

Somatropina (Genotropin®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2019

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Pfizer Biopharmaceuticals Group
Pfizer Polska sp. z o.o.
Żwirki i Wigury 16B
02-092 Warszawa
Polska

Informacje dodatkowe

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Pfizer Polska.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy	7
1.2 Komparatory	7
1.3 Populacja	7
1.4 Typ analizy ekonomicznej	7
1.5 Perspektywa	8
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	8
1.7 Cena przedmiotowej technologii	9
■ ■ ■	10
1.9 Ustalenie ceny progowej	11
2 Metodyka analizy	12
2.1 Ogólna charakterystyka	12
2.2 Opis modelu	12
2.3 Parametry modelu	15
2.3.1 Charakterystyka wyjściowa populacji	15
2.3.2 Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu	19
2.4 Użyteczności	22
2.5 Koszty	23
2.5.1 Koszty wnioskowanego leku	24
2.5.2 Koszt technologii opcjonalnych	25
2.5.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego	25
2.5.4 Koszty podania leku	26
2.5.5 Koszty monitorowania leczenia	26
2.5.6 Koszty w przypadku braku aktywnego leczenia	28
2.5.7 Koszty choroby niedokrwiennej serca (CHD)	28
2.5.8 Koszty udaru	29
2.5.9 Koszty utraconej produktywności spowodowanej nieobecnością w pracy	29
2.6 Zestawienie parametrów	30
2.7 Zakres analizy wrażliwości	32
2.8 Walidacja modelu	35
2.8.1 Walidacja wewnętrzna	35
2.8.2 Walidacja konwergencji	35
2.8.3 Walidacja zewnętrzna	35
3 Wyniki	36

3.1	Wyniki analizy podstawowej.....	36
3.2	Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości	37
4	Ograniczenia	40
5	Dyskusja	41
6	Wnioski końcowe	43
7	Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych	44
7.1	Metodyka przeglądu.....	44
7.2	Wyniki przeglądu	47
7.3	Omówienie włączonych badań i wnioski	49
7.3.1	Bolin 2013.....	49
7.3.2	Bansback 2002.....	50
7.3.3	Podsumowanie	51
8	Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności	52
8.1	Metodyka przeglądu.....	52
8.2	Wyniki przeglądu	53
8.3	Omówienie włączonych badań i wnioski	54
9	Aneks 4. Zużycie roczne somatropiny w populacji badanej bazy KIMS	57
10	Aneks 5. Badania wykonywane w zakresie monitorowania skuteczności leczenia w programie lekowym	58
11	Aneks 6. Omówienie załączonych plików MS Excel	59
	Spis rysunków	60
	Spis tabel.....	61
	Bibliografia.....	63

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
BMI	indeks masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
CHD	choroba niedokrwienność serca (ang. <i>coronary heart disease</i>)
FT4	tyroksyna
GH	hormon wzrostu (ang. <i>growth factor</i>)
GHD	niedobór hormonu wzrostu (ang. <i>growth hormone deficiency</i>)
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>High Density Lipoprotein</i>)
IGF-I	insulinopodobny czynnik wzrostu
j.m.	jednostka międzynarodowa
KIMS	ang. <i>Pfizer International Database</i>
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>Low Density Lipoprotein</i>)
mg	miligram
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
QoL-AGHDA	skala jakości życia (ang. <i>Assessment of GHD in Adults</i>)
rhGH	ludzki rekombinowany hormon wzrostu (somatropina) (ang. <i>recombinant human growth hormone</i>)
■	■
SMR	standaryzowany współczynnik umieralności (ang. <i>standardized mortality ratio</i>)
TSH	hormon tyreotropowy
WHR	stosunek talia-biodra (ang. <i>waist-hip ratio</i>)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Genotropin® (substancja czynna somatropina) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, tj. zasadności uwzględniającej koszt stosowania leczenia w zestawieniu z uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”.

Metodyka

W analizie założono finansowanie Genotropin® (somatropina) w populacji dorosłych oraz młodzieży z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w ramach nowo utworzonego programu lekowego przy cenie zbytu netto wynoszącej [redacted] za prezentację Genotropin® 12 oraz [redacted] za prezentację Genotropin® 5,3. [redacted]

W ramach niniejszej analizy zestawiono koszty i konsekwencje leczenia lekiem Genotropin® w porównaniu do braku leczenia (placebo). Dobór komparatora wynikał z rozważań przedstawionych w analizie problemu decyzyjnego.

Porównanie z wybranym komparatorem przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, z uwagi na to, że niedobór hormonu wzrostu silnie wpływa na jakość życia chorego, tak więc określenie wpływu leczenia na ten element jest istotną częścią oceny uzyskiwanych korzyści klinicznych, które należy zestawić z ponoszonymi wydatkami na leczenie.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu decyzyjnego Markowa z 20-letnim horyzontem czasowym, stworzonego i zaimplementowanego w programie Microsoft Office Excel 2016 przez autorów niniejszego opracowania. Konstrukcję modelu i prawdopodobieństwa zdarzeń oparto na opublikowanej analizie ekonomicznej Bolin 2013.

Wyniki

Leczenie somatropiną (Genotropin®) jest [redacted] od braku leczenia (placebo), [redacted], co zostało potwierdzone w wynikach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Leczenie somatropiną wiąże się [redacted], z kolei różnica w kosztach całkowitych [redacted].

W porównaniu z placebo terapia somatropiną jest [redacted]

Podsumowanie i wnioski

Przeprowadzona analiza wykazała, że somatropina jest [REDACTED]. Ponadto oceniana interwencja jest jedyną możliwą i rekomendowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z ciężkimi niedoborami hormonu wzrostu. W związku z powyższym objęcie refundacją leku Genotropin® (substancja czynna somatropina) przyczyni się do skutecznego zaspokojenia niezadresowanej potrzeby medycznej [REDACTED].

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Genotropin® (substancja czynna somatropina) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, tj. zasadności uwzględniającej koszt stosowania leczenia w zestawieniu z uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”.

1.2 Komparatory

Wybór komparatora oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Genotropin 2019]. Wytyczne kliniczne podają, że w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie zalecany jest tylko jeden rodzaj terapii. Wytyczne i zalecenia kliniczne wskazują na terapię zastępcze z zastosowaniem rekombinowanego hormonu wzrostu. Ocenianą interwencją jest somatropina, która jest hormonem wzrostu produkowanym w bakteriach *Escherichia Coli* technologią rekombinacji DNA. Oceniana interwencja jest więc jedyną możliwą i rekomendowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu. Aktualnie w Polsce również nie ma skutecznych opcji leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, więc nie ma w Polsce żadnej aktualnej praktyki klinicznej, którą zastąpiłaby oceniana technologia. W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla somatropiny. Dlatego oceny dokonano w porównaniu do placebo, który stanowi komparator dla somatropiny zgodnie z praktyką kliniczną.

1.3 Populacja

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. obejmuje dorosłych oraz młodzież z ciężkim niedoborem hormonu po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*). Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika przede wszystkim z charakterystyki populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany. Niedobór hormonu wzrostu wpływa bowiem przede wszystkim na jakość życia chorego (poprawa jakości życia jest głównym, klinicznie istotnym, celem leczenia ocenianej jednostki chorobowej) oraz na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Określenie wpływu leczenia na jakość

życia jest zatem istotnym elementem oceny uzyskiwanych korzyści klinicznych, które należy zestawić z ponoszonymi wydatkami na leczenie. W ramach przeglądu systematycznego, poprzedzającego przeprowadzenie niniejszej analizy ekonomicznej, wykazano, że terapia hormonem wzrostu obniża umieralność pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu względem pacjentów przyjmujących placebo do poziomu porównywalnego z populacją ogólną, a dodatkowo znacznie poprawia jakość ich życia doprowadzając, po długoletniej terapii, do wyrównania tego parametru względem dopasowanej populacji ogólnej. W związku z powyższym zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] oraz z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej będzie analiza kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*)

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] oraz wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame, ponieważ nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorcy. Dodatkowo koszty ponoszone na leczenie choroby niedokrwiennej serca oraz udaru są zbliżone dla obu perspektyw. Z tego względu perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako wyniki także dla perspektywy wspólnej.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w uzasadnionych sytuacjach można przeprowadzić dodatkową analizę z innej perspektywy, np. społecznej (przy uwzględnieniu kosztów pośrednich). W przypadku wnioskowanego wskazania mamy do czynienia z wpływem na nieobecność w pracy (absenteizm). W związku z tym przedstawiono dodatkowo w analizie wrażliwości (jako jeden z jej scenariuszy) wyniki z perspektywy społecznej uwzględniającej koszty pośrednie niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych (tj. koszty utraconej produktywności z powodu nieobecności w pracy) oraz koszty bezpośrednio medyczne.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W niniejszej analizie przyjęto 20-letni horyzont czasowy (analogicznie jak w analizie Bolin 2013, na której oparto modelowanie przebiegu choroby). Opracowany model dodatkowo umożliwia dokonywanie zmian długości horyzontu czasowego. W analizie wrażliwości testowano także dłuższy horyzont czasowy (51-letni, dla którego 49 letni pacjent, średni wiek analizowanej populacji, dożyje 100 lat), który może być de facto interpretowany jako horyzont dożywalności.

Zgodnie z tzw. minimalnymi wymaganiami [Rozporządzenie MZ 2012], tj. 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, jeżeli horyzont czasowy dla analizy ekonomicznej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowot-

nych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ponadto w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości testowano wpływ wartości stopy dyskontowania na wyniki, przyjmując stopę dyskontowania kosztów oraz wyników zdrowotnych równą 0% (czyli brak dyskontowania kosztów oraz efektów zdrowotnych).

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Zgodnie z [Ustawa refundacyjna 2011]: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą okoliczności związane z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [Ustawa refundacyjna 2011]. Analiza skuteczności klinicznej [AKL Genotropin 2019] wykazała bowiem wyższość somatropiny nad placebo, stanowiącym komparator (tj. *de facto* technologią zastępowaną jest brak ukierunkowanego leczenia). W badaniach pierwotnych włączonych do analizy klinicznej wykazano przewagę somatropiny nad placebo (otrzymano statystycznie istotne różnice) w odniesieniu do jakości życia.

Obecnie nie istnieje program lekowy obejmujący dorosłych pacjentów cierpiących na GHD. Somatropina jest aktualnie refundowana w grupie limitowej 1077,0 Somatropinum. W razie pozytywnej decyzji w sprawie refundacji leku Genotropin® we wskazaniu leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, wnioskowane będzie rozszerzenie istniejącej grupy o wskazanie ujęte w analizie. [REDACTED]

Lek Genotropin® dystrybuowany jest w napełnionym fabrycznie, wielodawkowym, jednorazowym wstrzykiwaczu GoQuick o możliwej zawartości 5,3 lub 12 mg somatropiny w opakowaniu [ChPL Genotropin®]. [REDACTED]

Tab. 1. [REDACTED]

LP	Kategoria	Genotropin 12 [12 mg (36 j.m.)]*	Genotropin 5,3 [5,3 mg (16 j.m.)]*
1	Cena zbytu netto, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
2	Urzędowa cena zbytu, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
3	Cena hurtowa brutto, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
4	Wysokości limitu finansowania, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
5	Odpłatność	[REDACTED]	[REDACTED]
6	Wysokość dopłat świadczeniobiorcy, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
7	Liczba mg w opakowaniu, mg	[REDACTED]	[REDACTED]
8	Średni ważony koszt za 1 mg z perspektywy płatnika publicznego†, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]

* opakowanie zawiera proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,

† tożsamy ze średnim ważonym kosztem za 1 mg z perspektywy wspólnej.

[2] – [1] + VAT (8% * [1])

[3] – [2] + marża hurtowa (5% z [2])

[4] – na podstawie podstawy limitu w grupie

[5] – wg wniosku

[6] – wg wniosku

[7] – na podstawie ChPL

[8] – [4]/l.mg w opakowaniu

PLN – polski złoty; [REDACTED]

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

1.9 Ustalenie ceny progowej

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu (139 953 PLN/QALY) [Komunikat Prezesa AOTMiT 2018].

Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego i scenariuszy w ramach analizy wrażliwości. [Redacted text]

[Redacted text]

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu, dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model został stworzony i zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 2016 przez autorów niniejszego opracowania.

Model obejmuje leczenie produktem leczniczym Genotropin® oraz brak leczenia wnioskowanego wskazania (tj. technologia opcjonalna – placebo). Posłużono się modelem decyzyjnym Markowa. Został on oparty na modelu opisanym w analizie ekonomicznej Bolin 2013 [Bolin 2013], odnalezionej w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (patrz rozdz. 7), z której zaczerpnięto strukturę modelu i prawdopodobieństwa zdarzeń.

2.2 Opis modelu

W niniejszej analizie wykorzystano model decyzyjny Markowa z 20-letnim horyzontem czasowym. Długość jednego cyklu w modelu ustalono jako jeden rok, co oznacza, że pacjent może przechodzić między stanami co 365,25 dni. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu, aby zwiększyć precyzję uzyskiwanych wyników, zwłaszcza w odniesieniu do przejść między stanami w pierwszych cyklach modelu (gdyż w rzeczywistości zgon lub zaprzestanie leczenia mogą nastąpić wcześniej niż na zakończenie roku). Korekta połowy cyklu sprawia, że w modelu przejście pomiędzy stanami może nastąpić „średnio” w połowie cyklu, uwzględniając tym samym prawdopodobieństwo, że zdarzenie może wystąpić np. na początku cyklu modelu albo pod koniec cyklu modelu. Analogiczną długość cyklu w modelu zastosowali autorzy zidentyfikowanej analizy ekonomicznej dla somatropiny (Bolin 2013).

Niektóre prawdopodobieństwa przejść między stanami modelu (ryzyko zachorowania na CHD oraz udaru, zgon) oraz uzyskiwane efekty (np. użyteczność) zależą od wieku i płci pacjenta. Z tego względu analizę należało przeprowadzać dla określonych wartości tych dwóch cech. Dla grupy pacjentów w określonym wieku i określonej płci model zaimplementowano jako model kohortowy (nie było potrzeby śledzenia innych indywidualnych cech pacjenta). Jednocześnie, aby uwzględnić heterogeniczność populacji (oczywiście zróżnicowanie płci – 52% populacji stanowią kobiety, ale także zróżnicowanie wieku – średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia wynosi 48,9 lat przy odchyleniu standardowym wynoszącym 12,8) obliczenia wykonano odrębnie dla kohort pacjentów o danej płci i danym konkretnym wieku (udział danej subpopulacji w całej populacji obliczono wykorzystując informację o strukturze płci i zakładając rozkład normalny rozkładu wieku, ograniczony do zakresu wieku od 18 do 80 lat). Końcowe zaprezentowane wyniki są uśrednieniem wyników (tj. kosztów i efektów dla porównywanych ramion) dla poszczególnych subpopulacji z uwzględnieniem procentowego udziału tych subpopulacji w całej populacji.

