym roku objętych programem lekowym będzie 338 pacjentów

Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji

W tabeli poniżej zestawiono oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej.

Tabela 19 Liczebność populacji docelowej – zestawienie oszacowań

Populacja		Roczna liczba pacjentów			
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek		56 317			
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Wariant Rok	2018 (stan aktualny)	2019	2020	2021
	Prawdopodobny	574	573	572	571
	Minimalny	300	300	300	300
	Maksymalny	1 611	1 609	1 607	1 604
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		■			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (scenariusz „istniejący”)		0			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (scenariusz „nowy”)*		-	338	573	573

* obecnie pojedynczy pacjenci są w stanie pokryć koszty leku ze środków własnych; *wielkość uwzględniająca przepływ pacjentów w rozpatrywanych okresach

7.4. Udziały w rynku w porównywanych scenariuszach

Somatropina jest lekiem nowej szansy dla dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Po wprowadzeniu refundacji somatropiny wszyscy pacjenci, którzy obecnie nie mają alternatywnej technologii będą kandydatami do nowego programu lekowego.

Założono, że kształt analizowanego rynku będzie względnie stabilny (na etapie prac nad analizą wpływu na budżet nie były znane autorom przesłanki pozwalające przypuszczać, że rynek ulegnie znaczącym zmianom).

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu „istniejącym” założono (zgodnie ze stanem obecnym), brak refundacji somatropiny (produkt leczniczy *Omnitrope®*) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, stąd przyjęto brak stosowania somatropiny w populacji docelowej potencjalnie spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach proponowanego programu lekowego [30].

Tabela 20 Udział terapii stosowanych w leczeniu ciężkiego GHD u dorosłych – stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Parametr	Stan aktualny (rok 2018)	Scenariusz „istniejący”		
		1 rok	2 rok	3 rok
Somatropina	0%	0%	0%	0%
Brak leczenia	100%	100%	100%	100%

W scenariuszu „istniejącym” uwzględniono tylko tych chorych, którzy w przypadku zaistnienia scenariusza „nowego”, znajdowaliby się w programie lekowym.

Scenariusz „nowy”

Analiza kliniczna wskazuje, że somatropina stanowi lek o udowodnionej skuteczności klinicznej w długim okresie obserwacji (około 10 lat). Potwierdzeniem tego są liczne badania obserwacyjne przeprowadzone na dużej populacji (np. baza KIMS). Ponadto, somatropina jest wymieniana w polskich i światowych wytycznych klinicznych [26], jako rekomendowana opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Podsumowując, biorąc pod uwagę korzyści terapeutyczne, lekarze będą chcieli kierować swoich pacjentów na terapię somatropiną w ramach proponowanego programu lekowego. Tak, więc w scenariuszu nowym założono, że wszyscy pacjenci (100%) kwalifikujący się do programu lekowego zaczną korzystać z nowej terapii.

Tabela 21 Udział terapii stosowanych w leczeniu ciężkiego GHD u dorosłych – scenariusz „nowy”

Parametr	Stan aktualny (rok 2018)	Scenariusz „nowy”		
		1 rok	2 rok	3 rok
Somatropina	100%	100%	100%	100%
Brak leczenia	0%	0%	0%	0%

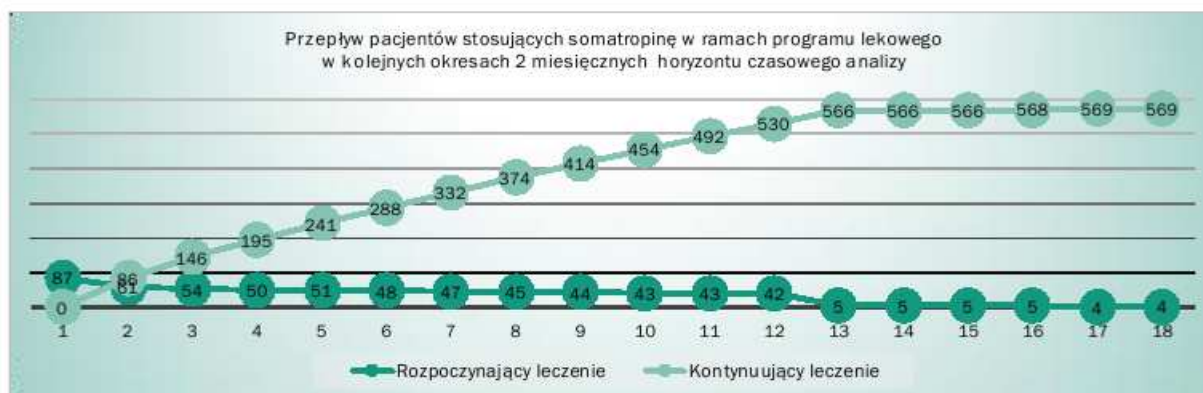
W celu określenia populacji, w której będzie stosowana oceniana technologia w przypadku objęcia jej refundacją wzięto pod uwagę stopień wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym. Chorzy z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu z wieku dziecięcego, CO-GHD spełniający kryteria włączenia do programu lekowego obecnie funkcjonują w systemie

opieki zdrowotnej, dlatego też bardzo szybko mogliby zostać do tego programu zakwalifikowani. Inaczej wygląda sytuacja chorych AO-GHD, którzy aktualnie nie funkcjonują w systemie opieki zdrowotnej z uwagi na brak finansowania jedynej, zalecanej interwencji, jaką jest rhGH. Biorąc jednak pod uwagę formalności związane z wdrożeniem nowego programu lekowego należy się spodziewać, że w sytuacji rozpoczęcia finansowania PL liczba pacjentów, którzy zostaną objęci nowym PL będzie wzrastać stopniowo. W kolejnych okresach chorzy szybko będą włączani do programu lekowego (w ciągu pierwszego roku), a trend ten będzie hamował i w ciągu dwóch pierwszych lat osiągnięte zostanie wysycenie populacji docelowej. W latach 2016-2017 Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu obradował 7 razy, stąd założono, że pacjenci będą włączani do proponowanego programu średnio, co 2 miesiące [35] (18 okresów 2-miesięcznych w ciągu trzech lat).

Ponadto zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie uwzględniono populację o charakterze otwartym [4]. Oznacza to, że poszczególni chorzy są włączani do programu albo wyłączani, zależnie od tego, czy aktualnie spełniają zdefiniowane kryteria włączenia. Przy tych założeniach oszacowano liczby pacjentów z ciężkim GHD rozpoczynających leczenie oraz kontynuujących w kolejnych 2-miesięcznych okresach funkcjonowania tego programu, z uwzględnieniem ich wypadania w pierwszym roku z powodu wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (CHD tj. choroba niedokrwienna serca, choroba wieńcowa; CHD, ang. *coronary heart disease* i udaru) lub z powodu przyczyn ogólnych oraz przede wszystkim śmiertelności w tej populacji. Wszystkie założenia prawdopodobieństw zdarzeń: ryzyka wystąpienia CHD i udaru, przerwania terapii (4,51%) oraz zgonu założono na tym samym poziomie jak miało to miejsce w analizie ekonomicznej (szczegóły Analiza ekonomiczna rozdział 9.3 [27]). Analogicznie jak w analizie ekonomicznej dla kohorty pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe pacjent zostaje wykluczony z programu lekowego. W przypadku przerwania terapii somatropiną z przyczyn ogólnych pacjenci powracają do braku leczenia. Śmiertelność została uwzględniona na takim samym poziomie jak w analizie ekonomicznej, tj. wychodząc od śmiertelności ogólnej w populacji polskiej z uwzględnieniem średniego wieku chorych 49 lat, rozkładu kobiet i mężczyzn 52% vs 48%, założeniem SMR na poziomie 2,4 dla populacji nieleczonej rhGH oraz 1,24 dla populacji leczonej rhGH. Szczegóły szacowania śmiertelności w populacji docelowej znajdują się w analizie ekonomicznej rozdział 9.3.1.2. [27]

Ryzyko wystąpienia CHD i udaru założono na poziomie ryzyka przedstawionego w analizie *Bolin 2013* [8], która została wykorzystana w analizie ekonomicznej, z uwzględnieniem średniego wieku chorych 49 lat, rozkładu kobiet i mężczyzn 52% vs 48%.

