

Somatrogon (Ngenla<sup>®</sup>) w leczeniu dzieci  
i młodzieży w wieku 3 lat i starszych  
z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi  
niedostatecznym wydzielaniem hormonu  
wzrostu

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, 2023

## Autorzy

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

## Wkład pracy

[REDACTED] koncepcja analizy, gromadzenie i opracowywanie danych wejściowych do analizy, przegląd systematyczny użyteczności i analiz ekonomicznych, budowa kalkulatora, analiza danych, dyskusja i wnioski

[REDACTED] przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

[REDACTED] koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

## Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Pfizer Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

## Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

## Zamawiający

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B

02-092 Warszawa

# Spis treści

Spis treści .....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Wstęp .....</b>	<b>6</b>
1.1 Cel analizy .....	6
1.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny .....	6
<b>2 Metody .....</b>	<b>9</b>
2.1 Strategia i technika analityczna .....	9
2.2 Perspektywa analizy .....	9
2.3 Horyzont analizy .....	10
2.4 Populacja .....	10
2.5 Efekty zdrowotne .....	10
2.6 Analizowane koszty .....	11
2.6.1 Koszty leków .....	12
2.6.1.1 Aktualna sytuacja refundacyjna hormonu wzrostu .....	12
2.6.1.2 Koszty somatrogonu (Ngenla®) .....	16
2.6.1.3 Koszty somatropiny .....	17
2.6.1.4 Zużycie roczne .....	17
2.7 Dyskontowanie .....	21
2.8 Analiza wrażliwości .....	21
2.9 Analiza progowa .....	21
2.10 Podsumowanie tabelaryczne założeń .....	23
2.11 Walidacja .....	23
<b>3 Wyniki .....</b>	<b>25</b>
3.1 Analiza podstawowa .....	25
3.2 Analiza wrażliwości .....	26
<b>4 Ograniczenia .....</b>	<b>29</b>
<b>5 Dyskusja .....</b>	<b>30</b>
5.1 Metody .....	30
5.2 Wyniki .....	30
5.3 Wyniki innych analiz .....	30
<b>6 Wnioski .....</b>	<b>32</b>
<b>7 Aneks numerowany .....</b>	<b>33</b>
7.1 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych .....	33
7.2 Poszukiwanie wartości użyteczności do modelu .....	37
7.3 Opis modelu .....	38
7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami .....	39

Spis rysunków .....	41
Spis tabel.....	42
Bibliografia.....	43

## Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASHP	<i>American Society of Health-System Pharmacists</i>
C0311002	Akronim randomizowanego badania III fazy (Maniatis 2022)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i> )
CP-4-004	Akronim randomizowanego badania II fazy (Zelinska 2017, Zadik 2023)
CP-4-006	Akronim randomizowanego badania III fazy (Deal 2022)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i> )
DCOA 1	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem <i>Dyad Clinical Outcome Assessment</i>
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SDS	Wskaźnik odchylenia standardowego (and. <i>standard deviation score</i> )

# Streszczenie

## Cel i zakres analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji somatrogonu (Ngenla®) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, w ramach nowego programu lekowego B.19. Analizę kosztów terapii lekiem Ngenla® przeprowadzono na tle kosztów terapii somatropiną.

## Metody

Ocena opłacalności stosowania somatrogonu w porównaniu z somatropiną została wykonana techniką minimalizacji kosztów. Zastosowanie tej techniki było uwarunkowane wynikami analizy klinicznej wskazującymi na brak istotnej statystycznie różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie obu porównywanych terapii.

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na brak kosztów różnicujących po stronie pacjenta, nie uwzględniano perspektywy wspólnej. W analizie uwzględniono koszty leków oraz charakterystykę ich dawkowania. Efekty zdrowotne uwzględniono biorąc pod uwagę oszacowane zwiększenie użyteczności stanu zdrowia po leczeniu wobec stanu przed leczeniem, opracowane na podstawie rekomendacji agencji NICE. Wykonano przegląd analiz ekonomicznych oraz użyteczności, scenariuszową analizę wrażliwości oraz analizę progową. Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla leku Ngenla® oraz bez RSS.

## Wyniki

[Redacted content]

## Wnioski

[Redacted content]



# 1 Wstęp

## 1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji somatrogonu (Ngenla®) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, w ramach nowego programu lekowego B.19.

Jako technologię opcjonalną dla ocenianej interwencji przyjęto refundowaną dotychczas somatropinę, dostępną w trzech produktach: Genotropin®, Norditropin NordiFlex® oraz Omnitrope®. Somatropina finansowana jest z poziomem odpłatności bezpłatnie, w ramach sześciu programów lekowych. Somatropiną leczone są nie tylko niskorosłe dzieci, ale także pacjenci z zespołem Turnera, zespołem Pradera-Williego czy hipotrofią wewnątrzmaciczną. W ramach PL B.19 leczone są niskorosłe dzieci, z opóźnionym wiekiem kostnym, u których w okresie niemowlęcym i/lub poniemowlęcym występują nawracające stany hipoglikemii. Dla tej populacji jedyną dostępną metodą leczenia stanowi somatropina (Obwieszczenie MZ).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego (APD 2023). Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

<b>Populacja</b>	Dzieci i młodzież w wieku 3 lat i starsi z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu
<b>Interwencja</b>	Ngenla® podawana we wstrzyknięciu podskórnym raz w tygodniu (zalecana dawka to 0,66 mg/kg masy ciała)
<b>Komparator</b>	Somatropina
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bezpośrednie koszty medyczne</li><li>• Iloraz kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych (CUR)</li></ul>

## 1.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wniosek refundacyjny dotyczy leku Ngenla® (somatrogon) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.19.

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523), dalej zwana „ustawą o refundacji” Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu

epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
  - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,
  - b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
  - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Mając na uwadze wnioskowaną kategorię dostępności tj. program lekowy oraz udowodnioną skuteczność Ngenla® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu, spełniony jest warunek określony w art. 14 pkt 1 ustawy o refundacji. W związku z powyższym wnioskodawca ubiega się o objęcie refundacją produktu leczniczego Ngenla® w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

Wnioskowana technologia medyczna (somatrogon) jest rekombinowanym hormonem wzrostu i, choć co do zasady efekt jego działania jest tożsamy z działaniem somatropiny, to jednak połączenie naturalnego ludzkiego hormonu wzrostu z częścią innego ludzkiego hormonu o nazwie gonadotropina kosmówkowa sprawia, że lek ten pozostaje w organizmie dłużej niż naturalny ludzki hormon wzrostu, a w konsekwencji wstrzyknięcia leku nie muszą być podawane codziennie, jak ma to miejsce w przypadku somatropiny (ChPL Ngenla®).

Różnice wynikające z dawkowania poszczególnych substancji czynnych (somatrogon, somatropina) w istotny sposób wpływają na uzyskiwany efekt zdrowotny - mają bezpośredni wpływ na jakość życia pacjentów oraz przestrzeganie zaleceń lekarza. Podawanie somatrogonu raz w tygodniu wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym obciążeniem leczeniem (niższy wynik w zakresie poziomu niedogodności pacjenta w kwestionariuszu DCOA 1) w porównaniu z somatropiną podawaną raz dziennie (MD=-15,49; 95%CI: -19,71; -11,27; p<0,001). Schemat wstrzyknięć somatrogonu raz w tygodniu w mniejszym stopniu ingeruje w życie pacjenta, opiekuna i życie rodzinne (codzienne czynności, czynności społeczne, rekreacja/rozrywka, spędzanie nocy poza domem, podróże) niż podawanie somatropiny raz dziennie. Jak



wskazują dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych somatrogonu, znacznie większy odsetek pacjentów/opiekunów preferuje stosowanie somatrogonu raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną raz dziennie pod względem: wyboru wstrzykiwacza (88,1% vs. 11,9%), preferowanego schematu wstrzyknięć (91,7% vs. 7,1%), wygody stosowanego schematu wstrzyknięć (95,2% vs. 4,8%) oraz łatwości przestrzegania schematu iniekcji (85,7% vs. 9,5%) (AK 2023).