Na początku okresu objętego modelem wszyscy leczeni pacjenci (zakwalifikowani do wnioskowanego programu lekowego, przyjmujący somatropinę) znajdują się w stanie „brak zdarzeń (leczenie)”. W każdym cyklu modelu pacjenci mogą znaleźć się w jednym z pięciu stanów (por. Rys. 1):

- brak zdarzeń (brak leczenia) – w stanie tym znajdują się pacjenci, którzy przerwali leczenie terapią rhGH (zostali wyłączeni z wnioskowanego programu lekowego);
- choroba wieńcowa (CHD, ang. *coronary heart disease*) – w stanie tym znajdują się pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe, u pacjentów wcześniej leczonych terapią rhGH zostaje przerwana,
- udar I – jest to stan tunelowy; znajdują się w nim pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie naczyniowe, u pacjentów wcześniej leczonych terapią rhGH zostaje przerwana, pacjenci znajdują się w tym stanie wyłącznie przez jeden cykl modelu,
- udar II+ – w stanie tym znajdują się pacjenci, którzy w poprzednim cyklu modelu znajdowali się w stanie „udar I” (i u których nie wystąpił zgon),
- zgon.

Analogicznie, w momencie odpowiadającym kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, rozpoczyna się modelowanie przebiegu życia pacjenta o identycznej charakterystyce indywidualnej, lecz nieobjętego leczeniem rhGH. Na początku okresu objętego modelem wszyscy nieleczeni pacjenci znajdują się w stanie „brak zdarzeń (brak leczenia)”. W każdym cyklu modelu pacjenci mogą znaleźć się w jednym z czterech stanów (por. Rys. 2):

- choroba wieńcowa (CHD, ang. *coronary heart disease*) – w stanie tym znajdują się pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe, u pacjentów wcześniej leczonych terapią rhGH zostaje przerwana,
- udar I – jest to stan tunelowy; znajdują się w nim pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie naczyniowe, u pacjentów wcześniej leczonych terapią rhGH zostaje przerwana, pacjenci znajdują się w tym stanie wyłącznie przez jeden cykl modelu,
- udar II+ – w stanie tym znajdują się pacjenci, którzy w poprzednim cyklu modelu znajdowali się w stanie „udar I”,
- zgon.

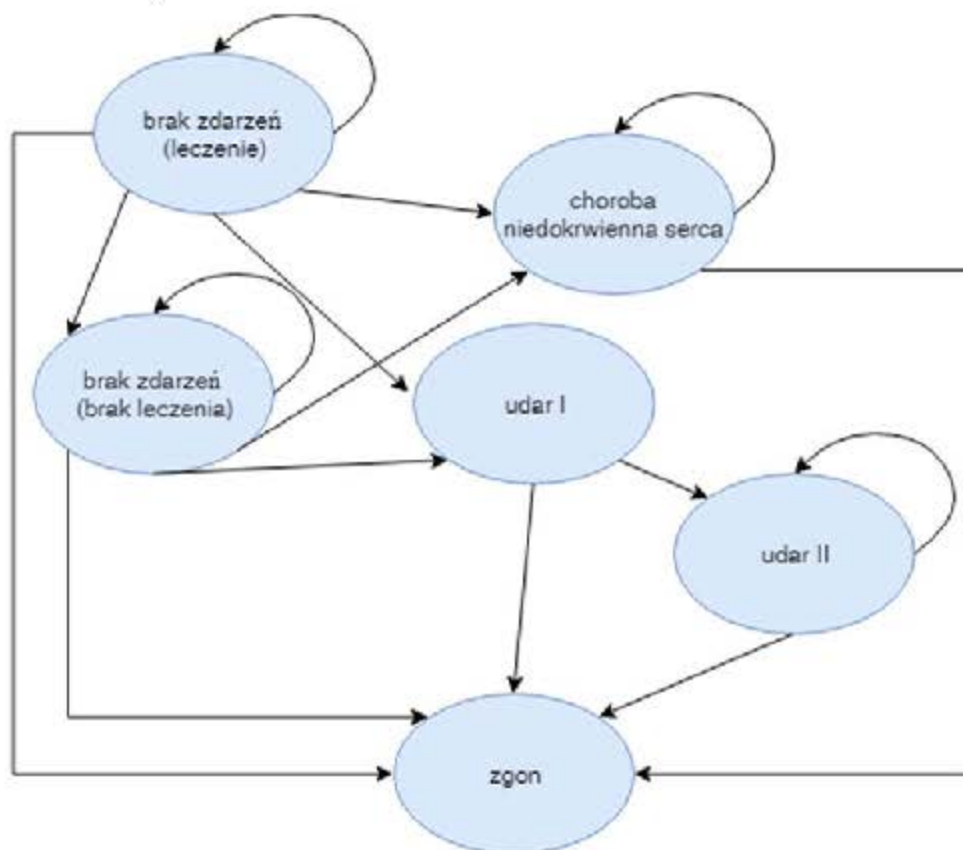
Odsetek chorych przechodzących z jednego stanu do drugiego oszacowano, analogicznie do analizy ekonomicznej leku Omnitrope® (somatropina) [AE Omnitrope 2018], na podstawie danych o wieku i płci, zachorowalności na choroby układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienna serca, choroba wieńcowa, udar) oraz śmiertelności. Prawdopodobieństwa te zostały dokładnie opisane w rozdziale 2.3.2.

W modelu nie ma możliwości przejścia z jednego stanu zachorowalności do jakiegokolwiek innego stanu poza zgonem, wyjątek stanowi przejście ze stanu tunelowego „udar I” do stanu „udar II+”. W jednym cyklu modelu może wystąpić tylko jedno zdarzenie. Analizowane stany są najistotniejszymi z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, w których może znaleźć się pacjent ze znacznym (ciężkim) niedoborem hormonu wzrostu.

Uproszczony schemat modelu przedstawia Rys. 1 oraz Rys. 2. Modelowanie przebiegu choroby rozpoczyna się w momencie odpowiadającym kwalifikacji chorego do wnioskowanego programu lekowego. Pacjent włączony do programu lekowego w kolejnych cyklach modelu może przejść do jednego z innych stanów zgodnie ze schematem przejść w modelu (por. Rys. 1). W ten sposób modelowany zostaje przebieg życia chorego z GHD. Analogicznie,

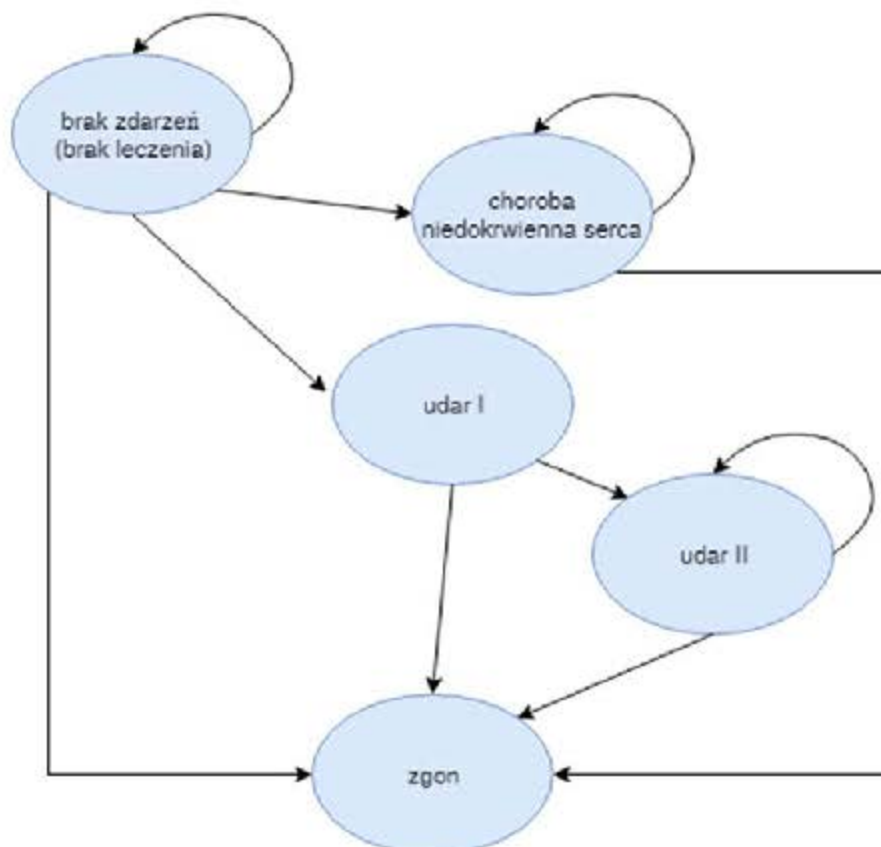
w momencie odpowiadającym kwalifikacji do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego, rozpoczyna się modelowanie przebiegu życia pacjenta (z takimi samymi indywidualnymi charakterystykami) nieobjętego leczeniem rhGH (por. Rys. 2).

Rys. 1. Schemat modelu Markowa – pacjenci leczeni we wnioskowanym programie lekowym.



Źródło: opracowanie własne.

Rys. 2. Schemat modelu Markowa – pacjenci nieleczeni



Źródło: opracowanie własne.

2.3 Parametry modelu

Wartości podstawowe oraz zakresy zmienności poszczególnych parametrów zostały ustalone głównie w oparciu o analizę Bolin 2013, wyniki analizy efektywności klinicznej oraz analizę ekonomiczną leku Omnitrope® (somatropina) [AE Omnitrope 2018].

2.3.1 Charakterystyka wyjściowa populacji

Do indywidualnych charakterystyk pacjentów należą płeć, wiek oraz wyjściowa wartość kwestionariusza QoL-AGHDA.

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dwóch badań RCT (Bollerslev 2005 oraz Dubiel 2018, w badaniach tych włączono pacjentów odpowiednio w wieku 26-62 oraz 16-65 lata) porównujących somatropinę vs brak leczenia, jako badań których włączona populacja była najbardziej zbliżona do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Okres obserwacji we włączonych badaniach wynosił co najmniej rok.

Skumulowane na podstawie powyższych badań RCT wartości różnią się od charakterystyki populacji opisaney w publikacji Kołtowska-Haggstrom 2006 (badanie nie będące badaniem RCT, jednak z długim okresem obserwacji), w którym przedstawiono charakterystykę pacjentów z czterech krajów europejskich włączonych do rejestru KIMS. Rejestr danych KIMS® (Pfizer International Metabolic Database) prowadzony w związku z wnioskowanym prepara-

tem Genotropin® stanowi dobre źródło informacji o profilu pacjentów dorosłych z GHD. Gromadzenie danych w nim zawartych przebiegało w latach 1994-2012. W rejestrze KIMS zgromadzono dane dla populacji 16 000 pacjentów spośród 31 krajów.

W Tab. 3 przedstawiono charakterystykę wyjściową populacji pod względem płci oraz wieku. Wyniki bazujące na rejestrze KIMS wykorzystano w analizie podstawowej, natomiast wyniki z badań RCT wykorzystano w analizie wrażliwości.

Tab. 3. Charakterystyka wyjściowa populacji (płeć, wiek).

Badanie	Liczba pacjentów, N	Średni wiek pacjentów	Liczba kobiet, n	Liczba mężczyzn, n	Odsetek kobiet, %	Średnia ważona		
						Wiek	Odsetek kobiet	
Badania RCT								
Bollerslev 2005	55	49	24	31	43,6%	41,5	31,6%	
Dubiel 2018	40	31,1	6	34	15,0%			
Badanie Kottowska-Haggstrom 2006								
Kottowska-Haggstrom 2006	Anglia i Walia	758	48,5	393	363	51,8%	48,9	52,0%
	Holandia	247	48,2	124	123	50,2%		
	Hiszpania	197	45	122	75	61,9%		
	Szwecja	484	51,4	237	247	49,0%		

N – liczba badanych; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

Ocena jakości życia dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu dokonywana jest za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia QoL-AGHDA (ang. *Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults*). W analizie Bolin 2013 opierającej się na publikacjach dotyczących wyników z rejestru KIMS, przedstawiona wartość wskaźnika jakości życia QoL-AGHDA uzależniona jest od wieku oraz płci pacjentów (por. Tab. 4). Wartości podane w publikacji Bolin 2013 zostały uwzględnione w modelu, tym samym będzie w nim możliwa kalkulacja wyników w zależności od czterech przedziałów QoL-AGHDA (<2, 2-6, 7-11, 12+) w podziale na wiek i płeć.

Tab. 4. Wyjściowe wartości wskaźnika jakości życia chorych z GHD [Bolin 2013].

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

GHD – niedobór hormonu wzrostu; QoL-AGHDA – skala jakości życia.

Wybór początkowego przedziału QoL-AGHDA oparto na badaniu bazującym na rejestrze KIMS oraz badaniu RCT włączonym do analizy klinicznej [AKL Genotropin 2019] (Bollerslev 2005; w badaniu Dubel 2018 nie przedstawiono początkowych wartości QoL-AGHDA). Skumulowana średnia ważona liczebnością populacji wartość QoL-AGHDA z badania Kottowska-Haggstrom 2006 wynosi 12,3, natomiast w badaniu RCT wartość QoL-AGHDA wyniosła 8,2 (por. Tab. 5). W analizie podstawowej wykorzystano zatem wartości dla przedziału QoL-ADHDA 12+, natomiast w analizie wrażliwości dla przedziału QoL-ADHDA 7-11 przedstawione w analizie Bolin 2013.

Tab. 5. Wyjściowe wartości wskaźnika jakości życia chorych z GHD [Kottowska-Haggstrom 2006, Bollerslev 2005].