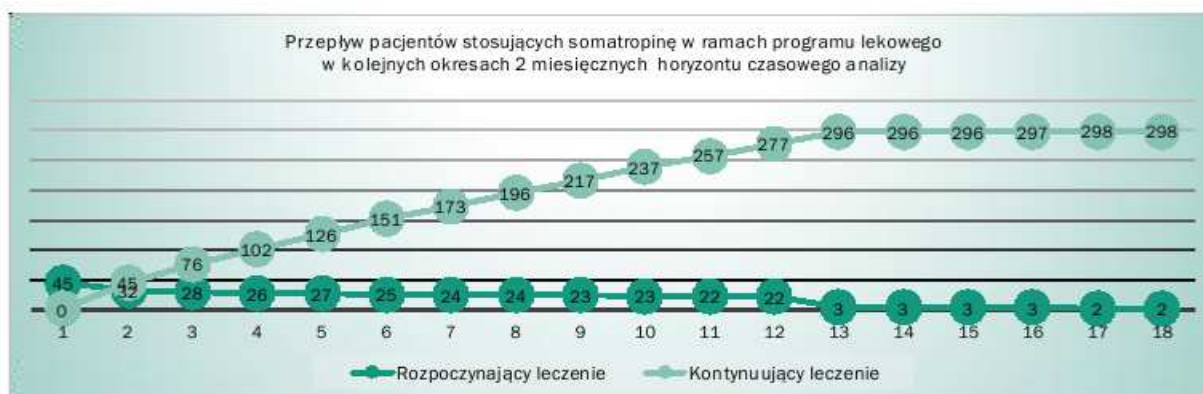
Podsumowując powyższe przeptyw pacjentów w czasie trwania programu w wariancie podstawowym analizie zobrazowano na poniższym wykresie.



Wykres 3 Przeptyw pacjentów w programie lekowym – wariant podstawowy

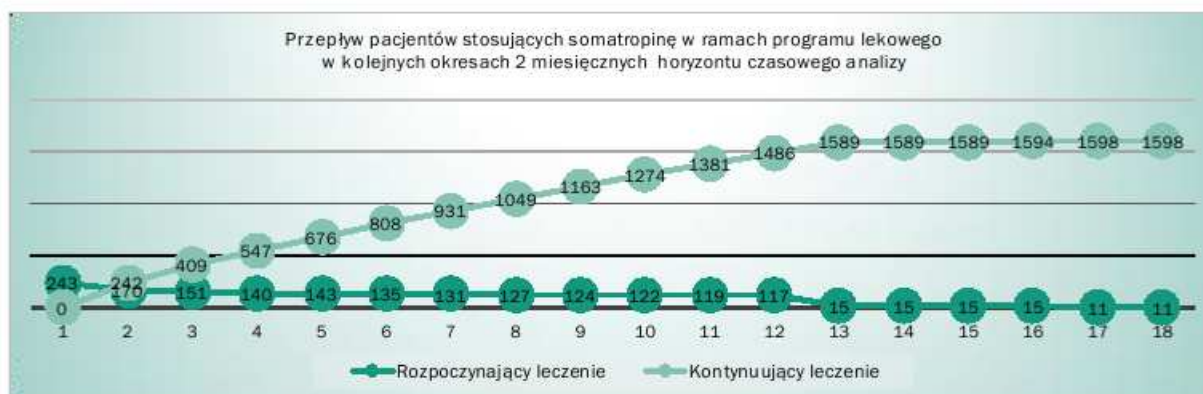
Po trzech latach trwania programu lekowego objętych leczeniem somatropiną będzie 573 pacjentów z ciężkim GHD – 569 kontynuujących leczenie oraz 4, którzy rozpoczęli leczenie w ostatnim dwumiesięcznym okresie. Powyższe dane uwzględniają już śmiertelność oraz wycofania pacjentów z programu lekowego.

Podobnie kształtuje się przeptyw chorych w programie lekowym, przy założeniach scenariusza minimalnego i maksymalnego.



Wykres 4 Przeptyw pacjentów w programie lekowym – wariant minimalny

Po trzech latach trwania programu lekowego objętych leczeniem somatropiną w scenariuszu minimalnym będzie 300 pacjentów z ciężkim GHD – 298 kontynuujących leczenie oraz 2, którzy rozpoczęli leczenie w ostatnim dwumiesięcznym okresie.



Wykres 5 Przeptyw pacjentów w programie lekowym – wariant maksymalny

Po trzech latach trwania programu lekowego objętych leczeniem somatropiną w scenariuszu maksymalnym będzie 1 609 pacjentów z ciężkim GHD – 1 598 kontynuujących leczenie oraz 11, którzy rozpoczęli leczenie w ostatnim okresie dwumiesięcznym.

7.5. Koszty i zużyte zasoby

➤ Kategorie kosztów

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem dorosłych pacjentów z ciężkim 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.

Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycznych.

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 rhGH, w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych somatropiny [9]. Przygotowany model bazuje na średnich dawkach rhGH 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 [25] 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 22 Wycena punktowa NFZ

Parametr	Wycena punktowa (pkt)	Źródła danych
Wycena świadczeń	1 pkt = 1 PLN	[44]

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

Ponieważ w przypadku programów lekowych należy uwzględniać tylko te koszty, które odpowiadają zasobom zużywany podczas stosowania danej technologii (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).

W poniższych rozdziałach przedstawiono oszacowanie kosztów jednostkowych, zużycia poszczególnych zasobów oraz wartości parametrów kosztowych wykorzystanych w analizie.

7.5.1. 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 6.6), aktualnie brak jest programu lekowego dla pacjentów dorosłych z GHD).

Przysady 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.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty leku *Omnitrope®* w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. [29].

Tabela 23 Ceny refundowanych produktów leczniczych *Omnitrope®*

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa/ wysokość limitu [PLN/op.]	Koszt z persp. płatnika [PLN/mg]*	Źródła danych
<i>Omnitrope®</i> , roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.); 5 wkł.po 1,5 ml	1 700	1 836,00	1 927,80	77,11	[29]
<i>Omnitrope®</i> , roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.); 5 wkł. po 1,5 ml	3 800	4 104,00	4 309,20	86,18	

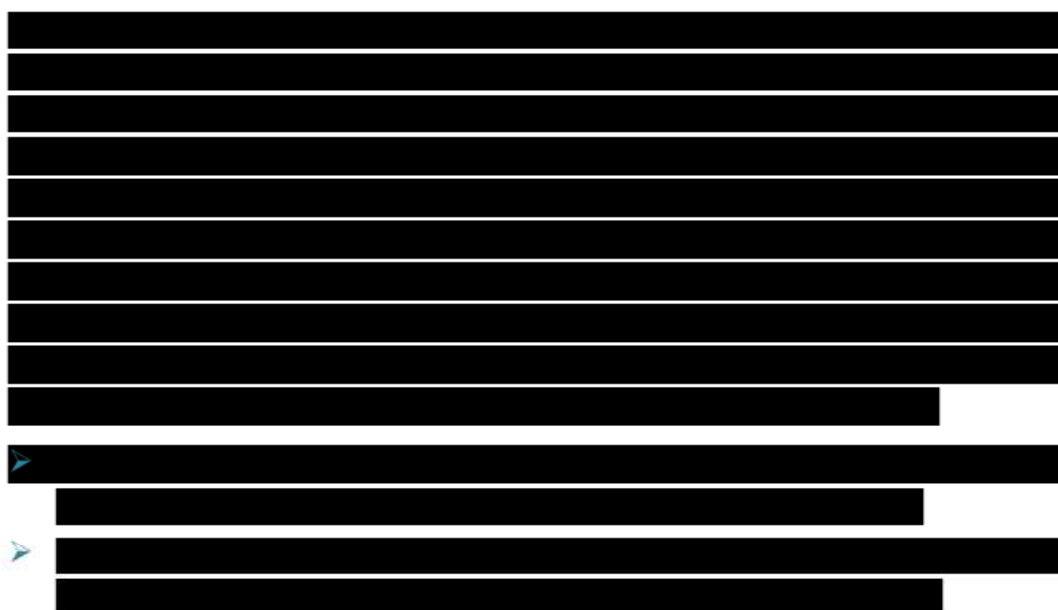
op. – opakowanie; persp. – perspektywa; *koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

Wycenę punktową 1 mg leku przyjęto na aktualnym poziomie 1 pkt NFZ (1 pkt NFZ=1 PLN [19]), a koszt 1 mg wyznaczono jako koszt 1 mg ważony liczbą zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-grudzień 2017 r. [20].

Tabela 24 Koszt za 1 mg produktu *Omnitrope®*

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Liczba mg na op.	Koszt z persp. płatnika [PLN/mg]*	Liczba sprzedanych opakowań w okresie 01-12.2017 r. [20]	Średni ważony koszt za 1 mg z persp. płatnika*	Źródła danych
<i>Omnitrope®</i> , roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.); 5 wkł.po 1,5 ml	25	77,11	21 173,70	83,61	[20, 29]
<i>Omnitrope®</i> , roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.); 5 wkł. po 1,5 ml	50	86,18	26 782,18		

op. – opakowanie; persp. – perspektywa; *koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej (obliczony, jako $(77,11 \text{ PLN/mg} \times 21\,173,70 \text{ op.} \times 25 \text{ mg/op.} + 86,18 \text{ PLN/mg} \times 26\,782,18 \text{ op.} \times 50 \text{ mg/op.}) / (21\,173,70 \text{ op.} \times 25 \text{ mg/op.} + 26\,782,18 \text{ op.} \times 50 \text{ mg/op.})$)



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

Tabela 25 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, 20, 29]
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. [20] (Tabela 24); 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. [11]

Kalkulację zużycia zasobów tj. liczby zużytych jednostek (mg) leku zamieszczono w rozdziale 7.5.6.