Mając na uwadze powyższe różnice w sposobie działania w organizmie obu leków oraz uzyskiwane dzięki temu efekty zdrowotne wnioskuje się o finansowanie somatrogonu w ramach odrębnej grupy limitowej.

Wnioskowana cena leku Ngenla® została zamieszczona w rozdziale 2.6.1.2.

## 2 Metody

### 2.1 Strategia i technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA) w oparciu o dowody przytoczone w analizie klinicznej (AK 2023), wskazujące na równoważność somatrogonu w porównaniu z somatropiną w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania we wskazaniu wynikającym z treści proponowanego programu lekowego (BIA 2023).

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 3 randomizowane, otwarte badania kliniczne: CP-4-006 (Deal 2022), C0311002 (Maniatis 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017), w których oceniano stosowanie somatrogonu raz na tydzień, w porównaniu ze stosowaniem somatropiny raz na dobę, w populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami hormonu wzrostu. Dwa spośród trzech badań zakwalifikowanych do analizy stanowiły randomizowane badania kliniczne III fazy: CP-4-006 (Deal 2022), C0311002 (Maniatis 2022). Badanie CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) to badanie II fazy. Skuteczność kliniczną somatrogonu w porównaniu z somatropiną oceniono na podstawie wyników kluczowego badania klinicznego typu *non-inferiority* CP-4-006 (Deal 2022) III fazy oraz badania CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) II fazy. Jakość życia pacjentów oceniono na podstawie wyników badania C0311002 (Maniatis 2022) III fazy. We wszystkich badaniach włączonych do analizy oceniano bezpieczeństwo terapii (AK 2023).

Wyniki analizy klinicznej wskazywały, że po 12 miesiącach obserwacji terapia somatrogonem stosowanym raz w tygodniu nie była gorsza (ang. *non-inferior*) od somatropiny podawanej raz na dobę pod względem przede wszystkim: rocznego tempa wzrastania (badanie III fazy CP-4-006: MD=0,33; 95%CI: -0,24; 0,89; badanie II fazy CP-4-004: MD=-0,60; 95%CI: -2,81; 1,61), zmiany SDS wzrostu w stosunku do wartości początkowej (badanie III fazy CP-4-006: MD=0,05; 95%CI: -0,06; 0,16; badanie II fazy CP-4-004: MD=-0,06; 95%CI: -0,49; 0,37), zmiany dojrzałości kości (badanie III fazy CP-4-006: MD=-0,01; 95%CI: -0,04; 0,02). Analiza wykonana po 6 miesiącach leczenia wskazywała, że terapia somatrogonem stosowanym raz w tygodniu nie była gorsza od somatropiny podawanej raz na dobę pod względem rocznego tempa wzrastania oraz zmiany SDS wzrostu w stosunku do wartości początkowej (AK 2023).

Wyniki dotyczące porównania bezpieczeństwa terapii somatrogonem z somatropiną nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między obiema terapiami w zakresie większości ocenianych punktów końcowych. Terapia somatrogonem w porównaniu do terapii somatropiną wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia bólu oraz rumienia w miejscu wstrzyknięcia.

Szczegółowe informacje odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa zamieszczono w analizie klinicznej dołączonej do wniosku (AK 2023).

### 2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 r. analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz

świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (AOTMiT 2016).

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) będą jednakowe z wynikami obejmującymi jedynie perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Mając na względzie powyższe okoliczności w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

## 2.3 Horyzont analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. „w przypadku gdy analiza ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównawczych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”. Leczenie w programie lekowym nie ma limitów czasowych. Ze względu na charakter niniejszej analizy (analiza minimalizacji kosztów) oraz stałość kosztów terapii w ramach analizowanego programu lekowego, w niniejszej analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

## 2.4 Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do PL B.19: „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)”. Projekt programu lekowego przedstawiono w analizie wpływu na budżet (BIA 2023).

## 2.5 Efekty zdrowotne

W analizie ekonomicznej przyjęto technikę minimalizacji kosztów w związku z czym w ramach tej analizy nie szacowano efektów zdrowotnych. Wybór tej techniki analitycznej wynikał z braku istotnych statystycznie różnic skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu względem komparatora - somatropiny (AK 2023). Szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej zamieszczono w rozdziale 2.1. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie MZ, §5 ust.6) brak randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad komparatorem obliguje do oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych (CUR) dla technologii wnioskowanej (somatrogon) (somatropina). Podjęto decyzję o oszacowaniu efektów zdrowotnych pod postacią QALY, tj. wykorzystano preferowaną miarę efektów zdrowotnych zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

Oszacowanie efektów zdrowotnych w postaci QALY wymaga określenia użyteczności stanu zdrowia populacji docelowej. Założono brak różnicy użyteczności między pacjentami leczonymi somatrogonem i somatropiną z uwagi na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leczenia wykazane w analizie klinicznej (AK 2023). W niniejszej analizie założono jednak uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego z leczenia na podstawie rekomendacji NICE dla somatropiny (NICE TA188). W analizie tej uwzględniono zakres wzrostu użyteczności związanej z leczeniem somatropiną mieszczący się w przedziale 0,04 do 0,189 (NICE TA188). Wartość 0,04 zysku rocznego QALY przytoczono w analizie NICE a oparciu o wyniki raportu

kanadyjskiej agencji HTA (CADTH), która z kolei korzystała z wyników badania wśród pacjentów otrzymujących leczenie hormonem wzrostu (CADTH 2007, Wit 1995). Wzrost użyteczności 0,189 pochodzi z kolei z badania Joshi 2006, w którym autorzy dostosowali wynik oceny jakości życia przedstawiony w *Wessex Development and Evaluation Committee* (Joshi 2006). W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wskazano na średnią wartość z opisanego wyżej przedziału jako miarę efektu zdrowotnego, natomiast w ramach scenariuszy analizy wrażliwości przetestowano wartości skrajne wspomnianego zakresu.

Wartości użyteczności dla stanów przed i po leczeniu hormonem wzrostu poszukiwano również w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016). Metodę przeglądu opisano w aneksie 7.2. W wyniku przeglądu nie odnaleziono jednak innych publikacji spełniającej kryteria włączenia, oprócz wspomnianego raportu NICE.

Iloraz kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych (CUR) oszacowano jako iloraz kosztu całkowitego i QALY.

Tab. 2. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie.

Scenariusz	Wzrost użyteczności wynikający z leczenia hormonem wzrostu		Referencja
Podstawowy	0,115		Wartość średnia z zakresu przytoczonego w rekomendacji NICE dla somatropiny (NICE TA188)
Sc. analizy wrażliwości	0,04	0,189	Przedział wartości wzrostu użyteczności w wyniku leczenia somatropiną (NICE TA188)

## 2.6 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy rozważano uwzględnienie następujących kosztów bezpośrednich medycznych:

- kosztów leków (somatrogonu i somatropiny),
- kosztów podania tych leków,
- kosztów kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie lekowym,
- kosztów diagnostyki i monitorowania w programie lekowym,
- kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych,

Zarówno wnioskowany somatrogon, jak i somatropinę pacjenci mogą wstrzykiwać sobie samodzielnie, stąd też nie uwzględniano w analizie kosztów podania obu tych leków (ChPL Ngenla®, ChPL Omnitrope®). Nie uwzględniano również kosztów związanych z leczeniem w programie lekowym (koszty kwalifikacji, koszty diagnostyki i monitorowania, porad ambulatoryjnych) z uwagi na fakt, że w przypadku refundacji somatrogonu i dołączenia go do PL B.19., w którym znajduje się somatropina, nie będą to koszty różnicujące. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, z uwagi na brak wykazania różnic w zakresie analizy bezpieczeństwa, również nie określono jako koszty różnicujące.