Badanie		Liczba pacjentów, N	QoL-AGHDA	Średnia ważona wartość QoL-AGHDA
Badanie Kottowska-Haggstrom 2006				
Kottowska-Haggstrom 2006	Anglia i Walia	758	15,8	12,3
	Holandia	247	9,9	
	Hiszpania	197	12,1	
	Szwecja	484	8,1	
Badania RCT				
	Bollerslev 2005	55	8,2	n/d

GHD – niedobór hormonu wzrostu; N – liczba badanych; n/d – nie dotyczy; QoL-AGHDA – skala jakości życia; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

2.3.2 Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu

Analogicznie do analizy ekonomicznej leku Omnitrope® (somatropina) [AE Omnitrope 2018] w niniejszym modelu uwzględniono następujące prawdopodobieństwa zdarzeń:

- prawdopodobieństwo wystąpienia ryzyka zachorowania na CHD oraz udar u pacjentów leczonych hormonem wzrostu oraz u chorych nieleczonych,
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia hormonem wzrostu,
- prawdopodobieństwo zgonu u chorych z GHD leczonych hormonem wzrostu oraz u chorych nieleczonych.

2.3.2.1 Ryzyko zachorowania na CHD i udar

W niniejszym modelu wykorzystano prawdopodobieństwa wystąpienia ryzyka zachorowania na CHD oraz udar przedstawione w analizie Bolin 2013. Dane te zostały oparte na wynikach z rejestru KIMS (w przypadku chorych leczonych) oraz na danych szpitalnych ze szwedzkich szpitali (w przypadku chorych nieleczonych). Zgodnie z opinią ekspertów oraz podejściem zaprezentowanym w analizie ekonomicznej Omnitrope® (somatropina) [AE Omnitrope 2018] i pozytywnie ocenionemu przez AOTMiT dane dotyczące populacji szwedzkiej przełożono na populację polską. Ryzyko zachorowania na CHD oraz udar obliczono w zależności od wieku oraz płci (por. Tab. 6).

Tab. 6. Ryzyko zachorowania na CHD i udar [Bolin 2013].

Wiek	Roczne ryzyko zachorowania			
	CHD		Udar	
	Pacjenci leczeni rhGH	Pacjenci nieleczeni rhGH	Pacjenci leczeni rhGH	Pacjenci nieleczeni rhGH
Mężczyźni				
18-30	0,000	0,000	0,000	0,000
31-54	0,0044	0,0045	0,0044	0,0038
55-64	0,0118	0,0281	0,0074	0,0144
65+	0,0185	0,0408	0,0123	0,0198
Kobiety				
18-30	0,000	0,000	0,000	0,000
31-54	0,0022	0,0055	0,0011	0,0025
55-64	0,0045	0,0145	0,0067	0,0087
65+	0,0046	0,0306	0,0183	0,0164

CHD – choroba niedokrwienna serca; rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (somatropina).

2.3.2.2 Przerwanie leczenia hormonem wzrostu

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia w danym cyklu modelu przyjęto analogicznie do analizy ekonomicznej leku Omnitrope® (somatropina) [AE Omnitrope 2018]. W analizie podstawowej wykorzystano wartość wyliczoną na podstawie odsetka pacjentów, którzy przerywali leczenie w badaniu Bex 2002, natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono

dotatkowo wyniki wyliczone na podstawie badania niebędącego badaniem RCT, bazującego na rejestrze KIMS [Abs 1999] (por. Tab. 7). Założono również, że wszystkie przerwania leczenia będą występować jedynie w pierwszych dwóch cyklach modelu zgodnie z opinią eksperta w analizie ekonomicznej leku Omnitrope® (somatropina) [AE Omnitrope 2018].

Tab. 7. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia w przeliczeniu na cykl modelu [Bex 2002, Abs 1999].

Parametr	Badanie RCT – analiza podstawowa	Badanie inne niż RCT – analiza wrażliwości
	Bex 2002	Abs 1999
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia	0,0451	0,0439

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

2.3.2.3 Śmiertelność

Do oszacowania prawdopodobieństwa zgonu wykorzystano dane dotyczące śmiertelności dla polskiej populacji w podziale na wiek i płeć (dane GUS) [GUS 2018/2]. Analogicznie do analizy ekonomicznej leku Omnitrope® (somatropina) [AE Omnitrope 2018] w celu oszacowania śmiertelności wśród analizowanych chorych, zastosowano metodę polegającą na wykonaniu przekształcenia krzywej przeżycia dla populacji ogólnej z wykorzystaniem standardowego współczynnika umieralności (SMR, ang. *standardised mortality ratio*) wyrażającego względną zmianę ryzyka zgonu w populacji chorych z GHD w stosunku do populacji ogólnej.

Standaryzowany współczynnik umieralności wyliczony w analizie ekonomicznej Omnitrope® (somatropina) [AE Omnitrope 2018] u pacjentów leczonych hormonem wzrostu wyniósł 1,24 (95% CI=(1,06; 1,42)), natomiast u pacjentów nieleczonych 2,4 (95% CI=(1,46; 3,34)). Wartości te wykorzystano w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości natomiast powtórzono obliczenia przyjmując wartości graniczne uzyskanych przedziałów ufności.

Z tablic trwania życia za 2017 rok publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny zaczerpnięto roczne prawdopodobieństwo zgonu w polskiej populacji ogólnej w podziale na wiek i płeć (por. Tab. 8).

Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji docelowej liczone było w modelu poprzez przekształcenie prawdopodobieństw w populacji ogólnej na hazard zgonu, następnie pomnożono te hazardy przez SMR oraz powtórzono transformacje otrzymanego w ten sposób ryzyka zgonu w ocenianych populacjach docelowych na prawdopodobieństwo. Przekształcenia pomiędzy prawdopodobieństwem, a ryzykiem zgonu dokonano przy użyciu standardowych formuł:

$$\text{ryzyko} = -\ln(1-\text{prawdopodobieństwo})/t$$

oraz

$$\text{prawdopodobieństwo} = 1-\exp(-\text{ryzyko} * t),$$

gdzie t jest jednostką czasu (w przypadku niniejszej analizy równy 1 rok).

Tab. 8. Roczne ryzyko zgonu w polskiej populacji w podziale na wiek i płeć – dane na 2017 rok [GUS 2018/2].

Wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	Wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)	Wiek	p zgonu (mężczyźni)	p zgonu (kobiety)
0	0,00446	0,00361	34	0,00154	0,00045	68	0,02926	0,0135
1	0,00028	0,00023	35	0,00165	0,0005	69	0,03121	0,01463
2	0,00019	0,00015	36	0,00177	0,00055	70	0,03329	0,01585
3	0,00013	0,0001	37	0,00191	0,0006	71	0,03555	0,01718
4	0,0001	0,00008	38	0,00207	0,00067	72	0,03806	0,01866
5	0,00009	0,00008	39	0,00225	0,00075	73	0,04086	0,02035
6	0,00009	0,00008	40	0,00246	0,00084	74	0,04404	0,02232
7	0,00009	0,00008	41	0,0027	0,00094	75	0,04765	0,02464
8	0,00009	0,00007	42	0,00298	0,00105	76	0,05174	0,02741
9	0,00009	0,00007	43	0,00329	0,00118	77	0,05635	0,03068
10	0,0001	0,00007	44	0,00364	0,00131	78	0,06148	0,03454
11	0,0001	0,00008	45	0,00402	0,00146	79	0,06715	0,03903
12	0,00011	0,0001	46	0,00444	0,00163	80	0,07332	0,0442
13	0,00013	0,00012	47	0,0049	0,00181	81	0,07999	0,05005
14	0,00017	0,00014	48	0,00541	0,002	82	0,08713	0,05659
15	0,00022	0,00016	49	0,00596	0,00222	83	0,09474	0,06381
16	0,00032	0,00019	50	0,00657	0,00246	84	0,1028	0,07171
17	0,00045	0,00022	51	0,00724	0,00272	85	0,11135	0,08029
18	0,00059	0,00024	52	0,00797	0,00301	86	0,12041	0,08955
19	0,00071	0,00026	53	0,00877	0,00334	87	0,13001	0,09949
20	0,0008	0,00026	54	0,00964	0,0037	88	0,14024	0,11018
21	0,00085	0,00025	55	0,01059	0,00409	89	0,15116	0,12164
22	0,00088	0,00024	56	0,01161	0,00452	90	0,16272	0,13389
23	0,0009	0,00023	57	0,0127	0,00499	91	0,17525	0,1471
24	0,00093	0,00023	58	0,01386	0,0055	92	0,18851	0,1612
25	0,00097	0,00023	59	0,01509	0,00605	93	0,2025	0,1762
26	0,00101	0,00025	60	0,0164	0,00665	94	0,21722	0,19212
27	0,00105	0,00026	61	0,01778	0,0073	95	0,23268	0,20894
28	0,00109	0,00028	62	0,01922	0,00801	96	0,24886	0,22666
29	0,00114	0,00031	63	0,02073	0,00877	97	0,26575	0,24526
30	0,00121	0,00033	64	0,02231	0,0096	98	0,28334	0,26473
31	0,00128	0,00035	65	0,02394	0,01048	99	0,30162	0,28504
32	0,00136	0,00038	66	0,02565	0,01143	100	0,32054	0,30613
33	0,00145	0,00041	67	0,02741	0,01243			

2.4 Użyteczności

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności pacjentów w dwóch głównych stanach zdrowotnych związanych z przebiegiem choroby i procesem jej leczenia (chorych z GHD leczonych hormonem wzrostu i chorych z GHD nieleczonych hormonem wzrostu) uwzględnionych w modelu konieczne było przeprowadzenie przeglądu literatury. W rozdziale 7.3.3 omówiono szczegółowe wyniki przeprowadzonego przeglądu.

Nie zidentyfikowano danych na temat użyteczności dla polskiej populacji chorych z GHD. Nie odnaleziono również wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczanych najbardziej pożądaną metodą – EQ-5D, która jest rekomendowana przez NICE oraz zgodna z wytycznymi AOTMiT. Dlatego próbowano odnaleźć użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uzyskanych przy pomocy jednej metody pomiaru. Zidentyfikowane wartości użyteczności we wszystkich badaniach włączonych do analizy opierają się na mapowaniu kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D – wykorzystują zwalidowany kwestionariusz EQ-5D (Bolin 2013, Busschbach 2011, Kołtowska-Haggstrom 2008, Kołtowska-Haggstrom 2007). Charakterystykę zagranicznych badań zawierających zidentyfikowane użyteczności wyznaczone za pomocą mapowania kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D w populacji dorosłych z GHD przedstawiono w Tab. 35.

Ocena jakości życia (QoL, ang. *quality of life*) osób z GHD odbywa się poprzez zastosowanie kwestionariusza QoL-AGHDA (ang. *Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults*).

Ze względu na zastosowaną w modelu metodę obliczeniową oraz bazując na założeniach analizy ekonomicznej leku Omnitrope® (somatropina) [AE Omnitrope 2018] w niniejszej analizie wykorzystano dane przedstawione w analizie Bolin 2013. Wartości użyteczności oszacowano w niej przez zmapowanie kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D za pomocą algorytmu dla szwedzkiej populacji opisanego równaniem:

$$\text{użyteczność} = 1,05 - 0,0189 \cdot \text{QoL-AGHDA} - 0,00238 \cdot \text{wiek} - 0,0127 \cdot \text{płeć}$$

Wyjściowe wartości średnie QoL-AGHDA w podziale na płeć i wiek oraz średnie efekty leczenia (redukcja wyniku kwestionariusza QoL-AGHDA) dla każdej podgrupy obliczono na podstawie pacjentów z rejestru KIMS (por. Tab. 9). Uwzględniając powyższe równanie algorytmu oraz dane zawarte w Tab. 9 wyznaczono wartości użyteczności. Uzyskane wartości użyteczności posłużyły do obliczenia cząstkowych efektów przypadających na jeden cykl modelu, dając na końcu sumaryczny wynik w postaci średniego całkowitego przeżycia skorygowanego o jakość (QALY) przypadającego na jednego pacjenta z GHD w horyzoncie czasowym analizy. W modelu założono, że efekt leczenia wynikający z terapii hormonem wzrostu wystąpi w ciągu pierwszego roku leczenia (pierwszy cykl w modelu). W kolejnych latach (lata 2-20 w analizie podstawowej) zmiany wyniku użyteczności indukowane są jedynie przez zaawansowany wiek pacjentów. Populacja nieleczona hormonem wzrostu miała taką samą wyjściową punktację QoL-AGHDA, co populacja leczona, ale bez efektu leczenia w pierwszym roku (cyklu modelu). Słuszność powyższego założenia o uzyskaniu efekty leczenia w pierwszym roku potwierdzają informacje przedstawione w publikacji opisującej wyniki analizy danych KIMS [Kołtowska-Haggstrom 2009b], z których to wynika, że najbardziej radykalną poprawę obserwowano w pierwszym roku leczenia.

Zgodnie z danymi z analizy ekonomicznej leku Omnitrope® (somatropina) [AE Omnitrope 2018] wyniki dla populacji szwedzkiej można przełożyć na populację polską (zgodnie z opinią ekspertów oraz porównaniem wartości użyteczności w populacji ogólnej dla populacji szwedzkiej oraz polskiej).

Tab. 9. Oszacowany wynik QoL-AGHDA w zależności od wieku i płci – wartość wyjściowa oraz efekt po pierwszym roku leczenia rhGH [Bolin 2013].

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

QoL-AGHDA – skala jakości życia; rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (somatropina).

2.5 Koszty

W celu przedstawienia całkowitych kosztów leczenia pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie z perspektywy płatnika, w analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty somatropiny,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty w przypadku braku aktywnego leczenia,
- koszty choroby niedokrwiennej serca (CHD),
- koszty udaru.

Pod uwagę wzięto również koszty pośrednie niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych, takie jak:

- koszty utraconej produktywności spowodowanej nieobecnością w pracy.

W analizie pominięto koszty leczenia działań niepożądanych występujących w wyniku prowadzonej terapii (np. bóle głowy, niedoczynność tarczycy, bóle stawowe i mięśniowe), ponieważ w ich przypadku leczenie ogranicza się do regulacji dawki somatropiny (rhGH) podawanej pacjentowi [Bryant 2003]. Podstawą modelu zastosowanego w niniejszej analizie są średnie dawki rhGH, zależne od zmiennych, takich jak wiek, płeć oraz wartości wyjściowe w skali jakości życia QoL-AGHDA (ang. *Assessment of GHD in Adults*), które zostały opracowane na podstawie danych rejestru KIMS® (ang. *Pfizer International Database*). Dane zastosowane w analizie uwzględniają zmienności związane z ustaleniem najmniejszej skutecznej dawki rhGH, w celu minimalizacji występowania zdarzeń niepożądanych. W analizie pominięto zostały koszty związane z leczeniem towarzyszącym (np. leki hipotensyjne, leki obniżające stężenie lipidów), gdyż zgodnie z danymi zaczerpniętymi z analizy wpływu na budżet dla leku Omnitrope® [Omnitrope® 2018], ze względu na ich zastosowanie zarówno wśród pacjentów przyjmujących leczenie hormonem, jak wśród pacjentów nieleczonych, stanowią one koszty nieróżniące.