7.5.2. Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego dla GHD u dorosłych

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

7.5.2.1. 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. [11].

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. [39]

Tabela 26 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	[39]

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

7.5.2.2. 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). [11] 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 27 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	[39]

* koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

7.5.2.3. 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 [42, 43] oraz leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego wraz z załącznikami [39, 41]. Szczegółową charakterystykę wymienionych poniżej świadczeń zamieszczono w załączniku (załącznik 13.3, Tabela 48).

Tabela 28 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	[39, 42, 43, 41]
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) [24]. 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 [24].

Tabela 29 Częstość wykonywania poszczególnych świadczeń w ramach monitorowania leczenia niedoboru hormonu wzrostu somatropiną [42]

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 30 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	[24, 39, 42, 43, 41], 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 [41].

7.5.3. Koszty w przypadku braku aktywnego leczenia

Aktualnie pacjenci dorośli z GHD, ze względu na brak refundacji preparatów rhGH są 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 [25].

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 [42, 43].

Tabela 31 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	[25, 42, 43]
	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 48); *koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

7.5.4. 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 13.2).

Zidentyfikowano publikację *Jaworski 2012* [21], 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 [15], szczegóły zamieszczono w załączniku 13.4).

W tabeli poniżej zestawiono dane o kosztach bezpośrednich medycznych leczenia choroby niedokrwiennej serca w Polsce bazując na opracowaniu *Jaworski 2012* [21].

Tabela 6 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	[15, 21]

*€1 = 4,0254 PLN; #szczegóły kalkulacji zamieszczono w załączniku 13.4

7.5.5. 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 13.2). 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 niezakończonych 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.

7.5.6. Zużycie zasobów

Liczba zużytych mg somatropiny

Leczenie somatropiną 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 nieosiągania wymaganej dawki, podczas gdy u mężczyzn istnieje niebezpieczeństwo przekraczania wymaganej dawki. Należy stosować minimalną skuteczną dawkę. [11] Dawkowanie somatropiny w programie lekowym mieści się w przedziale 0,1-0,8 mg/dobę [30].

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 32 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 [11]) oraz szczegółowość przedstawionych w analizie *Bolin* 2013 [8] danych (podział na wiek, płeć i wyjściową wartość QoL-AGHDA) w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia 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+ oraz przy założeniu, że rok ma 365,25 dni analogicznie jak w analizie ekonomicznej [27] (średnia dawka dla przyjętych wyjściowych wartości wynosi 0,31 mg/dzień, szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do opracowania). Przyjęcie średniej dawki na poziomie 0,31 mg/dzień jest założeniem konserwatywnym (biorąc pod uwagę wszystkie wartości dawkowania przedstawione w powyższej tabeli średnia dawka wyniesie 0,29 mg/dzień, a zatem w analizie podstawowej przyjęto założenie konserwatywne dotyczące zużycia somatropiny).

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]).

7.6. Zestawienie kosztów i zużytych zasobów w porównywanych scenariuszach

Zestawienie kosztów związanych z leczeniem pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, uwzględnionych w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” przedstawiono poniżej.

Koszty zostały wyznaczone z perspektywy płatnika.

Tabela 33 Zestawienie rocznych kosztów przypadających na pacjenta w porównywanych scenariuszach

Element kosztów	Scenariusz „istniejący”*	Scenariusz „nowy”
Koszty somatropiny/rok [PLN]	0,00	9 528,03# [REDACTED]
Koszty braku aktywnego leczenia/rok [PLN]	0,00	0,00
Koszty kwalifikacji do programu lekowego [PLN]	0,00	338,00
Koszty podania leku w PL [PLN]	0,00	108,16
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym/rok [PLN]	0,00	1 237,44
Koszty leczenia CHD/rok	4 418,92	4 418,92
Koszty leczenia udaru/rok – pierwszy rok [PLN]	17 357,52	17 357,52
Koszty leczenia udaru/rok – kolejne lata [PLN]	5 256,43	5 256,43

* koszty takie same dla stanu aktualnego; # przy założeniu średniej dawki dobowej 0,31 mg/dobę ważonej rozkładem płci (tj. 0,48x0,26 mg/dobę + 0,52x0,36 mg/dobę)

7.7. Proponowany instrument podziału ryzyka

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

8. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego

8.1. Liczba pacjentów w porównywanych scenariuszach

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem somatotropiny (rhGH) oraz braku leczenia u dorosłych z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów w zależności od przebiegu terapii w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szacowaną liczbę pacjentów dla stanu aktualnego (rok 2018), scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, przedstawiono poniżej. Uwzględniono dwumiesięczny przepływ pacjentów ze względu na rezygnację z leczenia, śmiertelność oraz stopień wdrażania terapii w horyzoncie czasowym analizy. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 7 oraz kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO_BIA_Omnitrope.xlsm*).

Tabela 34 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych okresach dwumiesięcznych rozważanego horyzontu czasowego

Okresy dwumiesięczne	Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	
	Rozkład populacji nieleczonej rhGH	Rozkład populacji leczonej rhGH	
		Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie
1	87	87	0
2	147	61	86
3	200	54	146
4	248	50	195
5	294	51	241
6	338	48	288
7	380	47	332
8	421	45	374
9	461	44	414
10	499	43	454
11	537	43	492
12	573	42	530
13	573	5	566
14	573	5	566
15	573	5	566
16	573	5	568
17	573	4	569
18	573	4	569
Rozkład populacji przerywającej leczenie rhGH z powodu przyczyn ogólnych			
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	4	4
5	0	7	7

Okresy	Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”		
6	0	9		
7	0	11		
8	0	13		
9	0	15		
10	0	17		
11	0	19		
12	0	21		
13	0	22		
14	0	24		
15	0	26		
16	0	26		
17	0	26		
18	0	26		
Rozkład populacji, u której wystąpił CHD lub udar				
	CHD	Udar	CHD	Udar
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	1	0	0	0
9	1	1	1	0
10	1	1	1	1
11	1	1	1	1
12	2	1	1	1
13	2	1	1	1
14	2	1	1	1
15	2	1	1	1
16	2	1	2	1
17	3	2	2	1
18	3	2	2	1

8.2. Wydatki całkowite i inkrementalne

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika. Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt całkowity leczenia docelowej populacji pacjentów w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w latach 2019-2021, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2019 r. Przedstawiono również aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (stan aktualny, rok 2018). Wyniki zostały wyrażone w wartościach bezwzględnych i procentowych. Wyniki przedstawiono bez i z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

8.2.1. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków płatnika bez uwzględnienia RSS, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

Tabela 35 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględniania RSS z perspektywy płatnika

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Koszty somatropiny* [PLN]	0	0	0	0	■	■	■	■	■	■
Koszty braku leczenia [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty kwalifikacji do PL [PLN]	0	0	0	0	118 214	89 157	9 725	118 214	89 157	9 725
Koszty podania leków w PL [PLN]	0	0	0	0	37 828	28 530	3 112	37 828	28 530	3 112
Koszt diagnostyki i monitorowania w PL [PLN]	0	0	0	0	269 152	589 516	708 097	269 152	589 516	708 097
Koszty leczenia CHD [PLN]	12 737	0	4 571	9 956	0	2 926	6 430	0	-1 645	-3 526
Koszty leczenia udaru [PLN]	31 135	0	11 173	17 054	0	9 473	14 644	0	-1 700	-2 410
Całkowite wydatki [PLN]	43 871	0	15 744	27 010	■	■	■	■	■	■