Tab. 3. Koszty nieróżnicujące, nieuwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Typ kosztu	Uzasadnienie
Koszty podania leków	Oba leki pacjenci mogą sobie podać samodzielnie.
Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym	Koszty kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie lekowym są jednakowe dla obu leków.
Koszty porad i diagnostyki w programie lekowym	Koszty monitorowania leczenia (porady ambulatoryjne) zgodnie z harmonogramami obu PL są jednakowe. Koszt diagnostyki w proponowanym programie lekowym szacowano jako koszt równy obecnemu kosztowi diagnostyki w PL somatropiny, zatem również w tym porównaniu będą jednakowe.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania somatrogonu i somatropiny w Analizie klinicznej nie wykazano różnic pomiędzy technologiami medycznymi.

## 2.6.1 Koszty leków

### 2.6.1.1 Aktualna sytuacja refundacyjna hormonu wzrostu

Dynamicznie zmieniająca się sytuacja epidemiologiczna, występujące wydarzenia geopolityczne oraz wysokie standardy wytwarzania produktów leczniczych wpływają na zachwianie płynności w dostępie do leków zarówno na świecie, jak i w Polsce. Dotychczas zjawisko to zdarzało się rzadko, jednak obecnie coraz częściej stanowi bezpośrednie zagrożenie nie tylko dla zdrowia pacjentów, ale również dla dyscypliny finansów publicznych.

Obserwowane w ostatnim czasie globalne problemy z dostępnością hormonu wzrostu oraz osoczo pochodnych czynników krzepnięcia, zachwiały dość stabilną dotychczas polityką gospodarowania lekiem.

Zgodnie z zarządzeniem prezesa NFZ, nabycie leków niezbędnych do realizacji programów lekowych:

- B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”,
- B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)”,
- B.20 „Leczenie niskorosłych dzieci z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF-1 (ICD-10: E34.3)”,
- B.38 „Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (ICD-10: N18)”,
- B.41 „Leczenie Zespołu Prader-Willi (ICD-10: Q87.1)”,
- B.42 „Leczenie niskorosłych dzieci z Zespołem Turnera (ZT) (ICD-10: Q96)”,
- B.64 „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10: R62.9)”,
- B.111 „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”,

odbywa się po przeprowadzeniu wspólnego postępowania o udzielenie zamówienia publicznego (Zarządzenie 31/2023/DGL, Obwieszczenie MZ). We wspomnianym postępowaniu, pomocnicze działania zakupowe realizuje Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, na podstawie art. 37 ust. 2-4 ustawy z dnia 11 września 2019 r. - Prawo zamówień publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 1710, 1812, 1933 i 2185), zwanej dalej „ustawą PZP”.

Bazując na kryteriach cenowych i poza cenowych (tzw. jakościowych; określonych przez zamawiającego w Specyfikacji Warunków Zamówienia), postępowanie przetargowe wyłania jednego dostawcę leku. Ocena złożonej oferty odbywa się według opisanego w dokumencie sposobu - zazwyczaj na podstawie sumy punktów uzyskanych za kryteria oceny wymienione w punkcie 1 „OCENIANE KRYTERIA I ICH RANGA W OCENIE”. Wyliczenie punktów odbywa się zgodnie ze sposobem opisanym w punkcie 2 „SPOSÓB OBLICZANIA WARTOŚCI PUNKTOWEJ”.

Zakup leków z wykorzystaniem procedury przetargowej wiąże się z konkurencyjnością, która w bezpośredni sposób wpływa na erozję cenową. Konkurencyjność cenowa jest oczywistą i niepodważalną korzyścią wynikającą z organizacji postępowania przetargowego na zakup leków. Biorąc pod uwagę ostatnie 5 lat, ceny zarówno hormonu wzrostu, jak również czynników krzepnięcia, znacząco spadły.

Postępowanie przetargowe wyłania jednego dostawcę, który jest związany umową na okres 1 - 2 lat. Sposób zakupu leków z wykorzystaniem procedury przetargowej obarczony jest poważnym ryzykiem braku dostępności leku, szczególnie w sytuacjach nieprzewidywalnych, tj. podczas wystąpienia pandemii lub klęsk żywiołowych oraz w sytuacji wystąpienia problemów produkcyjnych, które wpływają na ilość dostępnego na rynku produktu. W procedurze przetargowej, świadczeniodawca nie ma możliwości skorzystania z innego, refundowanego preparatu, gdyż jak powiedziano na wstępie, postępowanie przetargowe na zakup leku, wyłania tylko jednego dostawcę.

Doświadczenia ostatnich miesięcy, a także niepewna przyszłość, zmuszają do podjęcia dyskusji co do ewentualnej weryfikacji dotychczasowego sposobu zakupu preparatów hormonu wzrostu i konieczności dywersyfikacji dostarczanych produktów, co wpłynie na podniesienie bezpieczeństwa lekowego w Polsce.

W związku z problemami produkcyjnymi firmy Novo Nordisk, na rynku globalnym zaobserwowano niedostateczną ilość dostępnego hormonu wzrostu w stosunku do istniejącego zapotrzebowania. Karsten Munk Knudsen, *Chief Financial Officer* firmy Novo Nordisk wskazuje, że „inwestując masowo w zwiększenie mocy produkcyjnych, Novo Nordisk ma nadzieję zwiększyć podaż leków, chociaż w 2023 r. nadal będą występować okresowe ograniczenia w dostawach” (Medwatch 2023).

Jak wskazuje *American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)* oraz *US Food and Drug Administration (FDA)*, obecnie brakuje hormonu wzrostu - somatropiny. Prace nad zapewnieniem dostaw oraz redukcji braków w dostępności będą realizowane do grudnia 2023 roku. Firmy produkujące somatropinę, tj. Novo Nordisk, Eli Lilly i Pfizer, również wskazują na występujące braki w dostępności hormonu wzrostu (CIDRAP 2023).

Jak podkreśla firma Novo Nordisk, braki w dostępności produktu Norditropin Flexpro® 15 miligramów (mg)/1,5 mililitra (ml), spowodowane są zwiększonym popytem i opóźnieniami w produkcji. Według informacji przekazywanych przez Novo Nordisk, preparaty zawierające 10 mg/1,5 ml, 30 mg/3 ml i 5 mg/1,5 ml somatropiny są nadal dostępne, jednak na stronie FDA, wszystkie wymienione prezentacje preparatu Norditropin Flexpro® raportowane są jako



niedostępne. Z powodu opóźnień występujących u producenta, od stycznia 2023 roku raportowane są braki w dostępności zestawów Humatrope® 12 mg i 24 mg firmy Eli Lilly. Zgodnie z informacjami podawanymi przez firmę Pfizer, braki w dostępności dwukomorowych wkładów zawierających somatropinę w dawce 5 mg/ml i 12 mg/ml oraz opakowań Miniquick® wynikają ze zwiększonego popytu i innych współwystępujących przyczyn (CIDRAP 2023).

Obecnie na rynku (europejskim) dostępne są preparaty firmy Genentech (Nutropin NuSpin®) i Sandoz (Omnitrope®) (CIDRAP 2023). Ze względu na przedłużające się ograniczenia w dostępności hormonu wzrostu, rodziny chorych starają się uzyskać dostęp do preparatów zawierających hormon wzrostu (NPR 2023).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w Polsce w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu refundowane są trzy produkty somatropiny - Genotropin® firmy Pfizer, Norditropin NordiFlex® firmy Novo Nordisk oraz Omnitrope® firmy Sandoz (Obwieszczenie MZ). W związku z powyższym każdy z wymienionych producentów może przystąpić do postępowania przetargowego ogłoszanego rokrocznie na około 2 miliony jednostek międzynarodowych, które wyłoni tylko jeden podmiot odpowiedzialny dostarczający hormon wzrostu.