Koszty zużycia zasobów zostały oszacowane na podstawie aktualnego zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu leków [Zarządzenie 75/2018/DGL], z perspektywy płatnika (por. Tab. 10.) Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w przypadku programów lekowych należy przedstawić koszty rzeczywistego zużycia leków przez pojedynczego pacjenta, dlatego w analizie podstawowej zaprezentowano realne zużycie badanej substancji w postaci miligramów leku przyjętych przez pacjenta. Koszty pośrednie zostały uwzględnione jedynie w analizie z perspektywy społecznej.

Tab. 10. Wycena punktowa NFZ.

Nazwa świadczenia	Wycena punktu, PLN	Źródło
Somatropinum	1	Zarządzenie 75/2018/DGL

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty.

Źródło: Opracowanie własne.

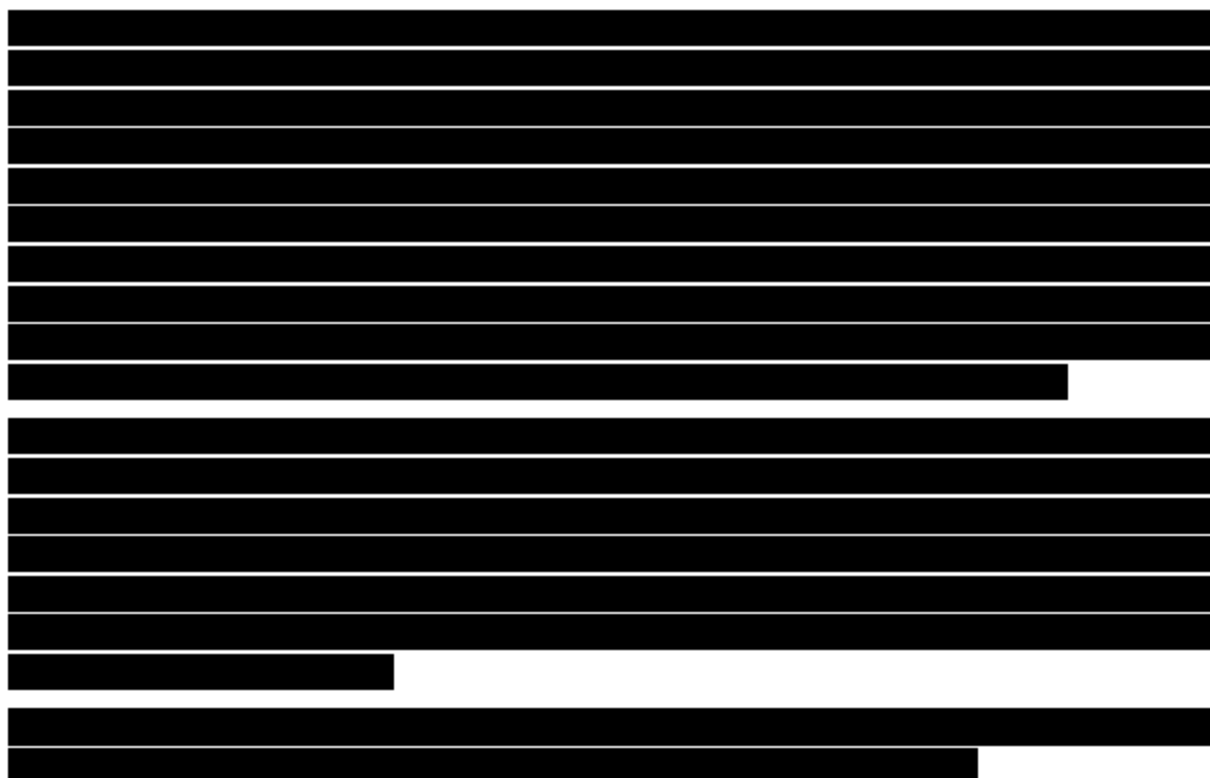
2.5.1 Koszty wnioskowanego leku

2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Obecnie nie istnieje program lekowy obejmujący dorosłych pacjentów cierpiących na GHD. Somatropina jest aktualnie refundowana w grupie limitowej 1077.0 Somatropinum. W razie pozytywnej decyzji w sprawie refundacji leku Genotropin® we wskazaniu leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, wnioskowane będzie rozszerzenie istniejącej grupy o wskazanie ujęte w analizie. Zakładana jest całkowita refundacja technologii Genotropin®, przy limicie refundacji równym cenie hurtowej brutto (CHB) za opakowanie.

2.5.1.2 Koszt leku Genotropin®

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Genotropin®, przy leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych zalecane jest rozpoczęcie terapii od małej dawki zawierającej ilość substancji leczniczej w granicach od 0,15 do 0,3 mg/dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta określonych na podstawie poziomu stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-I) w surowicy. Ze względu na wzrost wrażliwości na IGF-I u mężczyzn w przebiegu terapii somatotropiną, możliwa jest konieczność stosowania wyższej dawki u kobiet, zwłaszcza stosujących doustną estrogenową hormonalną terapię zastępczą. Zalecane jest stosowanie minimalnej skutecznej dawki dobranej indywidualnie do potrzeb pacjenta. Dobowa dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1 mg na dobę. [ChPL Genotropin®]. Zgodnie z zapisami programu lekowego optymalna dawka mieści się w granicach od 0,1 do 0,8 mg/dobę.



2.5.2 Koszt technologii opcjonalnych

Brak jest technologii opcjonalnych obecnie refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

2.5.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszty kwalifikacji oraz weryfikacji leczenia we wskazaniu objętym analizą zostały określone na podstawie świadczenia „Kwalifikacja do leczenia hormonem wzrostu lub insulinopodobnym czynnikiem wzrostu - 1 oraz weryfikacja jego skuteczności” będącego częścią obecnie obowiązującego Zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 17 stycznia 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpi-

talne w zakresie programu lekowego [Zarządzenie 3/2018/DGL]. Koszty te naliczane są w modelu jednorazowo, w pierwszym jego cyklu odpowiadającym momentowi kwalifikacji pacjenta do programu lekowego.

Tab. 11. Kwalifikacja oraz weryfikacja leczenia hormonem wzrostu w ramach PL.

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa, pkt	Wycena punktowa, PLN	Koszt świadczenia, PLN
Kwalifikacja do leczenia hormonem wzrostu lub insulinopodobnym czynnikiem wzrostu-1 oraz weryfikacja jego skuteczności (5.08.07.0000005)	338,00	1,00	338,00

pkt – punkty; PL – program lekowy; PLN – polski złoty.

Źródło: opracowanie własne.

2.5.4 Koszty podania leku

Produkty lecznicze rozpatrywane w niniejszej analizie są przeznaczone do podawania podskórnego, w postaci iniekcji do tkanki tłuszczowej. Diagnostyka oraz leczenie powinny być prowadzone pod nadzorem wykwalifikowanych lekarzy posiadających doświadczenie w diagnostyce i leczeniu zaburzeń wzrostu. Lekarz prowadzący jest zobowiązany do udzielenia instrukcji prawidłowego wstrzykiwania leku, dlatego koszt pierwszej wizyty związanej z nauką samodzielnego podawania leku został włączony do kategorii kosztów związanych z realizacją programu lekowego. Wyceny tych kosztów dokonano na podstawie aktualnego Zarządzenia Prezesa NFZ [Zarządzenie 3/2018/DGL]. Koszty zostały uwzględnione jednorazowo, w momencie kwalifikacji pacjenta do programu. Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Koszty podania leków.

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

pkt – punkty; PLN – polski złoty.

Źródło: opracowanie własne.

2.5.5 Koszty monitorowania leczenia

Program lekowy „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD -10 E23.0)” w ramach monitorowania skuteczności leczenia zakłada wykonywanie okresowych badań diagnostycznych, których zestawienie przedstawiono w rozdziale 10.

Koszty monitorowania terapii produktami leczniczymi uwzględnionymi w analizie zostały ujęte w ramach ryczałtu rocznego za diagnostykę. Wycenę punktową procedur wchodzących

w zakres monitorowania leczenia w programie lekowym wykonano na podstawie wyceny świadczeń NFZ, do których zaliczono Zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [Zarządzenie 64/2018/DSOZ] oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [Zarządzenie 3/2018/DGL]. Koszty związane z usługami ambulatoryjnymi zostały rozliczone w ramach W11 Świadczenia specjalistycznego 1-ego typu, które zgodnie z definicją obejmuje ocenę stanu zdrowia lub przebiegu leczenia świadczeniobiorcy na podstawie badań podmiotowych i przedmiotowych, także diagnostycznych (w tym laboratoryjnych) [Zarządzenie 62/2018/DSOZ]. Z kolei wykonanie szerszego panelu badań związanych z przebywaniem pacjenta w szpitalu zostało rozliczone zgodnie ze świadczeniem hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, gdzie pacjent ma zagwarantowane wykonanie określonych świadczeń w trybie hospitalizacji, od chwili przyjęcia świadczeniobiorcy do jego wypisu lub zgonu [Zarządzenie 75/2018/DGL].

Zgodnie z założeniami programu lekowego w celu ustalenia odpowiedniej dawki leku stężenie IGF-I mierzone jest 1 raz, po upływie 30 dni od rozpoczęcia terapii. Dodatkowo zalecane jest wykonanie wyżej wskazanego rozszerzonego panelu badań kontrolnych (raz na 180 dni). Szczegółowy zakres badań wykonywanych w ramach monitorowania terapii został przedstawiony w rozdziale 10.

Zgodnie z danymi zaczerpniętymi z analizy ekonomicznej dla leku Omnitrope® [AE Omnitrope 2018], których podstawą były, oparte o praktykę lekarską, opinie ekspertów w okresie optymalizacji indywidualnej dawki somatropiny u pacjenta pomiar stężenia IGF-I jest wykonywany średnio 8 razy w ciągu roku. Po ustaleniu dawkowania pomiar powtarza się w odstępach 6 miesięcznych. Raz na 180 dni, zalecane jest wykonanie szerszego panelu badań kontrolnych, przy czym dla zapewnienia wiarygodności wyników wskazane jest, aby badania odbyły się w warunkach hospitalizacji. Taki schemat monitorowania testowano w analizie wrażliwości.

Na podstawie opisanych warunków oszacowano średnie koszty monitorowania leczenia somatropiną w ciągu miesiąca osobno dla częstotliwości wizyt zgodnych z zaleceniami zamieszczonymi w PL oraz z danymi pozyskanymi od eksperta. Zestawienie świadczeń wykorzystanych w ramach monitorowania leczenia oraz miesięczny koszt diagnostyki dla poszczególnych założeń przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Szacowanie średniego miesięcznego kosztu monitorowania i diagnostyki.

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Częstotliwość wykonywania świadczenia	Koszt świadczenia, PLN
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu (5.30.00.0000011)	wg PL: 1 wg opinii eksperta: 8	33,00
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)	wg PL: 2 wg opinii eksperta: 2	486,72
Miesięczny koszt świadczeń związanych z monitorowaniem		wg PL: 83,87 wg danych eksperta: 103,12

PL – program lekowy; PLN – polski złoty.

Źródło: opracowanie własne.

2.5.6 Koszty w przypadku braku aktywnego leczenia

Obecnie somatropina w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie nie jest refundowana w Polsce. Jedynie niewielki odsetek chorych nieleczonych somatropiną pozostaje jednocześnie pod opieką poradni endokrynologicznej. Dlatego w analizie podstawowej przyjęto, iż tacy pacjenci nie generują dodatkowych kosztów z perspektywy płatnika. Zalecanym schematem w przypadku tej grupy pacjentów są regularne wizyty w poradni endokrynologicznej (średnio co 3 miesiące), wykonywanie panelu badań kontrolnych (średnio 1 raz w roku) oraz badania densytometrycznego (raz na 3/5 lat). W analizie wrażliwości przyjęto, iż dorośli pacjenci z GHD będą podlegali takiemu monitorowaniu. Koszty wymienionych świadczeń zostały określone na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [Zarządzenie 64/2018/DSOZ]. W Tab. 14. przedstawiono zestawienie świadczeń odpowiadających potrzebom pacjentów wraz z ich wyceną jednostkową i roczną.

Tab. 14. Koszty w przypadku braku aktywnego leczenia dla analizy wrażliwości.

Parametr	Częstość w roku na pacjenta	Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Koszt jednostkowy, PLN	Koszt miesięczny, PLN	Koszt roczny, PLN
Wizyty w poradni endokrynologicznej	3	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu (5.30.00.0000011)	33,00	8,25	99,00
	1	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-3go typu (5.30.00.0000013)	121	10,08	121,00
Średni koszt				18,33	220,00

PLN – polski złoty.

Źródło: opracowanie własne.

2.5.7 Koszty choroby niedokrwiennej serca (CHD)

Koszty leczenia choroby niedokrwiennej serca w Polsce określono na podstawie publikacji Jaworski 2012. Bezpośrednie koszty medyczne związane z diagnostyką oraz leczeniem CHD w publikacji zostały wyrażone w walucie euro. Na potrzeby analizy koszty wyrażone w polskich złotych (przeliczone zgodnie z kursem walut podanym w publikacji 1 € = 4,0254 PLN) zostały przeliczone na koszty poniesione w 2018 roku, przy zastosowaniu współczynnika inflacji zgodnego z danymi GUS [GUS 2018/1]. Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Koszty CHD w Polsce.

Parametr	Waluta	Koszt w 2005 roku	Koszt w 2018 roku
Koszty z perspektywy płatnika	EURO	873,96	n/d
	PLN	3 518,04	4 418,92

CHD – choroba niedokrwienna serca; n/d – nie dotyczy; PLN – polski złoty.

Źródło: opracowanie własne.