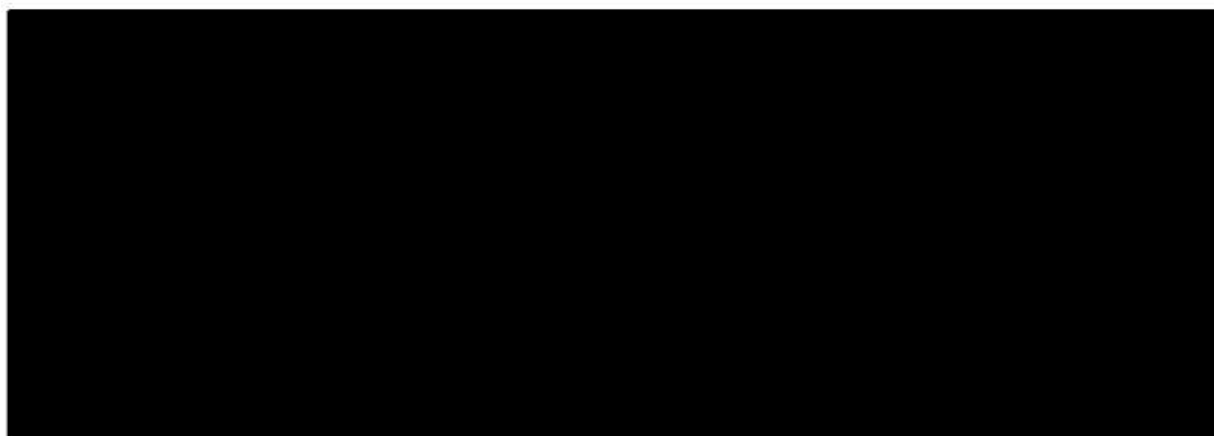
* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

Perspektywa płatnika

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika na leczenie populacji docelowej z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu bez uwzględnienia RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie 0 PLN, 15,74 tys. PLN oraz 27,01 tys. PLN w kolejnych latach horyzontu (2019-2021).

W przypadku wprowadzenia refundacji somatropiny (leku *Omnitrope®*) w ramach programu lekowego leczenia ciężkiego GHD od stycznia 2019 r. bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika

Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji somatropiny będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.



Wykres 6 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika bez uwzględnienia RSS

8.2.2. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków płatnika z uwzględnieniem RSS (opis w rozdziale 7.7), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

Tabela 36 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS z perspektywy płatnika

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Koszty somatropiny* [PLN]	0	0	0	0	■	■	■	■	■	■
Koszty braku leczenia [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty kwalifikacji do PL [PLN]	0	0	0	0	118 214	89 157	9 725	118 214	89 157	9 725
Koszty podania leków w PL [PLN]	0	0	0	0	37 828	28 530	3 112	37 828	28 530	3 112
Koszt diagnostyki i monitorowania w PL [PLN]	0	0	0	0	269 152	589 516	708 097	269 152	589 516	708 097
Koszty leczenia CHD [PLN]	12 737	0	4 571	9 956	0	2 926	6 430	0	-1 645	-3 526
Koszty leczenia udaru [PLN]	31 135	0	11 173	17 054	0	9 473	14 644	0	-1 700	-2 410
Całkowite wydatki [PLN]	43 871	0	15 744	27 010	■	■	■	■	■	■

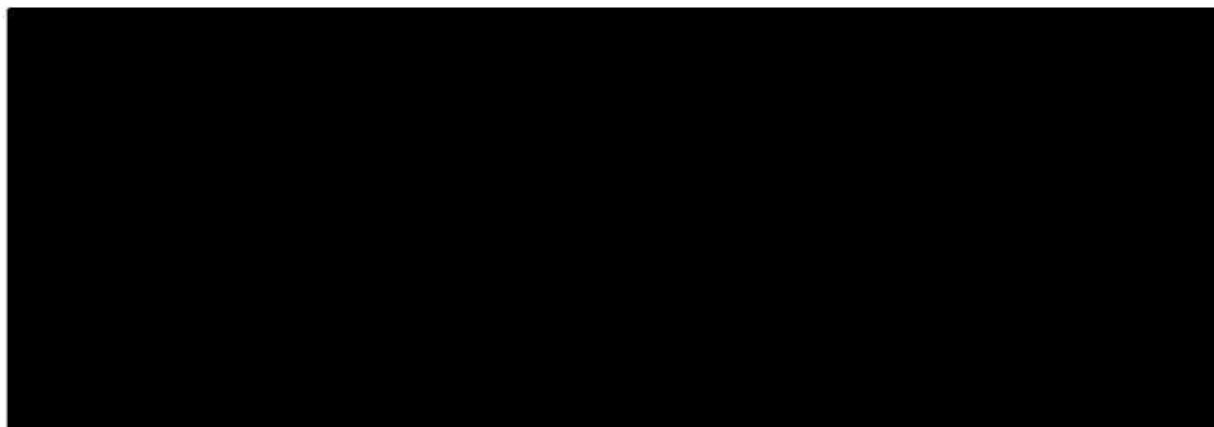
* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

Perspektywa płatnika

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika na leczenie populacji docelowej z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu z uwzględnieniem RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie 0 PLN, 15,74 tys. PLN oraz 27,01 tys. PLN w kolejnych latach horyzontu (2019-2021).

W przypadku wprowadzenia refundacji somatropiny (leku *Omnitrope®*) w ramach programu lekowego leczenia ciężkiego GHD od stycznia 2019 r. z uwzględnieniem RSS wydatki płatnika

Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji somatropiny będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.



Wykres 7 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika z uwzględnieniem RSS

8.3. Analiza scenariuszy skrajnych

Analizę przeprowadzono dodatkowo w przypadku realizacji scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego, tj. generujących największe (scenariusz maksymalny), bądź najmniejsze (scenariusz minimalny) wydatki z punktu widzenia płatnika zbudowanych w oparciu o liczebność populacji docelowej.

8.3.1. Założenia

Jednym z głównych parametrów wpływających na wielkość wydatków płatnika jest populacja pacjentów, którzy będą kwalifikowani do proponowanego programu lekowego. Minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej

wykorzystaną w analizie scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 7.2 (Tabela 15).

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem somatropiny oraz braku leczenia u dorosłych z ciężkim GHD posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów w zależności od przebiegu terapii w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szacowaną liczbę pacjentów w scenariuszu maksymalnym i minimalnym dla scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, przedstawiono w załączniku 13.5.

Uwzględniono 2-miesięczny przepływ pacjentów ze względu na rezygnację z leczenia, wystąpienie CHD lub udaru, śmiertelność oraz stopień wdrażania terapii w horyzoncie czasowym analizy. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 7 oraz kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO_BIA_Omnitrope.xlsm*).

8.3.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków płatnika bez uwzględnienia RSS, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza minimalnego i maksymalnego oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 37 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględnienia RSS z perspektywy płatnika – scenariusz minimalny

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Koszty somatropiny* [PLN]	0	0	0	0	■	■	■	■	■	■
Koszty braku leczenia [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty kwalifikacji do PL [PLN]	0	0	0	0	61 861	46 655	5 089	61 861	46 655	5 089
Koszty podania leków w PL [PLN]	0	0	0	0	19 795	14 930	1 629	19 795	14 930	1 629
Koszt diagnostyki i monitorowania w PL [PLN]	0	0	0	0	140 846	308 491	370 544	140 846	308 491	370 544
Koszty leczenia CHD [PLN]	6 655	0	2 392	5 210	0	1 531	3 365	0	-861	-1 845
Koszty leczenia udaru [PLN]	16 267	0	5 847	8 924	0	4 957	7 663	0	-890	-1 261
Całkowite wydatki [PLN]	22 922	0	8 239	14 134	■	■	■	■	■	■

* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

Tabela 38 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględnienia RSS z perspektywy płatnika – scenariusz maksymalny

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Koszty somatropiny* [PLN]	0	0	0	0	■	■	■	■	■	■
Koszty braku leczenia [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty kwalifikacji do PL [PLN]	0	0	0	0	331 832	250 266	27 299	331 832	250 266	27 299
Koszty podania leków w PL [PLN]	0	0	0	0	106 186	80 085	8 736	106 186	80 085	8 736
Koszt diagnostyki i monitorowania w PL [PLN]	0	0	0	0	755 522	1 654 796	1 987 656	755 522	1 654 796	1 987 656
Koszty leczenia CHD [PLN]	35 739	0	12 831	27 948	0	8 213	18 049	0	-4 618	-9 899
Koszty leczenia udaru [PLN]	87 361	0	31 364	47 871	0	26 592	41 107	0	-4 772	-6 764
Całkowite wydatki [PLN]	123 100	0	44 195	75 819	■	■	■	■	■	■

* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

Scenariusz minimalny

W scenariuszu minimalnym z perspektywy płatnika bez uwzględnienia RSS w latach 2019-2021 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

Scenariusz maksymalny

W scenariuszu maksymalnym z perspektywy płatnika bez uwzględnienia RSS w latach 2019-2021 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

8.3.3. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków płatnika z uwzględnieniem RSS, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza minimalnego i maksymalnego oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 39 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS z perspektywy płatnika – scenariusz minimalny