Proces produkcji hormonu wzrostu jest czasochłonny i kosztochłonny. Działania mające na celu zapewnienie dostępności preparatu na rynku oraz procedury związane z udziałem w postępowaniu przetargowym wymagają przeprowadzenia z kilkumiesięcznym wyprzedzeniem prognoz związanych z ilością produkowanej substancji czynnej. Takie kalkulacje związane są ze znacznym ryzykiem. W związku z powyższym producenci lub podmioty odpowiedzialne występujące w ich imieniu podejmują decyzję o przystąpieniu do postępowania przetargowego dopiero po opublikowaniu specyfikacji warunków zamówienia. W sytuacji przegrania postępowania przetargowego, przez wzgląd na przewidywalne, istotne ryzyko konieczności zniszczenia zamówionej ilości leku, podmioty z bardzo dużą ostrożnością podchodzą do postępowania przetargowego lub podejmują decyzję o rezygnacji z udziału.

Powyższe okoliczności miały bezpośredni wpływ na problem z dostępnością do hormonu wzrostu, który według prognoz, utrzyma się do połowy 2024 roku.

W połowie marca bieżącego roku, ogłoszone zostało postępowanie przetargowe ZP.ZP.411.51.2023 „Preparat rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu do podawania w automatycznych wstrzykiwaczach (penach) Części: 1÷3”, którego termin otwarcia ofert został przesunięty przez wzgląd na brak oferentów. Finalnie, postępowanie ZP.ZP.411.51.2023 zostało unieważnione (Tab. 4; ZP.ZP.411.51.2023).

Tab. 4 Szczegóły dotyczące postępowania przetargowego ZP.ZP.411.51.2023.

1: Dla pacjentów leczonych w ramach programów lekowych pn.: „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP)”, „Leczenie niskorosłych dzieci z Zespołem Turnera (ZT)”, „Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN)”, „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży (...)			
Nr	Nazwa (firma) i adres Wykonawcy	Nazwa kryterium	Wartość
Nie złożono żadnej oferty			

2: Dla pacjentów leczonych w ramach programu lekowego pn.: Leczenie Prader-Willi (PW)”			
Nr	Nazwa (firma) i adres Wykonawcy	Nazwa kryterium	Wartość
Nie złożono żadnej oferty			
3: Dla pacjentów leczonych w ramach programu lekowego pn.: „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR)”			
Nr	Nazwa (firma) i adres Wykonawcy	Nazwa kryterium	Wartość
Nie złożono żadnej oferty			

Postępowanie przetargowe ZP.ZP.411.65.2023 na zakup preparatu rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu do podawania w automatycznych wstrzykiwaczach (penach) Części: 1÷3, zostało ogłoszone z końcem marca 2023 roku.

Do postępowania spłynęła jedna oferta, w wyniku czego 20 kwietnia 2023 roku podczas publicznej sesji otwarcia ofert wyłoniono wykonawcę. Firma Lek S.A. zaoferowała hormon wzrostu w cenie 63,50 zł brutto za jednostkę międzynarodową w każdej z trzech części postępowania. W związku z brakiem alternatyw, zamawiający 28 kwietnia 2023 roku zawiadomił o wyborze najkorzystniejszej oferty, jednocześnie informując, iż zamawiający zmniejszył zakup produktu leczniczego do kwoty przeznaczonej na realizację zamówienia (dotyczy każdej z ww. części zamówienia), zgodnie z zapisami SWZ rozdziału VIII ust. 1 pkt. 1.2.2:

- część 1 - ilość dawek: 476 420 mg, cena całkowita zakupu brutto za przedmiot zamówienia: 30 252 670,00 zł;
- część 2 - ilość dawek: 19 450 mg, cena całkowita zakupu brutto za przedmiot zamówienia: 1 235 075,00 zł;
- część 3 - ilość dawek: 103 280 mg, cena całkowita zakupu brutto za przedmiot zamówienia: 6 558 280,00 zł.

Zakupiony lek zabezpieczy pacjentów do połowy 2023 roku.

Tab. 5 Szczegóły dotyczące postępowań przetargowych na zakup hormonu wzrostu.

Data otwarcia/numer postępowania przetargowego	30.01.2018/ZZP-26/19	07.08.2019/ZZP-152/19	04.03.2020/ZZP-43/20	23.09.2020/ZZP-174/20	08.03.2021/ZZP-37/21	11.03.2022 /ZZP.ZP.41 1.11.2022	20.04.2023/ZZP.ZP.4 11.05.2023
Pfizer Polska Genotropin	cena netto [zł]	12,77	13,15	12,77	11,47	12,63	10,48
	cena brutto [zł]	13,79	14,2	13,79	12,39	13,64	11,32



Data otwarcia/numer postępowania przetargowego		30.01.2018/ZZP-26/19	07.08.2019/ZZP-152/19	04.03.2020/ZZP-43/20	23.09.2020/ZZP-174/20	08.03.2021/ZZP-37/21	11.03.2022 /ZZP.ZP.41 1.11.2022	20.04.2023/ZZP.ZP.4 11.65.2023
LEK S.A. Omnitrope	cena netto [zł]	13,54	11,48	10,28	11,31	9,43	9,38	58,8
	cena brutto [zł]	14,62	12,4	11,1	12,21	10,18	10,13	63,5

W 2023 roku, do postępowania przetargowego przystąpił tylko jeden oferent. Cena zaoferowana w postępowaniu przetargowym ZZP.ZP.411.65.2023 jest 6 razy wyższa w porównaniu do cen zaoferowanych w 2022 roku.

Zgodnie z wypowiedzią przedstawiciela Ministerstwa Zdrowia: „Dwóch producentów ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu nie przystąpiło do przetargu tłumacząc się trudnościami na etapie produkcji, a kolejny zażądał pięciokrotnie wyższej ceny niż wcześniej.” W ten sposób Ministerstwo Zdrowia tłumaczy kłopoty z dostępem do leku. Jednocześnie zapewnia, że nie przewiduje zawieszenia terapii dla potrzebujących pacjentów (Puls Medycyny 2023).

Bezpieczeństwo lekowe, to nie tylko rozwój potencjału sektora leków i wyrobów medycznych - inwestycje związane z produkcją w Polsce substancji czynnych, to także dołożenie wszelkich starań do tego, aby zabezpieczyć dostęp do leków, które z różnych względów nie są produkowane w Polsce (MRiT gov.pl).

W celu zapewnienia dostępu do hormonu wzrostu ponad 5 tysiącom pacjentów, wydaje się być konieczne poszerzenie dostępu do nowych leków zawierających hormon wzrostu. Istotna jest również zmiana lub modyfikacja dotychczasowego sposobu zamówień polegająca na stworzeniu sytuacji, w której zostanie wyłoniony więcej niż jeden oferent. Działanie takie doprowadzi do większej przewidywalności zarówno po stronie producenta, który ograniczy ryzyko związane z koniecznością zniszczenia sprowadzonego leku, jak i po stronie zamawiającego, który zapewni dostęp do leku potrzebującym. Podmiot zamawiający będzie stał na straży dyscypliny wydatków publicznych zawierając odpowiednie mechanizmy dzielenia ryzyka, które zobowiążą dostawców do sprzedawania leku po cenie hurtowej brutto „nie wyższej niż”.