2.5.8 Koszty udaru

Ze względu na niedostatecznie szczegółowe dane dotyczące kosztów udaru w Polsce w dostępnych opracowaniach, w analizie ekonomicznej Omnitrope[®] [AE Omnitrope 2018] dokonano dodatkowego przeglądu analiz kosztów zawartych w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT. Odnaleziono analizę ekonomiczną dla leku Jardiance, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego [Jardiance 2017]. Wyniki raportu wykorzystano również w niniejszej analizie (por. Tab. 16.).

Tab. 16. Koszty udaru w Polsce.

Parametr	Koszt epizodu w perspektywie płatnika, PLN
Udar mózgu niezakończony zgonem – do roku od wystąpienia epizodu	17 357,52
Udar mózgu niezakończony zgonem – kolejne lata	5 256,43

PLN – polski złoty.

Źródło: opracowanie na podstawie Jardiance 2017.

2.5.9 Koszty utraconej produktywności spowodowanej nieobecnością w pracy

Zaniechanie obowiązków zawodowych przez pracownika spowodowane chorobą generuje koszt pośredni, jakim jest wielkość produkcji utracona z powodu nieobecności chorego na stanowisku pracy [EY 2013]. Dane zastosowane w wyliczeniach kosztu utraconej produktywności spowodowanej GHD zostały przedstawione w Tab. 17. Do wykonania podstawowych obliczeń wykorzystano aktualne dane. Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi Komisji Europejskiej w wyliczeniach uwzględniono elastyczność wyników, przy zastosowaniu korekty Cobb-Douglasa [Havik 2014].

Tab. 17. Parametry zastosowane w kalkulacji koszt utraconej produktywności spowodowanej GHD.

Parametr	Wartość
Produkt krajowy brutto (PKB) w 2017 roku, PLN [GUS 2017/1]	1 988 732 000 000,00
Liczba osób zatrudnionych w 2017 roku [GUS 2017/2]	15 710 828,00

Parametr	Wartość
Liczba dni w pracy w 2017 roku [Kalkulator Płac EU]	250,00
Liczba godzin pracy w 2017 roku [Kalkulator Płac EU]	2 000,00
Korekta Cobb-Douglas [Havik 2014]	0,65
PKB/pracującą osobę	126 583,53
Koszt godziny pracy	41,14
Koszt dnia pracy*	329,12

* przyjęto, że dzień pracy trwa 8 godzin

GHD – niedobór hormonu wzrostu; PKB – produkt krajowy brutto; PLN – polski złoty.

Źródło: opracowanie własne.

Na podstawie publikacji Saller 2006 oraz Svennson 2004 wyznaczono liczbę dni nieobecności w pracy pacjentów nieleczonych oraz poddanych terapii. Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Średnia liczba dni nieobecności w pracy spowodowana GHD.

Populacja	Saller 2006, dni	Svennson 2004, dni	Średnia liczba dni nieobecności pacjenta w pracy
Pacjenci nieleczeni	27,5	24,00	25,75
Pacjenci leczeni	10,18	4,60	7,39

GHD – niedobór hormonu wzrostu.

Źródło: opracowanie własne.

Na podstawie ustalonej średniej liczby dni nieobecności pacjenta w pracy z powodu GHD możliwe było obliczenie kosztu utraconej produktywności pacjenta. Wyniki zaprezentowano w Tab. 19.

Tab. 19. Koszty utraconej produktywności pacjenta.

Populacja	Średnia liczba dni nieobecności pacjenta w pracy	Koszt dnia pracy, PLN	Koszty utraconej produktywności pacjenta, PLN
Pacjenci nieleczeni	25,75	329,12	8 474,77
Pacjenci leczeni	7,39		2 431,35

PLN – polski złoty.

Źródło: opracowanie własne.

2.6 Zestawienie parametrów

Poniżej zestawiono wartości parametrów wykorzystywanych w niniejszej analizie ekonomicznej w wariancie podstawowym (por. Tab. 20).

Tab. 20. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Stopa dyskontowania kosztów	0,0500	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskontowania efektów zdrowotnych	0,0350	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy, lata	20	Założenie, Bolin 2013
Wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia, lata	48,9	Kołtowska-Haggstrom 2006, Bollerslev 2005, Dubiel 2018
Odsetek kobiet w populacji docelowej	52,0%	Kołtowska-Haggstrom 2006, Bollerslev 2005, Dubiel 2018
Średnia dawka somatropiny, mg/dobę	█	Obliczenia własne, ChPL Genotropin
Przedział baseline wskaźnika QoL-AGHDA	12+	Bolin 2013, Kołtowska-Haggstrom 2006, Bollerslev 2005
Początkowy wskaźnik QoL-AGHDA	w zależności od wieku początkowego (Tab. 4)	Bolin 2013
█	█	█
█	█	█
Koszt kwalifikacji do PL, PLN	338,00	Zarządzenie 3/2018/DGL
Koszt podania leku, PLN	108,16	Zarządzenie 3/2018/DGL
Koszt monitorowania i diagnostyki w PL, PLN	1 006,44	ChPL Genotropin, opinia ekspertów
Koszt braku aktywnego leczenia, PLN	0,00	Założenie, Zarządzenie 64/2018/DSOZ
Koszt leczenia choroby niedokrwiennej serca, PLN	4 418,92	obliczenia własne
Koszt leczenia udaru - I rok, PLN	17 357,52	obliczenia własne
Koszt leczenia udaru - kolejne lata, PLN	5 256,43	obliczenia własne
Koszty utraconej produktywności (absenteizm) - pacjenci nieleczeni, PLN	8 474,77	obliczenia własne
Koszty utraconej produktywności (absenteizm) - pacjenci leczeni, PLN	2 431,35	obliczenia własne
SMR pacjentów leczonych hormonem wzrostu	1,24	AE Omnitrope 2018
SMR pacjentów nieleczonych hormonem wzrostu	2,40	AE Omnitrope 2018
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia hormonem wzrostu	0,0451	Bex 2002
Ryzyko wystąpienia CHD i udaru	w zależności od wieku i płci (Tab. 6)	Bolin 2013

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Użyteczność	w zależności od wieku, płci i wartości wskaźnika QoL-AGHDA	Bolin 2013

AE – analiza ekonomiczna; AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; PL – program lekowy; PLN – polski złoty; QoL-AGHDA – skala jakości życia; ██████████

2.7 Zakres analizy wrażliwości

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Dla niepewnych parametrów określono zakresy w ramach których oczekuje się prawidłowej wartości – zakresy te wraz z źródłem ich danych przedstawiono w Tab. 21. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- perspektywa analizy,
- dyskontowanie,
- horyzont czasowy analizy,
- charakterystyka wyjściowa populacji (wiek, odsetek kobiet, przedział *baseline* wskaźnika QoL-AGHDA),
- dawkowanie somatropiny,
- koszt monitorowania i diagnostyki w programie lekowym,
- koszt w przypadku braku aktywnego leczenia,
- prawdopodobieństwo zgonu (dokładniej standardowy współczynnik umieralności na podstawie którego wyliczono niniejsze prawdopodobieństwo),
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia hormonem wzrostu.

W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry pozostawały takie same, jak w przypadku analizy podstawowej. Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia i wartości parametrów.

Tab. 21. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną)	perspektywa społeczna	podjęcie zgodne z wytycznymi AOTMiT 2016, rozdz. 1.5
B	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych	Zakres zmienności zgodny z wytycznymi AOTMiT 2016, rozdz. 1.6
C	Horyzont czasowy	20 lat	51 lat	Horyzont czasowy przyjęty za publikacją Bolin 2013, w ramach analizy wrażliwości testowano dożywnotni horyzont czasowy, rozdz. 1.6
D	Charakterystyka wyjściowa populacji – wiek	48,9 lat	41,5 lat	Na podstawie wyników badań RCT włączonych do analizy klinicznej, Bollerslev 2005, Dubiel 2018, rozdz. 2.3.1
E	Charakterystyka wyjściowa populacji – odsetek kobiet	52,0%	31,6%	Na podstawie wyników badań RCT włączonych do analizy klinicznej, Bollerslev 2005, Dubiel 2018, rozdz. 2.3.1
F	Charakterystyka wyjściowa populacji – przedział <i>base line</i> wskaźnika QoL-AGHDA	12+	7-11	Na podstawie wyników badania RCT włączonego do analizy klinicznej, Bollerslev 2005, rozdz. 2.3.1
G1	Średnia dobową dawką somatropiny	██████████	0,10 mg/dobę	Przyjęto odpowiednio najniższą oraz najwyższą dawkę dostępną wg ChPL, rozdz. 2.5.1.2
G2			0,80 mg/dobę	
H	Koszt monitorowania i diagnostyki w PLN	1 006,44 PLN	1 237,44 PLN	Częstotliwość świadczeń zgodnie z opinią eksperta, rozdz. 2.5.5
I	Koszt braku aktywnego leczenia	0,00 PLN	220,00 PLN	Wizyty w poradni endokrynologicznej, rozdz. 2.5.6

Scenariusz	Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
J1	SMR	pacjentów leczonych	1,24	1,06	Zakres przedziału ufności, AE Omnitrope 2018, rozdz. 2.3.2.3
		pacjentów nieleczonych	2,40	1,46	
J2		pacjentów leczonych	1,24	1,42	
		pacjentów nieleczonych	2,40	3,34	
K	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia hormonem wzrostu		0,0451	0,0439	Dane z badania innego niż RTC, Abs 1999, rozdz. 2.3.2.2

AE – analiza ekonomiczna; AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; PL – program lekowy; PLN – polski złoty; QoL-AGHDA – skala jakości życia; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją; SMR – standardowy współczynnik umieralności.

2.8 Walidacja modelu

2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, w ramach której wykonano następujące testy:

- wszystkie koszty porównano do zera, aby sprawdzić czy ICUR wyniesie 0,
- sprawdzono czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i efektów zdrowotnych.

Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 3.2. Wszystkie testy wykazały zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację wewnętrzną.

2.8.2 Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania somatropiny w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu. Ostatecznie do analizy włączono dwie publikacje – jedną analizę ekonomiczną oraz jeden przegląd zawierający wyniki modelowania ekonomicznego dotyczące populacji pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Walidację konwergencji opisano w rozdziale 5.

2.8.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej można stwierdzić, że model uwzględnia stany zdrowia związane z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży, a zatem powinien w sposób dostatecznie dobry odzwierciedlać rzeczywisty przebieg choroby i wpływ terapii na nią. Walidacja zewnętrzna odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych (>20 lat) badań klinicznych w analizowanej populacji (horyzont czasowy przyjęty w modelu wynosi 20 lat).

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

W Tab. 22 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ (tóż-samej z perspektywą wspólną).

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie 20 lat oszacowano na poziomie

Cena zbytu netto somatropiny (Genotropin®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia braku leczenia) jest równy wysokości progu (139 953 PLN/QALY),

Tab. 22. Wyniki analizy podstawowej.

Kategoria	Genotropin	place bo	Genotropin vs place bo

CUR – współczynnik kosztów-użyteczności; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; n/d – nie dotyczy; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość;

3.2 Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania somatropiny z brakiem leczenia (placebo) przedstawiono w Tab. 23 i w Tab. 24.

Tab. 23. [REDACTED]

Scenariusz	Koszt całkowity, PLN			QALY			ICUR, PLN/QALY	Progowa CZN, PLN	
	Genotropin	placebo	Genotropin vs placebo	Genotropin	placebo	Genotropin vs placebo		Genotropin 12	Genotropin 5,3
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
D	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
E	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
F	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
G1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
G2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
H	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
J1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
J2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
K	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; [REDACTED]

Tab. 24. [REDACTED]

Scenariusz	Koszt całkowity, PLN			QALY			ICUR, PLN/QALY	Progowa CZN, PLN	
	Genotropin	placebo	Genotropin vs placebo	Genotropin	placebo	Genotropin vs placebo		Genotropin 12	Genotropin 5,3
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
D	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
E	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
F	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
G1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
G2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
H	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
J1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
J2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
K	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; [REDACTED]

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie.

- Nie są dostępne informacje na temat liczby zużytych mg/dobę somatropiny u młodzieży i osób dorosłych z GHD oraz średniej długości stosowania w warunkach polskich. W modelu wykorzystano najlepsze, dostępne źródła informacji do wyliczenia średniej dobowej dawki somatropiny, a dodatkowo niepewność tego parametru testowana była w analizie wrażliwości, przez przyjęcie wartości skrajnych zgodnie z zapisami ChPL somatropiny.
- Występuje niepewność parametrów charakterystyki wyjściowej pacjentów (wiek, odsetek kobiet, przedział *baseline* wskaźnika QoL-AGHDA). Niemniej jednak założenia te testowano w ramach analizy wrażliwości, a ich zmiana nie spowodowała zmiany wnioskowania z niniejszej analizy ekonomicznej.
- Do ograniczeń modelu można zaliczyć także niepewność danych dotyczących prawdopodobieństwa zgonu pacjentów. W analizie przekształcono krzywą przeżycia dla populacji ogólnej z wykorzystaniem standaryzowanego współczynnika umieralności. Wartości SMR, w populacji pacjentów leczonych oraz nieleczonych, przyjęto analogiczne jak w analizie ekonomicznej leku Omnitrope [AE Omnitrope 2018]. Sposób ich oszacowania został uznany za wiarygodny według analityków AOTMiT [AWA Omnitrope 2019]. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano niepewność związaną z tym parametrem (testowano górne oraz dolne przedziały ufności dla uzyskanych SMR).
- Ze względu na brak wiarygodnych informacji na temat użyteczności dla polskiej populacji chorych z GHD wartości użyteczności oszacowano wykorzystując algorytm dla populacji szwedzkiej (mapujący kwestionariusz QoL-AGHDA na EQ-5D) oraz wyjściowe wartości średnie QoL-AGHDA (w podziale na płeć i wiek oraz średnie efekty leczenia). Zgodnie z opinią ekspertów oraz porównaniem wartości użyteczności w populacji ogólnej dla populacji szwedzkiej oraz polskiej przedstawionym w analizie ekonomicznej leku Omnitrope [AE Omnitrope 2018] wyniki dla populacji szwedzkiej przełożono na populację polską. Ponadto podejście to zostało zaakceptowane przez analityków AOTMiT [AWA Omnitrope 2019].