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Koszty somatropiny* [PLN]	0	0	0	0	■	■	■	■	■	■
Koszty braku leczenia [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty kwalifikacji do PL [PLN]	0	0	0	0	61 861	46 655	5 089	61 861	46 655	5 089
Koszty podania leków w PL [PLN]	0	0	0	0	19 795	14 930	1 629	19 795	14 930	1 629
Koszt diagnostyki i monitorowania w PL [PLN]	0	0	0	0	140 846	308 491	370 544	140 846	308 491	370 544
Koszty leczenia CHD [PLN]	6 655	0	2 392	5 210	0	1 531	3 365	0	-861	-1 845
Koszty leczenia udaru [PLN]	16 267	0	5 847	8 924	0	4 957	7 663	0	-890	-1 261
Całkowite wydatki [PLN]	22 922	0	8 239	14 134	■	■	■	■	■	■

* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

Tabela 40 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS z perspektywy płatnika – scenariusz maksymalny

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Koszty somatropiny* [PLN]	0	0	0	0	■	■	■	■	■	■
Koszty braku leczenia [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty kwalifikacji do PL [PLN]	0	0	0	0	331 832	250 266	27 299	331 832	250 266	27 299
Koszty podania leków w PL [PLN]	0	0	0	0	106 186	80 085	8 736	106 186	80 085	8 736
Koszt diagnostyki i monitorowania w PL [PLN]	0	0	0	0	755 522	1 654 796	1 987 656	755 522	1 654 796	1 987 656
Koszty leczenia CHD [PLN]	35 739	0	12 831	27 948	0	8 213	18 049	0	-4 618	-9 899
Koszty leczenia udaru [PLN]	87 361	0	31 364	47 871	0	26 592	41 107	0	-4 772	-6 764
Całkowite wydatki [PLN]	123 100	0	44 195	75 819	■	■	■	■	■	■

* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

Scenariusz minimalny

W scenariuszu minimalnym z perspektywy płatnika z uwzględnieniem RSS w latach 2019-2021 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

Scenariusz maksymalny

W scenariuszu maksymalnym z perspektywy płatnika z uwzględnieniem RSS w latach 2019-2021 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

8.4. Analiza wrażliwości

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej.

8.4.1. Założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia uwzględniono trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny (analiza podstawowa), uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika.

W ramach dodatkowej analizy wrażliwości oceniano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy podstawowej:

- 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 [41];
- koszt monitorowania w przypadku braku aktywnego leczenia na podstawie opinii eksperta (220,00 PLN);
- wiek chorych (48 lat) z badania RCT (szczegóły analiza ekonomiczna [27]);
- rozkład płci na podstawie badania RCT (szczegóły analiza ekonomiczna [27]);
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia somatropiną na podstawie badania niebędącego badaniem RCT, bazującego na rejestrze KIMS (Abs 1999 [1]) (szczegóły analiza ekonomiczna [27]);
- dolna i górna granica przedziału ufności współczynnika SMR obliczona na podstawie metaanalizy dostępnych danych (szczegóły analiza ekonomiczna [27]);
- perspektywa społeczna (uwzględniająca koszty utraconej produktywności z powodu GHD u pacjentów leczonych rhGH oraz u chorych nieleczonych, szczegółowo przedstawionych w analizie ekonomicznej [27] oraz w kalkulatorze dołączonym do opracowania);
- wysycenie populacji docelowej w 1 i 3 roku trwania programu lekowego.

W tabeli poniżej przedstawiono opis scenariuszy analizy wrażliwości wraz z odpowiednim komentarzem.

Tabela 41 Opis scenariuszy analizy wrażliwości

Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia	Uzasadnienie
AW1: Dawkowanie SOM (0,29 mg/d)	Scenariusz prawdopodobny	Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta, co określa stężenie IGF-1. [11]
AW2: Dawkowanie SOM (0,22 mg/d)	Scenariusz prawdopodobny	
AW3: Dawkowanie SOM (0,39 mg/d)	Scenariusz prawdopodobny	
AW4: Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	Scenariusz mało prawdopodobny	Parametr testowany w celu zbadania wpływu skalkulowanych kosztów monitorowania i diagnostyki.
AW5: Koszt monitorowania w przypadku braku aktywnego leczenia (220,00 PLN)	Scenariusz mało prawdopodobny	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.
AW6: Wiek chorych (48 lat)	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu zbadania wpływu wieku początkowego na wyniki analizy.
AW7: Rozkład płci (K: 45%; M: 55%)	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu zbadania wpływu rozkładu płci na wyniki analizy.
AW8: Odsetek przerwania leczenia (somatropina): 4,39%	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych. Przerwanie leczenia jest indywidualną reakcją u każdego pacjenta.
AW9: SMR (1,06; 1,46)	Scenariusz mało prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych.

Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia	Uzasadnienie
AW10: SMR (1,42; 3,34)	Scenariusz mało prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych.
AW11: Perspektywa społeczna	Scenariusz prawdopodobny	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 analizy ekonomicznej [27].
AW12: Wysycenie populacji docelowej w 1 roku trwania programu	Scenariusz mało prawdopodobny	Biorąc pod uwagę formalności związane z wdrożeniem nowego programu lekowego należy się spodziewać, że w pierwszym roku od rozpoczęcia finansowania PL liczba pacjentów, którzy zostaną objęci nowym PL będzie wzrastać stopniowo. Mało prawdopodobnym wydaje się, zatem, aby wszyscy chorzy kwalifikujący się do PL otrzymali go w pierwszym roku jego trwania. Wysycenie populacji docelowej w trzecim roku trwania programu wydaje się również założeniem mało prawdopodobnym.
AW13: Wysycenie populacji docelowej w 3 roku trwania programu	Scenariusz mało prawdopodobny	

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

Tabela 42 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Dawkowanie somatropiny	0,31 mg/d	a) średnia dawka 0,29 mg/d b) minimalna: 0,22 mg/d; c) maksymalna 0,39 mg/d	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+ oraz przy założeniu, że rok ma 365,25 dni analogicznie jak w analizie ekonomicznej [23] (średnia dawka dla przyjętych wyjściowych wartości wynosi 0,31 mg/dzień, szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do opracowania). / Jedna wielkość dawkowania dla wszystkich chorych bez podziału na płeć i wiek dla przedziału QoL-AGHDA 12+ otrzymana, jako średnia (0,29 mg/d) oraz najniższe i najwyższe raportowane (0,22 mg/d; 0,39 mg/d [8]).
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym	1 237,44 PLN	1 784,64 PLN	Kalkulacja na podstawie projektu programu lekowego (szczegóły rozdział 7.5.2.3). / Wielkość ryczałtu diagnostycznego dla innego programu lekowego („Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) hormonem wzrostu”) [41].

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Koszt monitorowania w przypadku braku aktywnego leczenia	0 PLN	220,00 PLN	Założenie konserwatywne, że pacjenci nieleczeni rhGH nie są objęci opieką w 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 [25, rozdział 7.5.3].
Wiek chorych	49 lat	48 lat	Na podstawie badania niebędącego badaniem RCT, bazującego na rejestrze KIMS oraz kohorcie z czterech krajów europejskich (Koltowska-Haggstrom 2006 [22]). / Na podstawie badań RCT (szczegóły analiza ekonomiczna [27]).
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 (Koltowska-Haggstrom 2006 [22]). / Na podstawie badań RCT (szczegóły analiza ekonomiczna [27]).
Przerwanie leczenia (somatropina)	4,51%	4,39%	W analizie podstawowej wykorzystano wartości otrzymane z badania RCT (szczegóły analiza ekonomiczna [27]). / Wyniki badania niebędącego badaniem RCT, bazującego na rejestrze KIMS (Abs 1999 [1]).
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 - szczegóły analiza ekonomiczna [27]. / Dolna i górna granica przedziału ufności dla parametru SMR (szczegóły analiza ekonomiczna [27]).
Perspektywa społeczna	perspektywa płatnika	perspektywa społeczna uwzględniająca koszty bezpośrednie medyczne oraz koszty utraconej produktywności z powodu GHD	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4] oraz Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [32]. / 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). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w uzasadnionych przypadkach można wykonać analizę wpływu na budżet dodatkowo z perspektywy społecznej [4].

Powyższe parametry wykorzystano w analizie wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika zarówno dla wariantu bez uwzględnienia RSS jak i z uwzględnieniem RSS.

Realizacja wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika.