### 2.6.1.2 Koszty somatrogonu (Ngenla®)

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie somatrogonu (Ngenla®) w trybie refundacji leku w ramach programu lekowego: „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)”, połączonego z obecnie istniejącym programem B.19., w ramach którego refundowana jest somatotropina. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2023).

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje następujące opakowania preparatu Ngenla®:

- Ngenla 24 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napęt-nionym,

- Ngenla 60 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napęt-nionym.

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z przedstawionym w ChPL opisem dawkowania zalecana dawka somatrogonu dla dzieci i młodzieży wynosi 0,66 mg/kg masy ciała pacjenta, podawana raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Wstrzyknięcie może podać sobie sam pacjent (lub opiekun), dla-tego nie wliczono w tym przypadku kosztów podania (ChPL Ngenla®). Roczne zużycie leku oszacowano w Rozdz. 2.6.1.4.

### 2.6.1.3 Koszty somatropiny

Somatropina (Genotropin®, Norditropin NordiFlex®, Omnitrope®) jest refundowana w ramach sześciu programów lekowych. Leczone są nią nie tylko niskorosłe dzieci, ale także pacjenci z zespołem Turnera, zespołem Pradera-Williego czy hipotrofią wewnątrzmaciczną. W ramach PL B.19 leczone są niskorosłe dzieci, z opóźnionym wiekiem kostnym, u których w okresie niemowlęcym i/lub poniemowlęcym występują nawracające stany hipoglikemii.

Zgodnie z przedstawionym w ChPL opisem dawkowania zalecana dawka somatropiny dla dzieci i młodzieży wynosi od 0,025 do 0,035 mg/kg masy ciała pacjenta, podawana raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Wstrzyknięcie może podać sobie sam pacjent (lub opie-kun), dlatego nie wliczono w tym przypadku kosztów podania (ChPL Omnitrope®).

Koszt za mg somatropiny oszacowano na podstawie analizy wyników przetargów przeprowa-dzanych przez Ministerstwo Zdrowia celem zakupu somatropiny na potrzeby realizacji finan-sowania opisanych powyżej programów lekowych (Przetarg 2023). W odnalezionym przetargu z kwietnia 2023 r. koszt NFZ za mg somatropiny wyniósł 63,50 zł brutto. Szczegółowe osza-cowanie kosztu przedstawiono w Tab. 7.

### 2.6.1.4 Zużycie roczne

Do oszacowania zużycia rocznego zarówno somatrogonu jak i somatropiny niezbędna jest średnia masa ciała pacjentów. Ponieważ jednak nie jest to parametr różnicujący oszacowano proporcje zużycia rocznego somatrogonu względem somatropiny, tak aby na tej podstawie móc oszacować proporcje całkowitych kosztów rocznej terapii. Biorąc pod uwagę średnią dawkę somatropiny równą 0,03 mg/kg i 7 dawek w ciągu tygodnia oraz uwzględniając dawkę somatrogonu równą 0,66 mg/kg i jedną dawkę w ciągu tygodnia oszacowane proporcje zu-życia somatrogonu względem somatropiny wyniosły 3,14.

Na podstawie Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. roczne zużycie somatropiny w 2022 r. dla pacjentów w PL B.19. wynosiło 1 688 368 mg (Uchwała NFZ). Zgodnie z zapisem Uchwały z PL B.19 w 2022 roku korzystało 5 040 dzieci (Uchwała NFZ). Na tej podstawie oszacowano średnie zapotrzebowanie na somatropinę na jednego pacjenta, które następnie

wykorzystano do obliczenia rocznych kosztów leczenia somatropiną. Do oszacowania rocznych kosztów leczenia somatrogonem użyto zapotrzebowania jak dla somatropiny oraz proporcjonalnego współczynnika zużycia somatrogonu względem somatropiny.

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



Tab. 7. Oszacowanie kosztu za mg somatropiny na podstawie analizy wyniku przetargu (Przetarg 2023).

Numer postępowania	Termin składania ofert	Nazwa i adres Wykonawcy	Liczba zakupionych mg somatropiny [mg]	Cena całkowita zakupu brutto [zł]	Koszt brutto za mg [zł]	Koszt netto za mg [zł]
ZZP.ZP.411.65.2023	20.04.2023 r.	Lek S.A., Podłupie16, 95-010 Stryków	476 420	30 252 670,00	63,50	58,80

## 2.7 Dyskontowanie

Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych nie było konieczne z uwagi na przyjęty roczny horyzont czasowy analizy (AOTMiT 2016).

## 2.8 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości zaplanowano scenariusze dla wartości niepewnych, o dużym wpływie na wyniki analizy. Porównywane technologie lekowe różnicuje koszt leku, stąd też znaczenie dla kosztów ma ich dawkowanie. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano scenariusze, w których wzięto pod uwagę minimalny i maksymalny zakres dawkowania somatropiny. Dawkowanie somatropiny opisano w Rozdz. 2.6.1.3. Pozostałe dwa scenariusze analizy wrażliwości dotyczyły minimalnego i maksymalnego efektu zdrowotnego w postaci zwiększenia użyteczności stanu zdrowia w wyniku zastosowanego leczenia.

W Tab. 8 zamieszczono listę scenariuszy analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

Ze względu na wybrany typ analizy ekonomicznej, tj. minimalizację kosztów odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości. W analizie występuje kilka parametrów, których zmianę przetestowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

## 2.9 Analiza progowa

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (Rozporządzenie MZ) w ramach analizy ekonomicznej, w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.

Ponadto zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie MZ) w przypadku spełnienia art. 13. ust. 3 Ustawy refundacyjnej konieczne jest oszacowanie ceny zbytu netto, dla której wartości CUR się zrównują. Z uwagi na wykazaną i omówioną szerzej w analizie klinicznej (AK 2023) porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo, cena zbytu netto wnioskowanej technologii, o której mowa w §5 ust. 6 pkt 3 będzie taka sama jak cena zbytu netto opisana w §5 ust. 4 (Rozporządzenie MZ).

Tym samym cena progowa w niniejszej analizie oznacza cenę zbytu netto leku Ngenla®, przy której koszty całkowite leczenia lekiem Ngenla® będą takie same jak koszty całkowite leczenia technologią opcjonalną, tj. somatropiną.

Tab. 8. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

Scenariusz	Wartość w scenariuszu podstawowym	Wartość w scenariuszu analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Dawkowanie somatropiny: 0,025 mg/kg	0,030 mg/kg	0,025 mg/kg	Uwzględniono minimalny i maksymalny zakres dawkowania somatropiny.
Dawkowanie somatropiny: 0,035 mg/kg	0,030 mg/kg	0,035 mg/kg	
Wzrost wartości użyteczności wynikający z leczenia hormonem wzrostu: 0,04	0,115	0,04	Uwzględniono minimalny i maksymalny zakres uzyskiwanego efektu zdrowotnego związanego z leczeniem.
Wzrost wartości użyteczności wynikający z leczenia hormonem wzrostu: 0,189	0,115	0,189	

## 2.10 Podsumowanie tabelaryczne założeń

W tabeli poniżej (Tab. 9) zestawiono wszystkie parametry i założenia zastosowane w ramach analizy podstawowej.

Tab. 9. Zestawienie parametrów i założeń wykorzystanych w analizie.