5 Dyskusja

W niniejszej analizie poddano ocenie ekonomiczną zasadność objęcia refundacją preparatów Genotropin® (somatropina) w populacji dorosłych oraz młodzieży z ciężkim niedoborem wzrostu po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w ramach nowo utworzonego programu lekowego.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje preparatu Genotropin®:

- Genotropin 12 [12 mg (36 j.m.)],
- Genotropin 5,3 [5,3 mg (16 j.m.)].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu, opartego na analizie ekonomicznej Bolin 2013, który został stworzony i zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 2016 przez autorów niniejszego opracowania. Analizę przeprowadzono w 20-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame. Dodatkowo w analizie wrażliwości przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej uwzględniającej koszty pośrednie niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych (tj. koszty utraconej produktywności z powodu nieobecności w pracy) oraz koszty bezpośrednie medyczne. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (por. Tab. 25) (wszystkie analizy zostały przeprowadzone w 20-letnim horyzoncie czasowym).

Tab. 25. Zestawienie wartości parametrów ICUR odnalezionych opracowań.

Kraj	ICUR w walucie oryginalnej	ICUR, PLN/QALY	Źródło
Szwecja	M: 15 975 €/QALY K: 20 241 €/QALY	M: 68 896,98* K: 87 295,38*	Bolin 2013
Wielka Brytania	18 327-38 005 £/QALY	91 013,71-188 736,63*	Bansback 2002 (model PU)

Kraj	ICUR w walucie oryginalnej	ICUR, PLN/QALY	Źródło
Polska			niniejsza analiza

* wg średniego kursu NBP z dnia 15.05.2019 r.: 1 € = 4,3128 PLN; 1 £ = 4,9661 PLN.

ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; K – populacja kobiet; M – populacja mężczyzn; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; [redacted]

W niniejszej analizie zastosowano metodologię zbliżoną do metodyki wykorzystanej w analizie Bolin 2013. Natomiast w odniesieniu do metodyki użytej w publikacji Bansback 2002 stwierdzono różnice dotyczące włączenia śmiertelności i efektów pośrednich (absenteizm) oraz metody wyliczania QALY w zależności od efektów leczenia. Ponadto w niniejszej analizie analogicznie do analizy Bolin 2013 prawdopodobieństwa przejść między rozważanymi stanami w modelu oszacowano wykorzystując dane dla populacji z bazy KIMS, natomiast w analizie Bansback 2002 wykorzystano równana *Framingham*. Należy podkreślić, że równania te nie zostały zatwierdzone dla GHD. Dodatkowo w analizie Bansback 2002 śmiertelność nie miała praktycznie żadnego wpływu na szacowane współczynniki efektywności kosztowej, podczas gdy zgodnie z danymi literaturowymi oraz z wynikami analizy Bolin 2013 terapia GH ma znaczący wpływ na śmiertelność.

W obu opisywanych publikacjach użyteczność stanów zdrowia koniecznych do ustalenia QALY zostały obliczone przy zastosowaniu wyników QoL właściwych dla GHD w skali jakości życia QoL-AGHDA. W Bolin 2013 użyteczność oszacowano metodą bezpośrednią, przy zastosowaniu danych na temat korelacji między QoL-AGHDA oraz EQ-5D. Natomiast w Bansback 2002 wyliczenie użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono drogą pośrednią, korzystając z trzech różnych kwestionariuszy QoL.

W niniejszym modelu zastosowano średnią dobową dawkę somatropiny, natomiast w analizie Bansback 2002 zastosowane do obliczeń dawki somatropiny różniły się w zależności od wieku, a w analizie Bolin 2013 uwzględniono również różnice względem płci oraz wskaźnika QoL-AGHDA.

[redacted]

[redacted] W analizie Bansback 2002 nie odnaleziono informacji na temat kosztu za mg somatropiny.

Powyższe różnice mogą wyjaśniać różnice w efektywnościach kosztowych między analizami.

6 Wnioski końcowe

Dostępne dowody kliniczne świadczą o skuteczności somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, a więc w grupie pacjentów, w przypadku której obecnie potrzeby medyczne pozostają niezaspokojone, gdyż aktualnie w Polsce również nie ma skutecznych opcji leczenia tych pacjentów. Oceniana interwencja jest więc jedyną możliwą i rekomendowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z ciężkimi niedoborem hormonu wzrostu. Analiza skuteczności klinicznej [AKL Genotropin 2019] wykazała wyższość somatropiny nad placebo (brakiem leczenia) w zakresie poprawy jakości życia oraz obniżenia umieralności pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Obecnie niewielka część pacjentów decyduje się na terapię rhGH we wnioskowanym wskazaniu, co jest związane z brakiem refundacji somatropiny u osób dorosłych.



Wyniki niniejszej analizy wskazują na zasadność refundacji Genotropin® (somatropina), która przyczyni się do skutecznego zaspokojenia, przez jedyną możliwą i rekomendowaną opcję terapeutyczną, niezadresowanej potrzeby medycznej przy akceptowalnych dla płatnika w świetle obowiązujących przepisów kosztach za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu.

7 Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych

7.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych dotyczących somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w porównaniu do placebo. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz The Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 26 i Tab. 27.

Tab. 26. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 24.04.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Growth hormone	125 342
#2	hGH	4 376
#3	Somatropin	41 942
#4	Somatotropin	125 936
#5	Serostim	41 872
#6	Zomacton	41 872
#7	Cryo-Tropin	41 869
#8	Cryo Tropin	41 869
#9	CryoTropin	41 869
#10	r-hGH-M	41 869
#11	r-hGH(m)	8
#12	Humatrope	41 873
#13	Umatrope	41 869
#14	Maxomat	41 869
#15	Norditropin Simplexx	41 869
#16	Norditropin	41 887
#17	Norditropine	41 869
#18	Nutropin	41 870
#19	Omnitrope	41 877
#20	Saizen	41 878
#21	Genotropin	41 886
#22	Genotonorm	41 870
#23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	126 320
#24	cost	804 495
#25	costs	345 654
#26	economic	880 764
#27	economic analysis	261 869
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27	1 186 879

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#29	GHD	2 494
#30	Growth hormone deficiency	14 019
#31	Growth hormone failure	4 896
#32	Growth hormone insufficiency	2 039
#33	GH insufficiency	637
#34	GH deficiency	7 353
#35	somatotropin deficiency	14 050
#36	somatotropin insufficiency	2 045
#37	hyposomatotropinism	4
#38	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	19 609
#39	#23 AND #28 AND #38	339

Tab. 27. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 24.04.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Growth hormone	8 698
#2	hGH	360
#3	Somatropin	173
#4	Somatotropin	109
#5	Serostim	14
#6	Zomacton	10
#7	Cryo-Tropin	0
#8	Cryo Tropin	0
#9	CryoTropin	0
#10	r-hGH-M	0
#11	r-hGH(m)	467 752
#12	Humatrope	20
#13	Umatrope	0
#14	Maxomat	1
#15	Norditropin Simplexx	22
#16	Norditropin	5
#17	Norditropine	105
#18	Nutropin	32
#19	Omnitrope	15
#20	Saizen	33
#21	Genotropin	130
#22	Genotonorm	11
#23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	472 595

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#24	cost	55 251
#25	costs	29 392
#26	economic	16 837
#27	economic analysis	11 407
#28	#24 OR #25 OR #26 OR #27	71 087
#29	GHD	471
#30	Growth hormone deficiency	1 441
#31	Growth hormone failure	846
#32	Growth hormone insufficiency	302
#33	GH insufficiency	14
#34	GH deficiency	1 085
#35	somatotropin deficiency	24
#36	somatotropin insufficiency	7
#37	hyposomatotropinism	0
#38	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	2 388
#39	#23 AND #28 AND #38	289

Włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca somatotropiny,
- u pacjentów w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie,
- pełnotekstowa publikacja w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- typ modelu,
- długość cyklu, horyzontów,
- najważniejsze parametry i źródła

oraz inne istotne elementy.

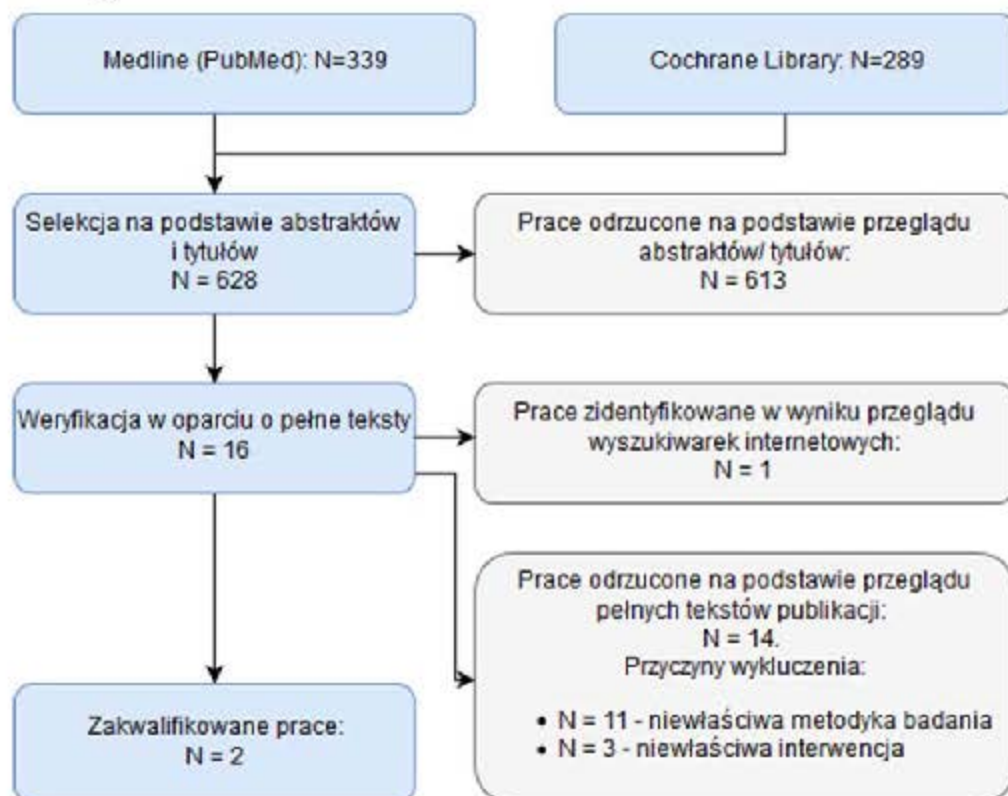
Z włączonych analiz ekstrahowano koszty oraz QALY terapii somatotropiną i komparatora oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

7.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 628 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 15 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Dodatkowo w ramach niesystematycznego przeglądu wyszukiwarek internetowych zidentyfikowano jedną publikację spełniającą kryteria włączenia. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 14 zostało wykluczonych z analizy.

Ostatecznie do przeglądu analiz ekonomicznych włączono dwie publikacje – jedną analizę ekonomiczną oraz jeden przegląd populacji pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 28 i Tab. 29). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 3).

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 28) oraz wykluczonych (por. Tab. 29) z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 28. Wykaz prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	Bansback 2002	Bansback N, Brazier J, Chilcott J, Kalten thaler E, Lloyd-Jones M, Paisley S, Walters S. Clinical and cost effectiveness of recombinant human

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		growth hormone (somatropin) in adults. School of Health and Related Research (SchARR). 2002.
2.	Bolin 2013	Bolin K, Sandin R, Koltowska-Häggström M, Loftus J, Prütz C, Jonsson B. The cost-effectiveness of growth hormone replacement therapy (Genotropin®) in hypopituitary adults in Sweden. Cost Effectiveness and Resource Allocation. 2013;11:24.

Tab. 29. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
1.	Ahmid M, Perry CG, Ahmed SF, Shaikh MG. Growth hormone deficiency during young adulthood and the benefits of growth hormone replacement. Endocr Connect. 2016 May;5(3):R1-R11.	niewłaściwa metodyka – nie jest to analiza ekonomiczna
2.	Autor nieznany. Human Growth hormone Treatment for Adult Growth hormone Deficiency: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, Cost-Effectiveness, and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Mar. CADTH Rapid Response Reports.	niewłaściwa metodyka – nie jest to analiza ekonomiczna
3.	Biller BM, Vance ML, Kleinberg DL, Cook DM, Gordon T. Clinical and reimbursement issues in growth hormone use in adults. Am J Manag Care. 2000 Sep;6(15 Suppl):S817-27.	niewłaściwa metodyka – nie jest to analiza ekonomiczna
4.	Bryant J, Loveman E, Chase D, Mihaylova B, Cave C, Gerard K, Milne R. 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 Technol Assess. 2002;6(19):1-106.	niewłaściwa metodyka – analiza kosztów, brak analizy ekonomicznej
5.	Busschbach JJ, Wolffenbuttel BH, Annemans L, Meerding WJ, Koltowska-Häggström M. Deriving reference values and utilities for the QoL-AGHDA in adult GHD. Eur J Health Econ. 2011 Jun;12(3):243-52.	niewłaściwa metodyka – nie jest to analiza ekonomiczna
6.	Giustina A, Barkan A, Chanson P, Grossman A, Hoffman A, Ghigo E, Casanueva F, Colao A, Lamberts S, Sheppard M, Melmed S; Pituitary Society; European Neuroendocrine Association. Guidelines for the treatment of growth hormone excess and growth hormone deficiency in adults. J Endocrinol Invest. 2008 Sep;31(9):820-38.	niewłaściwa interwencja
7.	Holdaway I, Hunt P, Manning P, Cutfield W, Gamble G, Ninow N, Staples-Moon D, Moodie P, Metcalfe S. Three-year experience with access to nationally funded growth hormone (GH) replacement for GH-deficient adults. Clin Endocrinol (Oxf). 2015 Jul;83(1):85-90.	niewłaściwa interwencja
8.	Koltowska-Häggström M, Jonsson B, Isacson D, Bingefors K. Using EQ-5D to derive general population-based utilities for the quality of life assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL-AGHDA). Value Health. 2007 Jan-Feb;10(1):73-81.	niewłaściwa interwencja
9.	Koltowska-Häggström M, Mattsson AF, Shalet SM. Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmacoeconomic evaluations. Eur J Endocrinol. 2009 Nov;161 Suppl 1:S51-64.	niewłaściwa metodyka – nie jest to analiza ekonomiczna
10.	Koltowska-Häggström M. Quality of life and growth hormone deficiency in adult patients in clinical evaluation and health economic assessment. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2009;15(3):203-9.	niewłaściwa metodyka – nie jest to analiza ekonomiczna

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
11.	Lewiński A, Smyczyńska J, Stawerska R, Hilczer M, Stasiak M, Bednarczuk T, Bolanowski M, Junik R, Ruchała M, Syrenicz A, Walczak M, Zgliczyński W, Karbownik-Lewińska. National Program of Severe Growth hormone Deficiency Treatment in Adults and Adolescents after Completion of Growth Promoting Therapy. <i>Endokrynol Pol.</i> 2018;69(5):468-524.	niewłaściwa metodyka – nie jest to analiza ekonomiczna
12.	Marcianò I, Ingrasciotta Y, Giorgianni F, Ientile V, Chinellato A, Tari DU, Gini R, Cannavò S, Pastorello M, Scondotto S, Cananzi P, Traversa G, Trotta F, Belleudi V, Addis A, Trifirò G. Pattern of Use of Biosimilar and Originator Somatropin in Italy: A Population-Based Multiple Databases Study During the Years 2009-2014. <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2018 Mar 13;9:95.	niewłaściwa metodyka – nie jest to analiza ekonomiczna
13.	Radcliffe DJ, Pliskin JS, Silvers JB, Cuttler L. Growth hormone therapy and quality of life in adults and children. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2004;22(8):499-524.	niewłaściwa metodyka – brak analizy ekonomicznej
14.	Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency: benefits and cost-effectiveness. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2006 Apr;6(2):131-8.	niewłaściwa metodyka – brak analizy ekonomicznej

7.3 Omówienie włączonych badań i wnioski

7.3.1 Bolin 2013

W analizie ekonomicznej Bolin 2013 przedstawiono analizę kosztów-efektywności w przypadku zastosowania terapii GH (Genotropin®) w porównaniu z brakiem leczenia GH u chorych z niedoborem hormonu wzrostu.