[REDACTED]

Tabela 43 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – dodatkowa analiza wrażliwości – bez uwzględnienia RSS

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Analiza podstawowa	43 871	0	15 744	27 010							
Scenariusz maksymalny	123 100	0	44 195	75 819							
Scenariusz minimalny	22 922	0	8 239	14 134							
AW1: Dawkowanie SOM (0,29 mg/d)	43 871	0	15 744	27 010							
AW2: Dawkowanie SOM (0,22 mg/d)	43 871	0	15 744	27 010							
AW3: Dawkowanie SOM (0,39 mg/d)	43 871	0	15 744	27 010							
AW4: Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	43 871	0	15 744	27 010							
AW5: Koszt monitorowania w przypadku braku aktywnego leczenia (220,00 PLN)	170 190	48 179	121 017	153 134							
AW6: Wiek chorych (48 lat)	43 871	0	15 836	27 129							

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
	Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
AW7: Rozkład płci (K: 45%; M: 55%)	44 601	0	15 942	27 285	■	■	■	■	■	■
AW8: Odsetek przerwania leczenia (somatropina): 4,39%	43 871	0	15 744	27 010	■	■	■	■	■	■
AW9: SMR (1,06; 1,46)	43 871	0	16 124	27 505	■	■	■	■	■	■
AW10: SMR (1,42; 3,34)	43 871	0	15 374	26 521	■	■	■	■	■	■
AW11: Perspektywa społeczna	43 871	1 771 175	3 885 833	4 663 653	■	■	■	■	■	■
AW12: Wysycenie populacji docelowej w 1 roku trwania programu	43 871	0	24 047	29 920	■	■	■	■	■	■
AW13: Wysycenie populacji docelowej w 3 roku trwania programu	43 871	0	10 434	19 337	■	■	■	■	■	■

8.4.3. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Realizacja wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (oprócz perspektywy społecznej) nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika. Jedynie w przypadku przyjęcia perspektywy społecznej otrzymujemy oszczędności w zakładanym horyzoncie czasowym.

Tabela 44 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z perspektywy płatnika – dodatkowa analiza wrażliwości – z uwzględnieniem RSS

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]			
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Analiza podstawowa	43 871	0	15 744	27 010	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	123 100	0	44 195	75 819	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz minimalny	22 922	0	8 239	14 134	■	■	■	■	■	■	■
AW1: Dawkowanie SOM (0,29 mg/d)	43 871	0	15 744	27 010	■	■	■	■	■	■	■
AW2: Dawkowanie SOM (0,22 mg/d)	43 871	0	15 744	27 010	■	■	■	■	■	■	■
AW3: Dawkowanie SOM (0,39 mg/d)	43 871	0	15 744	27 010	■	■	■	■	■	■	■
AW4: Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	43 871	0	15 744	27 010	■	■	■	■	■	■	■
AW5: Koszt monitorowania w przypadku braku aktywnego leczenia (220,00 PLN)	170 190	48 179	121 017	153 134	■	■	■	■	■	■	■
AW6: Wiek chorych (48 lat)	43 871	0	15 836	27 129	■	■	■	■	■	■	■

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET - SOMATROPINA (OMNITROPE®)

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

PROMUJĄCEJ WZRASTANIE

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) Inkrementalne [PLN]		
	Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
AW7: Rozkład płci (K: 45%; M: 55%)	44 601	0	15 942	27 285	■	■	■	■	■	■
AW8: Odsetek przerwania leczenia (somatropina): 4,39%	43 871	0	15 744	27 010	■	■	■	■	■	■
AW9: SMR (1,06; 1,46)	43 871	0	16 124	27 505	■	■	■	■	■	■
AW10: SMR (1,42; 3,34)	43 871	0	15 374	26 521	■	■	■	■	■	■
AW11: Perspektywa społeczna	43 871	1 771 175	3 885 833	4 663 653	■	■	■	■	■	■
AW12: Wysycenie populacji docelowej w 1 roku trwania programu	43 871	0	24 047	29 920	■	■	■	■	■	■
AW13: Wysycenie populacji docelowej w 3 roku trwania programu	43 871	0	10 434	19 337	■	■	■	■	■	■

8.5. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) wykazała wzrost kosztów refundacji [37], w osobnym dokumencie przedstawiono również analizę racjonalizacyjną.

9. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Obecnie na wykazie leków refundowanych preparaty somatropiny są objęte bezpłatnymi programami lekowymi jedynie w populacji pediatrycznej [29]. Diagnostyka i leczenie somatropiną powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarzy z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu pacjentów z zaburzeniami wzrostu [11].

W wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej nie wystąpi, zatem konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady leczenia niedoboru hormonu wzrostu zdefiniowane w opisie programu lekowego.

10. Aspekty etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja o finansowaniu leku *Omnitrope*® nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujących ten lek.

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. 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.

Uruchomienie programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu spowoduje wygenerowanie w tej grupie korzyści istotnych zarówno z punktu widzenia jednostki, jak i całego społeczeństwa, nieosiągalnych w inny sposób.

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej (wymień, które)?	☐	☒	
Czy niekwestionowany jest równy dostęp technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	☒	☐	
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób?	☒	☐	Technologia lekowa będzie dostępna w ramach programu lekowego, co powoduje, że jest skierowana do wąskiej populacji chorych.
Czy spodziewana jest korzyść mała, ale powszechna?	☐	☒	
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	☒	☐	
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	☒	☐	Dla tych chorych nie ma obecnie dostępnej żadnej innej metody leczenia farmakologicznego.
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:			
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	☐	☒	

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych	☐	☒	
powodować lub zmieniać stygmatyzację	☐	☒	
wywoływać lęk	☐	☒	
powodować dylematy moralne	☐	☒	
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne	☐	☒	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	☐	☒	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	☐	☒	Finansowanie somatropiny jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w wykazie leków refundowanych (Obwieszczenia MZ) – stworzenia programu dla dorosłych z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu.
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	☐	☒	
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	☒	☐	Pacjenci leczeni produktem leczniczym <i>Omnitrope</i> [®] powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i zapoznać się z instrukcją dotyczącą wstrzykiwania produktu leczniczego przed podaniem. Ponadto pierwsza dawka leku powinna być podana pod nadzorem lekarza.
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	☐	☒	
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeby czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?	☐	☒	Terapia wymaga czynnego udziału chorego w leczeniu, szczególnie w przypadku leku podawanego w ramach programu lekowego.

11. Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano roczne wydatki z perspektywy płatnika związane z wprowadzeniem do refundacji somatropiny podawanej w postaci wstrzyknięć podskórnych (*Omnitrope*®, 5 i 10 mg/1,5 ml; roztwór do wstrzykiwań) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu w horyzoncie trzech pierwszych lat (2019-2021) od wprowadzenia leku *Omnitrope*® na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (WLR)”, stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego (PL) [30].

W Polsce brak jest kompleksowych (dużych, prospektywnych, ogólnopopulacyjnych) badań epidemiologicznych w zakresie identyfikacji danych dotyczących określenia współczynników chorobowości oraz zapadalności. Obecnie w kraju nie ma również prowadzonego rejestru chorych dorosłych na GHD. Należy jednak podkreślić, że niedobór hormonu wzrostu u dorosłych to schorzenie o charakterze rzadkim (chorobowość na poziomie 2 na 10 000 osób). W opinii ekspertów w pierwszych latach realizacji programu lekowego dla somatropiny przewiduje się włączenie terapii u około [redacted] pacjentów dorosłych z ciężkim GHD. [24, 23]

Brak polskich danych epidemiologicznych oraz wynikające z tego ograniczenia (wskazane powyżej) były powodem, dla którego autorzy analizy zdecydowali się przedstawić możliwe sposoby (warianty) kalkulacji populacji docelowej w zależności od wykorzystanych danych wyjściowych.

- W pierwszej kolejności określono wyjściowe dane dotyczące chorobowości i zapadalności na GHD. Ze względu na brak dostępu do pacjentów, u których diagnoza GHD została postawiona wiele lat wcześniej, należy się spodziewać, że grupa nowo zdiagnozowanych przypadków w pierwszej kolejności kwalifikować się będzie do włączenia do programu lekowego.
- Następnie zgodnie z kryteriami włączenia pacjentów do programu lekowego wykorzystano dane dotyczące częstości występowania ciężkiego niedoboru GH (<3 ng/mL).

Przedstawione w powyższych wariantach dane zostały ocenione oraz dokonano wyboru sposobu kalkulacji populacji docelowej wykorzystanej w analizie podstawowej na podstawie następujących kryteriów:

- wiarygodność wewnętrzną;
- aktualność,
- spójność (porównywano poszczególne źródła danych między sobą),
- wiarygodność zewnętrzną (polskie dane).

Z uwagi na brak rejestrów, brak polskich danych epidemiologicznych oraz biorąc pod uwagę trudności związane z identyfikacją pacjentów dorosłych z GHD (szczególnie AO-GHD) wynikające z braku finansowania leczenia rhGH w analizowanej populacji (chorzy ci nie są aktualnie objęci opieką medyczną) dane dotyczące zapadalności na GHD oraz opinie ekspertów medycznych są najbardziej wiarygodnym oraz aktualnym źródłem polskich danych dotyczących liczby pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego.