Parametr	Wartość	Rozdział
Ogólne		
Perspektywa analizy	NFZ	Rozdział 2.2
Horyzont czasowy	12 miesięcy	Rozdział 2.3
Dyskontowanie	Brak dyskontowania (horyzont <1 rok)	Rozdział 2.7
Efekt kliniczny		
Skuteczność	Brak różnic między porównywanymi lekami. Na podstawie wyników analizy klinicznej (AK 2023).	Rozdział 2.1
Bezpieczeństwo		
Koszty		
██████████	██████████	Rozdział 2.6.1.2
██████████	██████████	
██████████	██████████	
██████████	██████████	
Koszt NFZ za mg somatropiny	63,50 zł	Rozdział 2.6.1.3
Dawkowanie Ngenla®	0,66 mg/kg, raz na tydzień	Rozdział 2.6.1.2
Dawkowanie somatropiny	0,03 mg/kg, raz na dobę	Rozdział 2.6.1.3
Roczne (2022 r.) zapotrzebowanie na somatropinę w PL B.19	1 688 368 mg	Rozdział 2.6.1.4
Użyteczności		
Wzrost użyteczności stanu zdrowia związany z leczeniem	0,115	Rozdział 2.5

## 2.11 Walidacja

### Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie wartości zerowych dla kosztów interwencji i komparatora. Sprawdzone wyniki przy zmianie parametrów na wartości graniczne. Nie odnaleziono błędów.

### Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono pełnotekstowej analizy ekonomicznej spełniającej kryteria włączenia do przeglądu. Odnaleziono zostały dwa abstrakty konferencyjne (ISPOR 2022), w których przeprowadzono porównanie efektywności kosztowej zastosowania somatrogonu względem somatropiny. W obu publikacjach (Rivolo 2022, Mehl 2022)

wyniki oparto na modelowaniu Markova i perspektywie płatnika. W modelach uwzględniono efekt zdrowotny w postaci zmiany użyteczności stanu zdrowia zależnej od zmian współczynnika SD wzrostu oraz uwzględniono zmniejszenie użyteczności wynikające z podawania leku codziennie (somatropina) względem podawania raz w tygodniu (somatrogon).

Wyniki z abstraktu Rivolo 2022 wskazują na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci od 0,19 do 0,43 QALY w pięciu analizowanych krajach: USA, Kanada, Hiszpania, Szwecja, Irlandia w wyniku zastosowania somatrogonu oraz jego efektywność kosztową względem leczenia somatropiną.

Wyniki z abstraktu Mehl 2022 z perspektywy płatnika w Niemczech wiązały się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 0,5 QALY oraz wzrostu wydatków płatnika na poziomie €95,499. Z kolei wyniki z perspektywy UK wiązały się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 0,54 QALY oraz wzrostu wydatków o ok. £27,991.

Wyniki tych analiz trudno jednoznacznie zestawić w porównaniu z analizą minimalizacji kosztów. W porównaniu z analizą Mehl 2022 (w perspektywie siedmiu lat podawania leku), różnica w kosztach podzielona na 7, (€13,643 i £3,999 daje ok. 60 575 zł i ok. 20 755 zł) w perspektywie płatnika z Niemiec wydaje być zbliżona do oszacowań niniejszej analizy.

#### **Walidacja zewnętrzna**

Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej z uwagi na zastosowaną technikę minimalizacji kosztów.

## 3 Wyniki

### 3.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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



### 3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wskazują, że zmiana założeń dotyczących dawkowania somatropiny wpływa na zakres różnicy w całkowitych kosztach leczenia.

[Redacted content]

Wyniki oszacowania ceny progowej zamieszczono w [Redacted], natomiast wartości CUR w [Redacted]. Wszystkie oszacowane ceny progowe są większe niż wnioskowana cena zbytu netto.

[Redacted content]

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

[Redacted content]

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

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

[Redacted text]

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

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

## 4 Ograniczenia

Pewnym ograniczeniem analizy jest brak jednakowego dawkowania somatropiny w przeliczeniu na kg masy ciała pacjentów. Opisywany w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakres dawkowania 0,025-0,035 mg/kg ma wpływ na oszacowanie zwiększonego proporcjonalnie zużycia somatrogonu względem somatropiny i tym samym na oszacowanie całkowitych kosztów leczenia somatrogonem. Niemniej jednak niepewność w tym zakresie uwzględniono w scenariuszach analizy wrażliwości i wskazano na przedział różnicy kosztów całkowitych pomiędzy leczeniem somatrogonem a dotychczasowym leczeniem somatropiną.

## 5 Dyskusja

### 5.1 Metody

Efektywność kosztową leczenia preparatem Ngenla® (somatrogon) porównano z leczeniem z zastosowaniem somatropiny. Wyniki analizy klinicznej wskazują na co najmniej równoważność somatrogonu w porównaniu z somatropiną w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania we wskazaniu wynikającym z treści proponowanego programu lekowego. Wyniki po 12 miesiącach obserwacji wskazywały na brak różnic pomiędzy terapiami w zakresie takich punktów końcowych jak: roczne tempo wzrastania, zmiana SDS wzrostu w stosunku do wartości początkowej, zmiana dojrzałości kości. Nie wykazano również istotnej statystycznie różnicy między obiema terapiami w zakresie większości analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii. Na tej podstawie podjęto decyzję o przeprowadzeniu analizy techniką minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Z uwagi na brak kosztów różnicujących po stronie pacjenta, wyniki z perspektywy wspólnej byłyby tożsame z wynikami z perspektywy NFZ, dlatego nie przytaczano ich w niniejszej analizie.

W ramach analizy uwzględniono koszty leków oraz ich dawkowanie, które miało bezpośredni wpływ na oszacowanie proporcji zużycia rocznego obu leków. Niepewność dotycząca tego parametru została uwzględniona w scenariuszach analizy wrażliwości. Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym nie były kosztami różnicującymi z uwagi na ten sam sposób monitorowania przebiegu leczenia. Stąd też odstąpiono od szacowania ich w niniejszej analizie.

### 5.2 Wyniki



### 5.3 Wyniki innych analiz

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych zgodnie z metodyką opisaną w aneksie 7.1.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono pełnotekstowej analizy ekonomicznej spełniającej kryteria włączenia do przeglądu. Odnaleziono zostały dwa abstrakty konferencyjne (ISPOR 2022), w których przeprowadzono porównanie efektywności kosztowej zastosowania somatrogonu względem somatropiny. W obu publikacjach (Rivolo 2022, Mehl 2022) wyniki oparto na modelowaniu Markova i perspektywie płatnika. W modelach uwzględniono efekt zdrowotny w postaci zmiany użyteczności stanu zdrowia zależnej od zmian współczynnika SD wzrostu oraz uwzględniono zmniejszenie użyteczności wynikające z podawania leku codziennie (somatropina) względem podawania raz w tygodniu (somatrogon).

Wyniki z abstraktu Rivolo 2022 wskazują na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci od 0,19 do 0,43 QALY w pięciu analizowanych krajach: USA, Kanada, Hiszpania, Szwecja, Irlandia w wyniku zastosowania somatrogonu oraz jego efektywność kosztową względem leczenia somatropiną.

Wyniki z abstraktu Mehl 2022 z perspektywy płatnika w Niemczech wiązały się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 0,5 QALY oraz wzrostu wydatków płatnika na poziomie €95,499. Z kolei wyniki z perspektywy UK wiązały się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 0,54 QALY oraz wzrostu wydatków o ok. £27,991.

Wyniki tych analiz trudno jednoznacznie zestawić w porównaniu z analizą minimalizacji kosztów. W porównaniu z analizą Mehl 2022 (w perspektywie siedmiu lat podawania leku), różnica w kosztach podzielona na 7, (€13,643 i £3,999 daje ok. 60 575 zł i ok. 20 755 zł) w perspektywie płatnika z Niemiec wydaje być zbliżona do oszacowań niniejszej analizy.



## 6 Wnioski

[Redacted content]

## 7 Aneks numerowany

### 7.1 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania somatrogonu we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 15.06.2023;
- Embase (embase.com): 15.06.2023.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano analiz ekonomicznych poprzez stronę <https://www.york.ac.uk/crd/>.

Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia – <https://legemiddelverket.no/>

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 17, Tab. 18). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez trzy osoby (██████████). Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 1).

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne
------------------------	---------------------

<i>Populacja:</i>	pacjenci w wieku 3 lat i starsi z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu
<i>Rodzaj interwencji:</i>	somatrogon
<i>Komparator</i>	somatropina
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Tab. 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych somatrogonu w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 15.06.2023.

1.	Somatrogon [supplementary concept]	2
2.	ngenla [tw]	2
3.	"MOD 4023"[tw]	5
4.	"MOD4023"[tw]	5
5.	"MOD-4023" [tw]	5
6.	"PF06836922" [tw]	0
7.	"PF-06836922"[tw]	0
8.	"PF 06836922"[tw]	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	8
10.	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	3 105
11.	„Quality of Life”[Mesh]	267 154
12.	„Value of Life”[Mesh]	5 806
13.	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	15 657
14.	„Models, Economic”[Mesh]	16 213
15.	„Markov Chains”[Mesh]	15 955
16.	„Monte Carlo Method”[Mesh]	32 183
17.	„Decision Trees”[Mesh]	12 292
18.	economic* [tw]	792 444
19.	cost* [tw]	885 757
20.	costing* [tw]	6 554
21.	costly [tw]	45 280
22.	costed [tw]	499
23.	price* [tw]	48 679
24.	pricing* [tw]	7 310
25.	pharmacoeconomic* [tw]	4 964
26.	„quality of life” [tw]	430 082
27.	qol* [tw]	52 368
28.	hrqol* [tw]	23 677
29.	“Quality adjusted life year*” [tw]	23 867
30.	qaly* [tw]	14 329

31.	cba [tw]	27 946
32.	cea [tw]	26 927
33.	cua [tw]	1 706
34.	utilit* [tw]	265 775
35.	markov* [tw]	36 162
36.	„monte carlo” [tw]	68 360
37.	„decision tree” [tw]	12 347
38.	„decision model” [tw]	2 250
39.	#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 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	2 183 701
40.	#9 AND #39	0

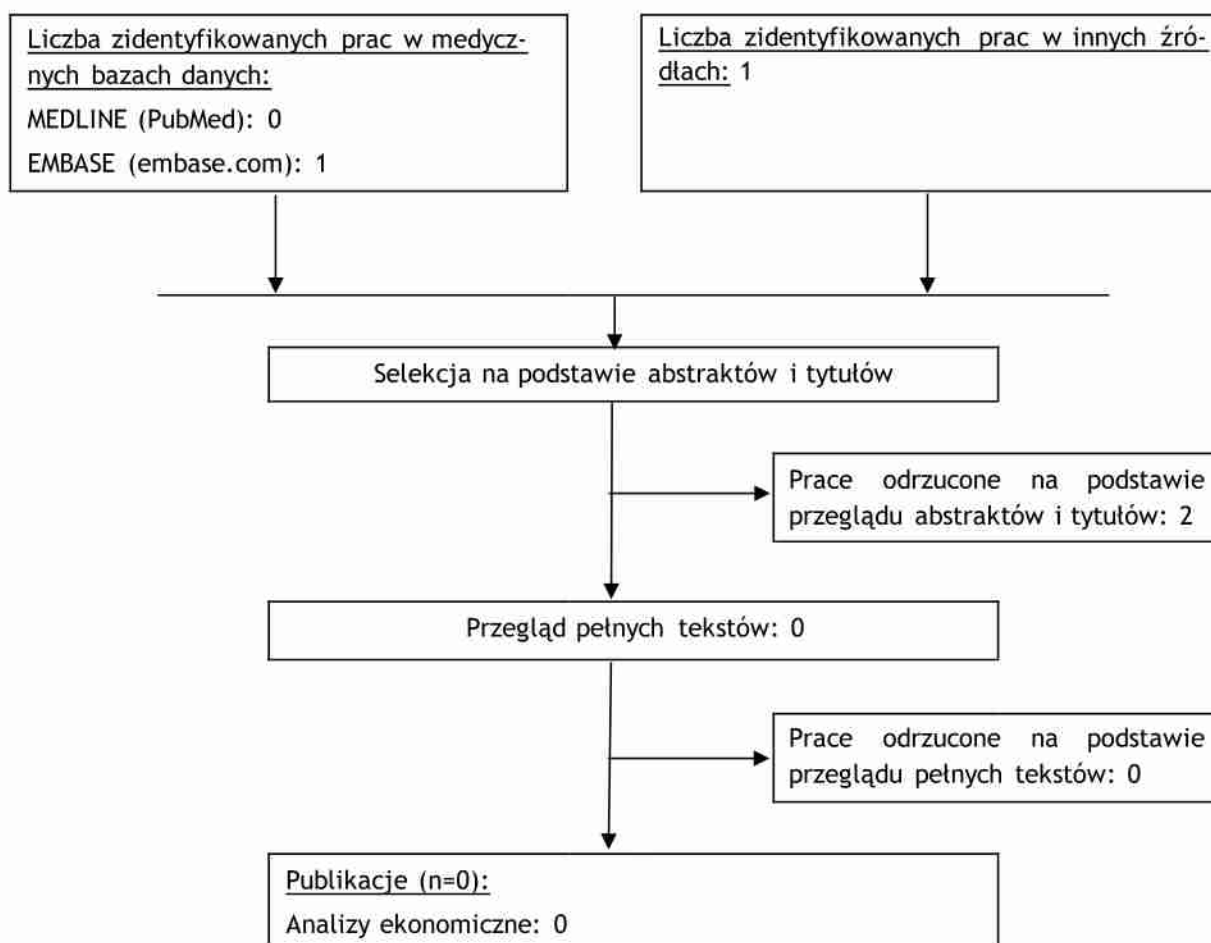
Tab. 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych somatrogonu w bazie EMBASE (embase.com) na dzień 15.06.2023.

1.	somatrogon/exp	56
2.	somatrogon:ti,ab,kw	29
3.	ngenla:ti,ab,kw	3
4.	MOD 4023:ab,kw,ti	42
5.	MOD4023:ab,kw,ti	42
6.	MOD-4023:ab,kw,ti	42
7.	PF06836922:ab,kw,ti	0
8.	PF 06836922:ab,kw,ti	0
9.	PF-06836922:ab,kw,ti	0
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	86
11.	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	796 583
12.	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	676 391
13.	value of life':ab,ti AND [embase]/lim	297
14.	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	32 806
15.	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	20 111
16.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	329 870
17.	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	812 121
18.	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	54 601
19.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	8 767
20.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	71 956
21.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	6 305
22.	quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	477 717
23.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	33 583
24.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	33 774
25.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	24 112
26.	cba':ab,ti AND [embase]/lim	12 542
27.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	35 966
28.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 454
29.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	311 620
30.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	28 781



31.	monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	41 037
32.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	192 125
33.	cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	90 385
34.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	8 330
35.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	607 571
36.	#10 AND #34	1

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych somatrogonu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).



W wyniku przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono pełnotekstowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Wyniki przeglądu opisano w rozdziale 5.3. Listy badań odrzuconych zamieszczono w Tab. 19. Na potrzeby przeprowadzenia walidacji konwergencji (Rozdz. 2.11) zdecydowano się przytoczyć wyniki z odnalezionych abstraktów.

Tab. 19. Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Mehl A, Goh A, Gupta S. Cost-effectiveness of once-daily somatropin from Sandoz versus once-weekly somatrogon for the treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents. Value in Health, Vol. 25, Issue 12, Supplement S171, 2022.	Abstrakt konferencyjny
Rivolo S, Loftus J, Peter B. Cost-effectiveness and cost-utility analysis of somatrogon once-weekly injectable vs daily growth hormones for treating pediatric growth hormone deficiency. Value in Health, Vol. 25, Issue 12, Supplement S58, 2022.	Abstrakt konferencyjny

## 7.2 Poszukiwanie wartości użyteczności do modelu

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (Rozporządzenie MZ).