Analiza została przeprowadzona w społeczności szwedzkiej. Populację badaną stanowili obywatele obu płci, między 18, a 75 rokiem życia, u których zdiagnozowano niedobór hormonu wzrostu spowodowany niedoczynnością przysadki. Analizę przeprowadzono z perspektywy społecznej (z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich i pośrednich). Zastosowano 20-letni horyzont czasowy.

Analiza została oparta o kohortowy model Markowa, w celu symulacji zachorowalności oraz umieralności pacjentów w przypadku zastosowania leczenia GH w porównaniu do braku terapii w określonym horyzoncie czasowym. W kalkulacjach uwzględniono wszelkie koszty związane z opieką zdrowotną wynikającą z zachorowalności oraz koszty leku Genotropin®. Pacjenci przyjmujący leczenie GH zostali zidentyfikowani na podstawie bazy KIMS® (*Pfizer International Metabolic Disease*), zaś populację pacjentów nieleczonych stanowili chorzy zarejestrowani w Szwedzkim Rejestrze Nowotworów (*Swedish Cancer Registry*) oraz Rejestrze Wypisów Szpitalnych (*Hospital Discharge Registry*) nadzorowanym przez Krajową Radę Zdrowia i Opieki Społecznej (*The National Board of Health and Welfare*).

Wyniki z opracowania Bolin 2013 przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Wyniki z opracowania Bolin 2013.

Interwencja	Płeć	Koszty [EUR]	LYG	QALY	ICUR [EUR]
Koszty bezpośrednie					
Genotropin®	Mężczyźni	€ 31 872*	2,3	2,3	€ 15 975# € 48 252
	Kobiety	€ 41 096*	2,1	2,3	€ 20 241# € 46 601
Koszty bezpośrednie i pośrednie					
Genotropin®	Mężczyźni	€ 24 607*#	2,3	2,3	€ 11 173#
	Kobiety	€ 28 570*#	2,1	2,3	€ 10 753#

* koszty leczenia nieuwzględniające unikniętych kosztów opieki zdrowotnej;

koszty nieobecności w pracy oraz utraty wartości produkcji;

LYG – zyskane lata życia; QALY – zyskane lata życia skorygowane o jakość; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; € – EURO.

7.3.2 Bansback 2002

W przeglądzie Bansback 2002 zaprezentowano trzy modele ekonomiczne zaprojektowane do analizy dorosłych pacjentów z GHD: model PU (Pharmacia&Upjohn, obecnie Pfizer), Elli Lilly i Novo Nordisk. Dodatkowo przedstawiono model ShARR, który został zaprojektowany na podstawie wyżej wymienionych modeli. Genotropin® został poddany analizie ekonomicznej wyłącznie w modelu PU.

Populację badaną stanowili dorośli pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu. W analizie dokonano porównania opłacalności stosowania leku Genotropin® w terapii chorych z GHD w porównaniu z brakiem leczenia w horyzoncie czasowym obejmującym 20 lat. Parametry niezbędne do wykonania analizy zostały zaczerpnięte z bazy danych KIMS®, zaś wyniki zaprezentowano w podziale na 16 grup pacjentów z uwzględnieniem wieku pacjentów oraz punktacji uzyskanej w skali jakości życia QoL-AGHDA. Koszty terapii zostały zaprezentowane z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki opracowania Bansback 2002 przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Wyniki z opracowania Bansback 2002.

Przedział wiekowy	ICUR [GBP]			
	0-5	6-10	11-15	16+
QoL-AGHDA				
18-30	-	£ 86 905	£ 38 772	£ 28 837
31-55	-	£ 78 116	£ 35 442	£ 26 231
56-64	-	£ 58 483	£ 28 054	£ 21 002
65+	-	£ 26 258	£ 19 746	£ 18 090

ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; £/GBP – funt brytyjski; QoL-AGHDA – skala jakości życia.

7.3.3 Podsumowanie

W niniejszej analizie posłużono się metodologią wspólną z metodyką z analizy ekonomicznej Bolin 2013, różni się ona zaś od metodyki zastosowanej w analizie Bansback 2002 w następujących aspektach:

- włączenie śmiertelności,
- włączenie efektów pośrednich drogą nieobecności pracowniczej związanej z choroby,
- metoda szacowania QALY uzależniona od efektów terapeutycznych.

Analiza Bolin 2013 wykorzystuje model kohortowy Markowa opierający się o stopień prawdopodobieństwa przejścia w populacji chorych zaczerpniętej z bazy KIMS. Natomiast Bansback 2002 tworzy profil zachorowalności i śmiertelności przy zastosowaniu równania *Framingham*, który jednak nie znajduje zastosowania w przypadku niedoboru hormonu wzrostu. W modelu PU śmiertelność pacjentów nie korelowała ze zmianami współczynnika efektywności kosztowej. Z kolei, wyniki analizy ekonomicznej Bolin 2013 dowiodły, iż leczenie GH w znaczący sposób wpływa na śmiertelność.

W obu opisywanych publikacjach użyteczność stanów zdrowia koniecznych do ustalenia QALY zostały obliczone przy zastosowaniu wyników QoL właściwych dla GHD w skali jakości życia QoL-AGHDA. W Bolin 2013 użyteczność oszacowano metodą bezpośrednią, przy zastosowaniu danych na temat korelacji między QoL-AGHDA oraz EQ-5D.

W analizie Bolin 2013 dawki somatropiny zostały określone na podstawie wieku i płci pacjentów oraz wyników w skali jakości życia QoL-AGHDA. W przypadku analizy Bansback 2002 zastosowano wyłącznie rozróżnienie ze względu na przynależność do określonej grupy wiekowej.

8 Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności

8.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę Medline (PubMed). Przeszukanie przeprowadzono 24.04.2019 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 24.04.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	growth hormone deficiency	14 013
#2	GHD	2 493
#3	adult growth hormone deficiency	5 404
#4	GH deficiency	7 350
#5	growth hormone insufficiency	2 035
#6	somatotropin deficiency	14 044
#7	GH insufficiency	637
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	16 190
#9	"Adult"[Mesh]	6 807 894
#10	adult	7 249 561
#11	adults	7 395 890
#12	"Young Adult"[Mesh]	736 587
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	7 395 890
#14	#8 AND #13	6 666
#15	utility OR utilitles OR QALY OR EQ-5D OR EQ5D OR "eq 5d" OR eruooql OR SF-36 OR "SF 36" OR "SF-6D" OR "time trade off" OR tto OR "standard gamble" OR HUI-3	218 304
#16	#14 AND #15	95

Włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna;
- dotyczące wartości użyteczności dla poniższych stanów zdrowia w ciężkim niedoborze hormonu wzrostu u pacjentów poddanych terapii hormonem wzrostu oraz u pacjentów nie poddanych leczeniu hormonem wzrostu:
 - leczenie rhGH,
 - brak leczenia rhGH,
 - choroba wieńcowa,
 - udar;

- publikacje w języku angielski i polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,
- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

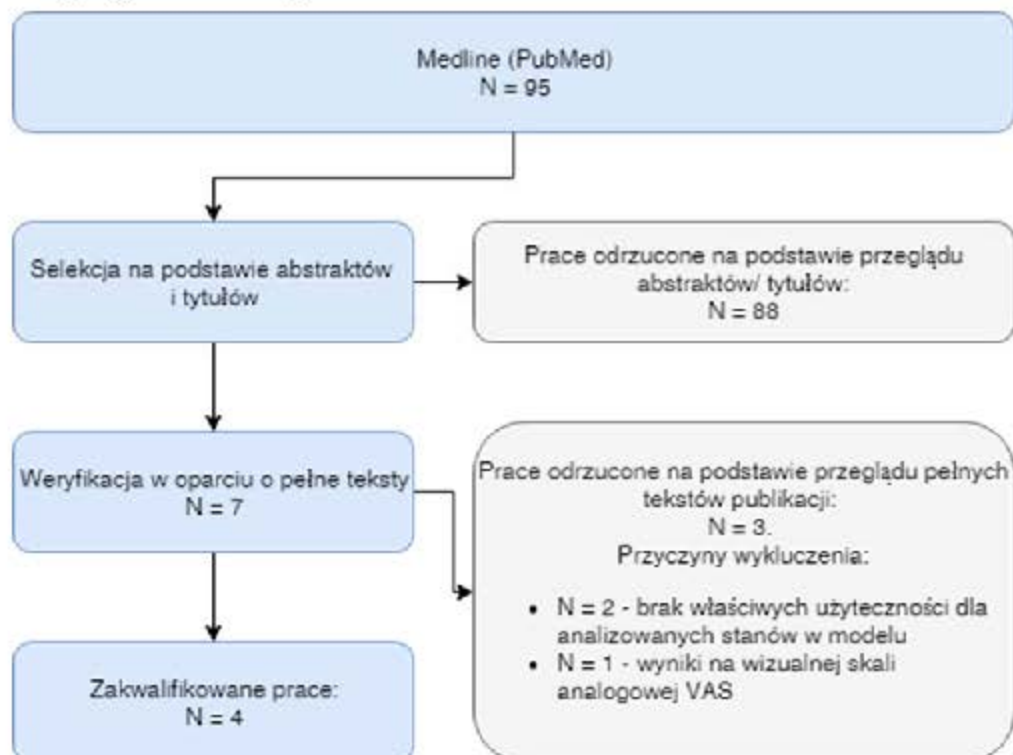
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

8.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dotyczącego użyteczności oceniono wstępnie 95 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano siedem prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, trzy zostało wykluczonych z analizy. Pozostałe cztery prace włączono do przeglądu. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 33 i Tab. 34). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 4).

Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 33) oraz prac wykluczonych (por. Tab. 34) z przeglądu użyteczności.

Tab. 33. Wykaz prac włączonych w przeglądzie użyteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	Bolin 2013	Bolin K, Sandin R, Koltowska-Häggström M, Loftus J, Prütz C, Jonsson B. The cost-effectiveness of growth hormone replacement therapy (Genotropin®) in hypopituitary adults in Sweden. <i>Cost Effectiveness and Resource Allocation</i> . 2013;11:24.
2.	Busschbach 2011	Busschbach JJ, Wolffenbuttel BH, Annemans L, Møerding WJ, Koltowska-Häggström M. Deriving reference values and utilities for the QoL-AGHDA in adult GHD. <i>Eur J Health Econ</i> . 2011;12(3):243-252.
3.	Koltowska-Häggström 2007	Koltowska-Häggström M, Jonsson B, Isacson D, Binglefors K. Using EQ-5D to derive general population-based utilities for the quality of life assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL-AGHDA). <i>Value Health</i> . 2007;10(1):73-81.
4.	Koltowska-Häggström 2008	Koltowska-Häggström M, Kind P, Monson JP, Jonsson B. Growth hormone (GH) replacement in hypopituitary adults with GH deficiency evaluated by a utility-weighted quality of life index: a precursor to cost-utility analysis. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2008;68(1):122-129.

Tab. 34. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
1.	Koltowska-Häggström M, Hennessy S, Mattsson AF, Monson JP, Kind P. Quality of life assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL-AGHDA): comparison of normative reference data for the general population of England and Wales with results for adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency. <i>Horm Res</i> . 2005;64(1):46-54.	Wyniki na wizualnej skali analogowej VAS. Nieadekwatne stany w modelu.
2.	Koltowska-Häggström M, Mattsson AF, Shalet SM. Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmacoeconomic evaluations. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2009;161 (Suppl 1):S51-64.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów w modelu.
3.	Koltowska-Häggström M. Quality of life and growth hormone deficiency in adult patients in clinical evaluation and health economic assessment. <i>Pediatr Endocrinol Diabetes Metab</i> . 2009;15(3):203-9.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów w modelu.

8.3 Omówienie włączonych badań i wnioski

Poniżej przedstawiono omówienie włączonych badań wraz ze szczegółami badania, podanymi wartościami użyteczności oraz komentarzem dotyczącym uwzględnienia wartości w niniejszej analizie (por. Tab. 35.). Jedynie w kilku publikacjach wykorzystano preferowaną metodę pomiaru użyteczności – kwestionariusz EQ-5D. Przy parametryzacji modelu zdecydowano się wykorzystać wartości najbardziej dopasowane do uwzględnianych stanów zdrowia, tak aby pochodziły one z jak najmniejszej liczby źródeł.