Za wariant podstawowy przyjęto oszacowanie z wariantu 2 (na podstawie zapadalności). Jest to wariant skalkulowany na podstawie jednego wiarygodnego badania epidemiologicznego. W scenariuszu minimalnym uwzględniono minimalną wartość oszacowań z wariantu 3 (wariant minimalny na podstawie opinii ekspertów medycznych), a w scenariuszu maksymalnym uwzględniono wartości oszacowane na podstawie chorobowości wg opinii brytyjskiego *The Society for Endocrinology* w wariancie 1 (wariant maksymalny).

Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, że liczebność populacji docelowej została oszacowana prawidłowo. Należy jednak podkreślić, iż, jak sugerują eksperci, w związku z trudnościami związanymi z określeniem liczby chorych, którzy kwalifikować się będą do proponowanego programu lekowego, przedstawione kalkulacje mogą być nieznacznie przeszacowane.

12. Wnioski końcowe

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku *Omnitrope*[®] (5 i 10 mg/1,5 ml, roztwór do wstrzykiwań) zawierającego somatropinę pozwoliłoby na uzyskanie dostępu do skutecznej opcji terapeutycznej dla dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu.

Należy jednak pamiętać, że niedobór hormonu wzrostu u dorosłych jest schorzeniem o charakterze rzadkim, występującym z częstością 2 przypadki na 10 000 osób [9], 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 somatropiną tej grupy chorych, dzięki zwiększeniu jej dostępności pozwoli uzyskać znaczne korzyści kliniczne, jak również społeczne (zwiększenie wydajności w pracy) przy stosunkowo niewygórowanych, w związku z ograniczoną liczebnością tej populacji, łącznych wydatkach płatnika.

13. Załączniki

13.1. Ocena zgodności analizy wpływu na budżet z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy wpływu na budżet podmiotu do finansowania świadczeń ze środków publicznych 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 [32].

Parametr			Komentarz
BIA zawiera (§ 6. Ust. 1)			
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji: - obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; - docelowej, wskazanej we wniosku; - w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	☒ Rozdział 7.3 ☒ Rozdział 7.3 ☒ Rozdział 7.3	
2.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją.	☒	Rozdział 7.2, 8.1 (Tabela 34)
3.	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje.	☒	Rozdział 8.2.1 (Tabela 35)
4.	Ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że MZ nie wyda decyzji o objęciu refundacją.	☒	Rozdział 8.2.1 (Tabela 35)
5.	Ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją.	☒	Rozdział 8.2.1 (Tabela 35)
6.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	☒	Rozdział 8.2.1 (Tabela 35)

Parametr			Komentarz
7.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6.	☒	Rozdział 8.3
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt. 4 i 5.	☒	Od Tabela 7 do Tabela 40
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt. 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu.	☒	Rozdział 6.6, Rozdział 7
10.	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5.	☒	Plik <i>NUEVO_BIA_Omnitrope.xlsx</i>
Oszacowań, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5, dokonuje się w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet. (§ 6. Ust. 2)			☒ Rozdział 6.3, Rozdział 7.3, Rozdział 7.5, Rozdział 8
Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w pkt. 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane. (§ 6. Ust. 3)			☐ Nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach (§ 6. Ust. 4):			
▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS;			☒ Rozdział 8.2.1, 8.3.2
▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS).			☒ Rozdział 8.2.2, 8.3.3
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. Ust. 5)			☐ Nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 (tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności) i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (dopuszcza się tworzenie wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków). (§ 6. Ust. 6)			☒ Rozdział 6.6
Analiza musi zawierać:			
1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 1)			☒ Rozdział 16
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)			☒ Rozdział 16 i 2 [25], [24 dostępne na życzenie]

13.2. Strategie wyszukiwania kluczowych danych

Tabela 45 Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych oraz kosztowych w bazie PubMed (data 6.03.2018 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

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#26	Search Prevalence	2 377 335
#27	Search "Prevalence"[Mesh]	247 799
#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

Tabela 46 Strategia wyszukiwania kosztów leczenia CHD w Polsce w bazie PubMed (data 14.03.2018 r.)

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

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#17	# 8 and #11 and #16	232

Tabela 47 Strategia wyszukiwania kosztów leczenia udaru w Polsce w bazie PubMed (data 14.03.2018 r.)

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

13.3. Charakterystyka świadczeń

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych świadczeń, które posłużyły do kalkulacji kosztów monitorowania leczenia somatropiną w ramach programu lekowego [42].

Tabela 48 Charakterystyka wybranych świadczeń [42, 40]

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: 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.

13.4. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

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

Tabela 49 Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

Wskaźniki cen towarów i usług (GUS [15])												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: $\text{Inflacja}_n = ((1 + \text{Inflacja}_1/100) \times (1 + \text{Inflacja}_2/100) \times \dots \times (1 + \text{Inflacja}_n/100) - 1) \times 100\%$

13.5. Przepływ pacjentów w scenariuszu minimalnym i maksymalnym

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność pacjentów w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 50 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych okresach dwumiesięcznych rozważanego horyzontu czasowego – scenariusz minimalny

Okresy dwumiesięczne	Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	
	Rozkład populacji nieleczonej rhGH	Rozkład populacji leczonej rhGH	
		Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie
1	45	45	0
2	77	32	45
3	104	28	76
4	130	26	102
5	154	27	126
6	177	25	151
7	199	24	173
8	220	24	196
9	241	23	217
10	261	23	237
11	281	22	257
12	300	22	277
13	300	3	296
14	300	3	296
15	300	3	296
16	300	3	297
17	300	2	298
18	300	2	298
Rozkład populacji przerywającej leczenie rhGH z powodu przyczyn ogólnych			
1	0	0	
2	0	0	
3	0	0	
4	0	2	
5	0	3	
6	0	5	
7	0	6	
8	0	7	
9	0	8	
10	0	9	
11	0	10	
12	0	11	
13	0	12	
14	0	13	
15	0	13	
16	0	13	

Okresy	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
17	0		13	
18	0		13	
Rozkład populacji, u których wystąpił CHD lub udar				
	CHD	Udar	CHD	Udar
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
10	1	0	0	0
11	1	0	0	0
12	1	1	1	0
13	1	1	1	0
14	1	1	1	1
15	1	1	1	1
16	1	1	1	1
17	1	1	1	1
18	1	1	1	1

Tabela 51 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych okresach dwumiesięcznych rozważanego horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny

Okresy dwumiesięczne	Scenariusz „istniejący”	Scenariusz „nowy”	
	Rozkład populacji nieleczonej rhGH	Rozkład populacji leczonej rhGH	
		Rozpoczynający leczenie	Kontynuujący leczenie
1	243	243	0
2	412	170	242
3	560	151	409
4	697	140	547
5	827	143	676
6	950	135	808
7	1 068	131	931
8	1 182	127	1 049
9	1 293	124	1 163
10	1 401	122	1 274
11	1 506	119	1 381
12	1 609	117	1 486
13	1 609	15	1 589
14	1 609	15	1 589
15	1 609	15	1 589
16	1 609	15	1 594

Okresy	Scenariusz „Istniejący”	Scenariusz „nowy”		
17	1 609	11	1 598	
18	1 609	11	1 598	
Rozkład populacji przerywającej leczenie rhGH z powodu przyczyn ogólnych				
1	0	0		
2	0	0		
3	0	0		
4	0	11		
5	0	18		
6	0	25		
7	0	31		
8	0	37		
9	0	43		
10	0	48		
11	0	53		
12	0	58		
13	0	63		
14	0	68		
15	0	72		
16	0	72		
17	0	72		
18	0	72		
Rozkład populacji, u których wystąpił CHD lub udar				
	CHD	Udar	CHD	Udar
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	1	1	1	1
8	2	1	1	1
9	3	2	2	1
10	3	2	2	2
11	4	2	3	2
12	4	3	3	2
13	5	3	3	3
14	6	3	4	3
15	6	4	4	3
16	7	4	4	4
17	7	4	5	4
18	8	5	5	4

14. Spis tabel

Tabela 1 Leki refundowane w Polsce w zaburzeniach wzrostu – lista B. Leki dostępne w ramach programu lekowego	13
Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
Tabela 3 Kryteria kwalifikacji do poziomu odpłatności zgodnie z art. 14 ustawy [37]	16
Tabela 4 Leki refundowane w Polsce w zaburzeniach wzrostu – lista B. Leki dostępne w ramach programu lekowego	16
Tabela 5 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [37]	17
Tabela 6 Kryteria włączenia publikacji dotyczących epidemiologii niedoboru hormonu wzrostu	19
Tabela 7 Chorobowość na GHD u osób dorosłych	20
Tabela 8 Zapadalność na GHD u osób dorosłych	21
Tabela 9 Odsetek pacjentów z co najmniej jednym dodatkowym niedoborem hormonu wzrostu	21
Tabela 10 Odsetek pacjentów z ciężkim (<3 ng/mL) niedoborem hormonu wzrostu	22
Tabela 11 GHD – dane epidemiologiczne i eksperckie będące podstawą w oszacowaniu populacji docelowej – zestawienie	23
Tabela 12 Kalkulacja populacji docelowej – wariant 1	24
Tabela 13 Kalkulacja populacji docelowej – wariant 2	25
Tabela 14 Kalkulacja populacji docelowej – wariant 3	25
Tabela 15 Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego	26
Tabela 16 Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego [30]	28
Tabela 17 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	28
Tabela 18 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	29
Tabela 19 Liczebność populacji docelowej – zestawienie oszacowań	29
Tabela 20 Udział terapii stosowanych w leczeniu ciężkiego GHD u dorosłych – stan aktualny, scenariusz „istniejący”	30
Tabela 21 Udział terapii stosowanych w leczeniu ciężkiego GHD u dorosłych – scenariusz „nowy”	30
Tabela 22 Wycena punktowa NFZ	34
Tabela 23 Ceny refundowanych produktów leczniczych Omnitrope®	35
Tabela 24 Koszt za 1 mg produktu Omnitrope®	35
Tabela 25 Koszt 1 mg produktu leczniczego Omnitrope® z perspektywy płatnika	36
Tabela 26 Kwalifikacja i weryfikacja leczenia hormonem wzrostu w ramach programu lekowego	37
Tabela 27 Koszty podania leku w ramach programu lekowego	37
Tabela 28 Wycena uwzględnionych w analizie świadczeń	38
Tabela 29 Częstość wykonywania poszczególnych świadczeń w ramach monitorowania leczenia niedoboru hormonu wzrostu somatropiną [42]	39
Tabela 30 Ryczałt roczny za diagnostykę w programie lekowym dla somatropiny	39
Tabela 31 Koszty w przypadku braku aktywnego leczenia (brak leczenia rhGH) w ciągu roku – analiza wrażliwości	40
Tabela 32 Średnie zużycie somatropiny na rok w zależności od grupy wiekowej, płci i wyjściowej wartości kwestionariusza QoI-AGHDA na podstawie danych z bazy KIMS [8]	43

Tabela 33 Zestawienie rocznych kosztów przypadających na pacjenta w porównywanych scenariuszach	44
Tabela 34 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych okresach dwumiesięcznych rozważanego horyzontu czasowego	45
Tabela 35 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględnienia RSS z perspektywy płatnika.....	48
Tabela 36 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS z perspektywy płatnika.....	50
Tabela 37 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględnienia RSS z perspektywy płatnika – scenariusz minimalny.....	53
Tabela 38 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględnienia RSS z perspektywy płatnika – scenariusz maksymalny	54
Tabela 39 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS z perspektywy płatnika – scenariusz minimalny.....	56
Tabela 40 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS z perspektywy płatnika – scenariusz maksymalny	57
Tabela 41 Opis scenariuszy analizy wrażliwości.....	59
Tabela 42 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów	60
Tabela 43 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych – dodatkowa analiza wrażliwości – bez uwzględnienia RSS.....	63
Tabela 44 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z perspektywy płatnika – dodatkowa analiza wrażliwości – z uwzględnieniem RSS	66
Tabela 45 Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych oraz kosztowych w bazie <i>PubMed</i> (data 6.03.2018 r.).....	77
Tabela 46 Strategia wyszukiwania kosztów leczenia CHD w Polsce w bazie <i>PubMed</i> (data 14.03.2018 r.)	77
Tabela 47 Strategia wyszukiwania kosztów leczenia udaru w Polsce w bazie <i>PubMed</i> (data 14.03.2018 r.).....	79
Tabela 48 Charakterystyka wybranych świadczeń [42, 40].....	80
Tabela 49 Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych.....	80
Tabela 50 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych okresach dwumiesięcznych rozważanego horyzontu czasowego – scenariusz minimalny	81
Tabela 51 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych okresach dwumiesięcznych rozważanego horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny.....	82

15. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Zarys ogólnych założeń scenariusza "istniejącego" i scenariusza "nowego"	12
Wykres 1 Odsetek pacjentów z izolowanym niedoborem hormonu wzrostu (IGHD) w rejestrach	21
Wykres 2 Odsetek pacjentów z ciężkim (<2 mU/l) niedoborem GH w zależności od liczby dodatkowych niedoborów - Toogood 1994 [36].....	22
Wykres 3 Przepływ pacjentów w programie lekowym – wariant podstawowy.....	32
Wykres 4 Przepływ pacjentów w programie lekowym – wariant minimalny.....	32
Wykres 5 Przepływ pacjentów w programie lekowym – wariant maksymalny	33
Wykres 6 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika bez uwzględnienia RSS	49
Wykres 7 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika z uwzględnieniem RSS	51

16. Referencje

1. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Ståhl E et al. 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 et al. 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. Analiza weryfikacyjna AOTM dla wniosku o objęcie refundacją leku *Omnitrope* (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, EAN 5909990050161; *Omnitrope* (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, EAN 5909990072897; leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9) (AOTM-OT-4351-22/2014): http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/090/AW/090_AW1.OT.4351.28_Signifor_2017.09.22_APD_2.0.pdf (ostatni dostęp: 27.02.2018 r.)
6. Attanasio AF, Bates PC, Ho KK et al. Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status – 3-year results from the HypoCCS Database. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87:1600–1606.
7. Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray RD et al. European Congress of Endocrinology. Latest Results from the Patro Adults Study of Omnitrope® for the Treatment of Adult Patients with Growth Hormone Deficiency. ECE 2016, Munich, Germany, 28-31 May 2016.
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. 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; 6(19): 1-106.
10. Burman P, Broman JE, Hetta J et al. 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.
11. Charakterystyka produktu leczniczego *Omnitrope*®.
12. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2004 Jun 12;363(9425):1977-87.
13. Erfurth EM. Epidemiology of adult growth hormone deficiency. Prevalence, incidence, mortality and morbidity. *Front Horm Res*. 2005;33:21-32. Review.
14. Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Feb;78(2):278-84.
15. 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/>.

16. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.) <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1,5.html> (ostatni dostęp 23.03.2018).
17. Gryczyńska M. Dlaczego powinniśmy prowadzić leczeni substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych? Endokrynologia Pediatryczna. 3/2004; 2(7). http://www.endokrynologiapediatryczna.pl/contents/files/a_170.pdf
18. Gutierrez LP, Koltowska-Haggstrom M, Jonsson PJ et al. Registries as a tool in evidence-based medicine: example of KIMS (Pfizer International Metabolic Database). Pharmacoeconomics and Drug Safety 2008;17:90-102.
19. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2017 (stan na 27.02.2018 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
20. 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>
21. Jaworski R, Jankowska EA, Ponikowski P et al. Costs of management of patients with coronary artery disease in Poland: the multicenter RECENT study. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2012;122(12):599-607.
22. Koltowska-Haggström M, Mattsson AF, Monson JP et al. 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.
23. Lewiński A, Smyczyńska J, Stawerska R et al. Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie, Łódź, 2018.
24. Materiały udostępnione przez Firmę Zlecającą (data of file).
25. NUEVO HTA. Opinia eksperta medycznego wykorzystana w analizie uzyskana drogą konsultacji bezpośrednich i mailowych: Kraków 2018 r.
26. NUEVOHTA. 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).
27. NUEVOHTA. Analiza ekonomiczna: *Omnitrope*® (somatropina) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
28. NUEVOHTA. 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).
29. 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. Zdrow. 2018.32): <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-kwiecien-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2018>
30. 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)” dostarczony przez firmę Zlecającą (Sandoz).
31. Regal M, Páramo C, Sierra SM et al. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Dec;55(6):735-40.
32. 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.
33. Sassolas G, Chazot FB, Jaquet P et al. GH deficiency in adults: an epidemiological approach. Eur J Endocrinol. 1999 Dec;141(6):595-600.
34. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T et al. Incidence of GH deficiency – a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2006 Jul;155(1):61-71.

35. Terminy posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu http://hormonwzrostu.czgd.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=102&Itemid=78
36. Toogood AA, Beardwell CG, Shalet SM. The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Oct;41(4):511-6.
37. 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.
38. Van Nieuwpoort IC, van Bunderen CC, Arwert LI et al. Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in Adults: patient characteristics and diagnostic test procedures. European Journal of Endocrinology 2011;164:491-497.
39. 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).
40. 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.
41. 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 programy zdrowotne (lekowe).
42. 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.
43. 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.
44. 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 programy zdrowotne (lekowe).