Tab. 35. Przegląd wartości użyteczności uzyskanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
Bolin 2013	Populacja: dorośli pacjenci z GHD Metoda pomiaru użyteczności: przełożenie kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D przy zastosowaniu algorytmu	Średnie wartości wyjściowe w skali jakości życia QoL-AGHDA oraz średnie efekty terapii dla każdej podgrupy oszacowano na podstawie danych pacjentów z bazy KIMS®. Przyjęto iż spadek wartości QoL-AGHDA tożsamy z poprawą jakości życia w wyniku terapii nastąpił w 1 roku terapii. W kolejnych latach (2-20) zmiany wyników użyteczności wiązały się z postępującym wiekiem.	Oceniano sześć stanów zdrowia uwzględnionych w modelu: brak zachorowalności, nowe zdarzenie choroby wieńcowej serca (CHD), poprzednie zdarzenie CHD, nowy udar, poprzedni udar, śmierć.
Buschbach 2011	Populacja: dorośli pacjenci z GHD (średni wiek 43,81) Metoda pomiaru użyteczności: przełożenia kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D przy zastosowaniu modelu wielokrotnej regresji	Wyniki EQ-5D uzyskane po przełożeniu wyników kwestionariusza QoL-AGHDA Belgia: mężczyźni: 0,7827 kobiety: 0,7129 Holandia: mężczyźni: 0,8091 kobiety: 0,7516	Wyniki QoL-AGHDA zastosowane do uzyskania średniej użyteczności dotyczyły pacjentów cierpiących na GHD nieobjętych leczeniem GH
Kołtowska-Haggstrom 2007	Populacja: dorośli pacjenci z GHD Metoda pomiaru użyteczności: przełożenie kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D	U (użyteczności oparte na QoL-AGHDA) = 1,05 - 0,0189 x wynik QoL-AGHDA - 0,00238 x wiek - 0,0127 x płeć (mężczyźni =0; kobiety = 1)	Zaprezentowany algorytm został wykorzystany również w publikacji Bolin 2013
Kołtowska-Haggstrom 2008	Populacja: dorośli pacjenci z GHD Metoda pomiaru użyteczności: przełożenie użyteczności QoL-AGHDA na wskaźnik EQ-5D	Średnia użyteczności QoL-AGHDA: Wizyta we jściowa: mężczyźni: 0,70 kobiety: 0,63 (średnia dla obu płci: 0,67) Ostatni raport: mężczyźni: 0,79 kobiety: 0,76 (średnia dla obu płci: 0,77)	Wysoka ocena użyteczności QoL-AGHDA oznacza lepszą ocenę jakości życia, co jest sprzeczne z interpretacją surowego wyniku QoL-AGHDA, gdzie wysoka wartość wskazuje na słabą jakość życia.

GHD – niedobór hormonu wzrostu; QoL-AGHDA – skala jakości życia; EQ-5D – kwestionariusz oceny jakości życia; KIMS – ang. Pfizer International Database; CHD – choroba niedokrwienna serca.

W analizie ekonomicznej Bolin 2013, do ustalenia wartości użyteczności konieczne było przełożenie kwestionariusza QoL-AGDA na EQ-5D, przy zastosowaniu algorytmu zaprojektowanego dla szwedzkiej populacji. Dane niezbędne do wykonania obliczeń zaczerpnięte zostały z bazy KIMS. Przyjęto, iż spadek wartości QoL-AGHDA tożsamy z uzyskaniem efektów leczenia jest największy w pierwszym roku terapii GH. Z kolei zmiany wyniku użyteczności w kolejnych latach objętych horyzontem czasowym analizy są wynikiem postępującego wieku pacjentów. W przypadku pacjentów nieotrzymujących leczenia GH, wartość wyjściowej punktacji QoL-AGHDA była analogiczna do populacji objętej terapią, jednak nie wykazywała efektów leczenia w ciągu pierwszego roku.

W publikacji Busschbach 2011 dokonano przełożenia wartości użyteczności prognozowanych na podstawie kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D. Wyniki QoL-AGHDA zaczerpnięte zostały z populacji chorych na GHD z Belgii i Holandii.

W publikacji Kołtowska-Haggstrom 2008 jakość życia została zmierzona przy zastosowaniu kwestionariusza QoL-AGDHA. Konieczne było przełożenie wyników użyteczności QoL-AGHDA na wskaźnik EQ-5D. Dodatkowo ocenie poddano wpływ czynników demograficznych oraz klimatycznych na zmiany użyteczności w przebiegu terapii GH. Wartość wskaźnika użyteczności u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia GH okazała się odmienna niż u populacji ogólnej. W wyniku terapii, wszyscy pacjenci wykazali pozytywną odpowiedź na leczenie, przy czym główny postęp nastąpił w pierwszym roku terapii.

9 Aneks 4. Zużycie roczne somatropiny w populacji badanej bazy KIMS

Tab. 36. Średnie roczne zużycie somatropiny dla populacji badanej bazy KIMS.

Przedział wiekowy	Dawka (mg/dobę)							
	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	0,3
65+	0,39	0,25	0,24	0,18	0,25	0,21	0,25	0,23
Średnia dawka na podstawie danych w podziale na wiek, płeć i przedział QoL	0,29							
Średnia dawka zgodna z rozkładem płci	0,31							

mg – milligram; QoL-AGHDA – skala jakości życia.

Źródło: opracowanie własne.

10 Aneks 5. Badania wykonywane w zakresie monitorowania skuteczności leczenia w programie lekowym

Tab. 37. Monitorowanie skuteczności leczenia w PL.

Czas wykonania badania	Nazwa badania
Po 30 dniach od rozpoczęcia terapii	pomiar stężenia IGF-I w celu ustalenia dawki optymalnej
Co 180 dni	<ul style="list-style-type: none"> • ocena masy ciała i obwodu talii, (wskaźnik BMI i <i>waist-hip ratio</i>, WHR), zalecane ocena składu ciała metodą bioimpedancji • pomiar ciśnienia tętniczego krwi; • jonogram surowicy krwi (co najmniej stężenie Na, K i Ca) • określenie odsetka glikowanej hemoglobiny HbA1c • ocena stężenia IGF-I • oznaczenie stężenia TSH i FT4 • ocena stężenia trójglicerydów, całkowitego cholesterolu frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu; • ocena QoL
Co 12-18 miesięcy	Badanie gęstości mineralnej kości;
Inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb	

BMI – indeks masy ciała; FT4 – tyroksyna ; HbA1c – hemoglobina glikowana; HDL – lipoproteina wysokiej gęstości; IGF-I – insulinopodobny czynnik wzrostu - I; LDL – lipoproteina niskiej gęstości; PL – program lekowy; QoL – skala jakości życia; TSH – hormon tyreotropowy; WHR – stosunek talia-biodra.

Źródło: opracowane na podstawie Programu Lekowego.

11 Aneks 6. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizowany plik umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności – porównania leczenia produktem leczniczym Genotropin® oraz braku leczenia wnioskowanego wskazania (tj. technologia opcjonalna – placebo). Dokładny opis modelu znajduje się w rozdziale 2.2.

Wszystkie obliczenia przeprowadzone w analizie przeprowadzono w skoroszybie MS Excel HQ_Genotropin_CUA_2019.xlsm. Plik zawiera następujące arkusze:

- „Start” – arkusz strony tytułowej modelu,
- „Wprowadzenie” – arkusz zawierający opis modelu, jego założeń oraz wykorzystywanych w nim parametrów,
- „Parametry” – arkusz, w którym użytkownik może zmienić wartości parametrów wejściowych modelu,
- „Wyniki” – wyniki analizy kosztów-użyteczności oraz szacowania progowej ceny zbytu netto,
- „Parametry populacyjne”, „Parametry kliniczne”, „Dane kosztowe”, „Użyteczności”, „SD” – arkusze zawierające dane wejściowe oraz wyliczone na ich podstawie parametry i ich zakresy stosowane w modelu,
- „tableTechn”, „engine”, „engine 1”, „scenarios” – arkusze zawierające wyliczenia analizowanych kosztów oraz użyteczności oparte na parametrach modelu,
- „analiza progowa” – arkusz, w którym oszacowano progowe ceny zbytu netto somatropiny ██████████,
- „Obwieszczenie MZ” – arkusz z danymi źródłowymi; Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych od 1 maja 2019 r., dostępnych w ramach programu lekowego.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu Markowa – pacjenci leczeni we wnioskowanym programie lekowym.	14
Rys. 2. Schemat modelu Markowa – pacjenci nieleczeni	15
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	47
Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).	53

Spis tabel

Tab. 1. [REDACTED]	10
[REDACTED]	10
Tab. 3. Charakterystyka wyjściowa populacji (płeć, wiek).	17
Tab. 4. Wyjściowe wartości wskaźnika jakości życia chorych z GHD [Bolin 2013].	18
Tab. 5. Wyjściowe wartości wskaźnika jakości życia chorych z GHD [Kóttowska-Haggstrom 2006, Bollerslev 2005].	18
Tab. 6. Ryzyko zachorowania na CHD i udar [Bolin 2013].	19
Tab. 7. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia w przeliczeniu na cykl modelu [Bex 2002, Abs 1999].	20
Tab. 8. Roczne ryzyko zgonu w polskiej populacji w podziale na wiek i płeć – dane na 2017 rok [GUS 2018/2].	21
Tab. 9. Oszacowany wynik QoL-AGHDA w zależności od wieku i płci – wartość wyjściowa oraz efekt po pierwszym roku leczenia rhGH [Bolin 2013].	23
Tab. 10. Wycena punktowa NFZ.	24
Tab. 11. Kwalifikacja oraz weryfikacja leczenia hormonem wzrostu w ramach PL.	26
Tab. 12. Koszty podania leków.	26
Tab. 13. Szacowanie średniego miesięcznego kosztu monitorowania i diagnostyki.	27
Tab. 14. Koszty w przypadku braku aktywnego leczenia dla analizy wrażliwości.	28
Tab. 15. Koszty CHD w Polsce.	29
Tab. 16. Koszty udaru w Polsce.	29
Tab. 17. Parametry zastosowane w kalkulacji koszt utraconej produktywności spowodowanej GHD.	29
Tab. 18. Średnia liczba dni nieobecności w pracy spowodowana GHD.	30
Tab. 19. Koszty utraconej produktywności pacjenta.	30
Tab. 20. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie.	31
Tab. 21. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	33
Tab. 22. Wyniki analizy podstawowej.	36
Tab. 23. [REDACTED]	38
Tab. 24. [REDACTED]	39
Tab. 25. Zestawienie wartości parametrów ICUR odnalezionych opracowań.	41
Tab. 26. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 24.04.2019 r.	44
Tab. 27. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 24.04.2019 r.	45
Tab. 28. Wykaz prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	47

Tab. 29. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.....	48
Tab. 30. Wyniki z opracowania Bolin 2013.....	50
Tab. 31. Wyniki z opracowania Bansback 2002.....	50
Tab. 32. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 24.04.2019 r.	52
Tab. 33. Wykaz prac włączonych w przeglądzie użyteczności.....	54
Tab. 34. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.....	54
Tab. 35. Przegląd wartości użyteczności uzyskanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.	55
Tab. 36. Średnie roczne zużycie somatropiny dla populacji badanej bazy KIMS.	57
Tab. 37. Monitorowanie skuteczności leczenia w PL.	58

Bibliografia

- AE Omnitrope 2018** NUEVO HTA. Somatropina (Omnitrope®) w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Analiza ekonomiczna. 2018.
- AKL Genotropin 2019** ██████████. Somatropina (Genotropin®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Warszawa 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD Genotropin 2019** ██████████. Somatropina (Genotropin®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Warszawa 2019.
- AWA Omnitrope 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Omnitrope (somatropina) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”. Analiza weryfikacyjna. 2019.
- Bansback 2002** Bansback N, Brazier J, Chilcott J, Kaltenthaler E, Lloyd-Jones M, Paisley S, Walters S. Clinical and cost effectiveness of recombinant human growth hormone (somatropin) in adults. School of Health and Related Research (SchARR). 2002.
- Bolin 2013** Bolin K., Sandir R., Koltowska-Häggström M. i.in., The cost-effectiveness of growth hormone replacement therapy (Genotropin®) in hypopituitary adults in Sweden. Cost effectiveness and Resource Allocation 2013, 11:24.
- Bryant 2003** Bryant J., Loveman E., Chase D., i in. Clinical effectiveness and cost effectiveness of growth hormone in adults in relation to impact on quality of life: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2002; Vol. 6: No. 19.
- ChPL Genotropin® EY 2013** Charakterystyka Produktu Leczniczego Genotropin®. EY, Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia, Sprawne Państwo, Warszawa 2013.
- GUS 2017/1** Główny Urząd Statystyczny, GUS, Informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie skorygowanego szacunku produktu krajowego brutto za 2017 rok
- GUS 2017/2** Główny Urząd Statystyczny, GUS, Pracujący w gospodarce narodowej w 2017 r.
- GUS 2018/1** Główny Urząd Statystyczny, GUS, Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku.
- GUS 2018/2** Główny Urząd Statystyczny, GUS, Tablice trwania życia 2017 rok. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, ostatni dostęp: 17.05.2019 r.
- Havik 2014** Havik K., Morrow K., Orlandi F., i in. The Production Function Methodology for Calculating Potential Growth Rates & Output Gaps
- Jardiance 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Jardiance, (empagliflozium), we wskazaniu w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Analiza ekonomiczna. Nr zlecenia 29/2017.

Jaworski 2012	Jaworski R., Jankowska EA, Ponikowski P. i in. Cost of management of patients with coronary artery disease in Poland: the multicenter RECENT study. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej</i> . 2012;122(12):599-607.
Kalkulator Płac EU	Strona inernetowa: https://samozatrudnienie.kalkulator-plac.eu/ilosc-dni-robotycznych-wymiar-czasu-pracy
Komunikat Prezesa AOTMiT 2018	Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 31 października 2018 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf , ostatni dostęp: 09.05.2019 r.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r.
Omnitrope® 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Somatropina (Omnitrope®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Analiza wpływu na budżet.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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
Saller 2006	Saller B, Mattson AF, Kann PH in. Healthcare utilization, quality of life and patient-reported outcomes during two years of GH replacement therapy in GH-deficient adults-comparison between Sweden, The Netherlands and Germany. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2006 Jun; 154 (6): 843-50.
Svensson 2004	Svensson J, Mattson AF, Rosen T, in. Three-years of growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient adults: effects on quality of life, patient-reported outcomes and healthcare consumption. <i>Growth Horm IGF Res</i> . 2004 Jun; 14 (3): 207-15.
Zarządzenie 3/2018/DGL	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 lekowe.
Zarządzenie 62/2018/DSOZ	Zarządzenie Nr 62/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Zarządzenie 64/2018/DSOZ	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Zarządzenie 75/2018/DGL	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.