Przeszukano bazę MEDLINE (PubMed, do 22.06.2023) pod kątem użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (tj. użyteczności związane z leczeniem hormonem wzrostu). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 2).

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

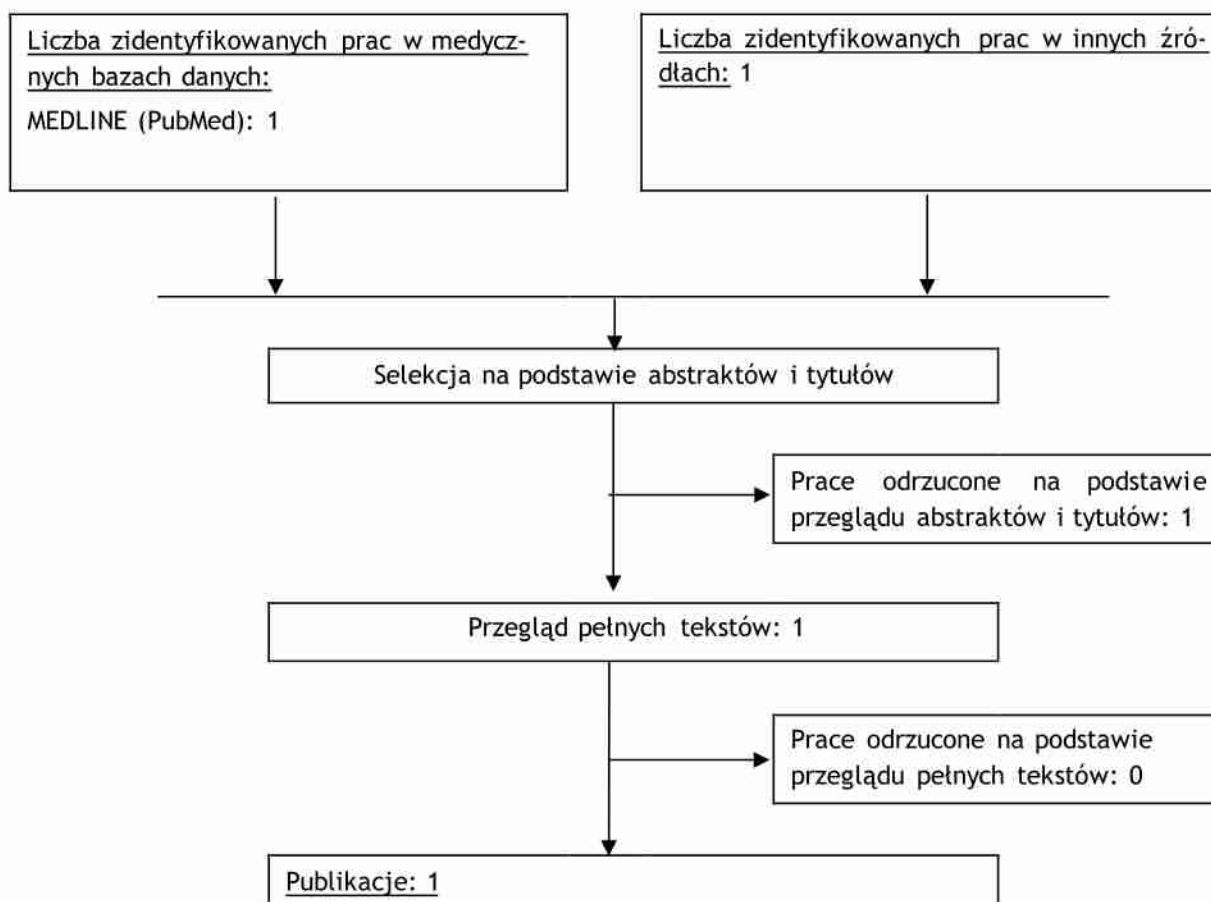
<i>Metoda badania:</i>	badania użyteczności, przeglądy użyteczności
<i>Kwestionariusz</i>	EQ-5D
<i>Populacja:</i>	pacjenci z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

W wyniku przeglądu nie odnaleziono innych publikacji spełniających kryteria włączenia, oprócz opisanego w Rozdz. 2.5 raportu NICE dla somatropiny (NICE TA188).

Tab. 20. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 22.06.2023.

#1	growth failure [Text Word]	3 854
#2	EQ 5D [Text Word]	12 346
#3	#1 AND #2	1

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



## 7.3 Opis modelu

Do wniosku dołączono model analizy ekonomicznej umożliwiający prześledzenie i powtórzenie kalkulacji opisanych w niniejszym w dokumencie. W modelu wyróżniono następujące arkusze:

- Wprowadzenie: zawierający ogólne informacje dotyczące m.in. celu analizy, przyjętej perspektywy czy horyzontu czasowego,
- Ustawienia: zawierający opis modelu
- Parametry analizy: zawierający dane wejściowe dla modelu
- Analiza podstawowa: zawierający wyniki analizy dla scenariusza podstawowego;
- Analiza scenariuszy: zawierający wyniki analizy wrażliwości;
- Referencje: zawierający spis referencji wykorzystanych w analizie;
- Pomocnicze: zawierający pomocnicze oszacowania lub pomocnicze wartości zapewniające funkcjonalność modelu;
- Koszty Ngenla®, somatropiny: zawierający oszacowania kosztów za mg obu substancji czynnych.



## 7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 21 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Koszty leku na podstawie danych Wnioskodawcy i wyników ostatecznego przetargu ZP.ZP.411.65.2023
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały 2.8 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1 i rozdział 5.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdziały 3.1 i 2.5
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Nie dotyczy
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Dane wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Rozdział 2.1
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdział 2.10
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Przedstawiono wariant z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.
• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną	Rozdział 3

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<p>technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ul>	
<p>§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdział 2.7
<p>§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdział 2.5 i 7.2
<p>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> </ul>	Rozdział 2.8
<ul style="list-style-type: none"> <li>• uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Rozdział 3.2
<p>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	
<p>§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdział 2.3
<p>§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.2
<p>§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	



## Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych somatrogonu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA). .....	36
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA). .....	38

## Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	6
Tab. 2. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie.....	11
Tab. 3. Koszty nieróżnicujące, nieuwzględnione w ramach niniejszej analizy. ....	12
Tab. 4 Szczegóły dotyczące postępowania przetargowego ZP.ZP.411.51.2023. ....	14
Tab. 5 Szczegóły dotyczące postępowań przetargowych na zakup hormonu wzrostu.....	15
.....	19
Tab. 7. Oszacowanie kosztu za mg somatropiny na podstawie analizy wyniku przetargu (Przetarg 2023). ....	20
Tab. 8. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem. ....	22
Tab. 9. Zestawienie parametrów i założeń wykorzystanych w analizie. ....	23
.....	25
.....	25
.....	25
.....	26
.....	26
.....	28
.....	28
Tab. 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych somatrogonu w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 15.06.2023. ....	34
Tab. 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych somatrogonu w bazie EMBASE (embase.com) na dzień 15.06.2023. ....	35
Tab. 19. Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów. ....	37
Tab. 20. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 22.06.2023. ....	37
Tab. 21 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	39



<b>NPR 2023</b>	Families scramble to find growth hormone drug as shortage drags on. May 15, 2023. <a href="https://www.npr.org/sections/health-shots/2023/05/15/1176220138/families-scramble-to-find-growth-hormone-drug-as-shortage-drags-on">https://www.npr.org/sections/health-shots/2023/05/15/1176220138/families-scramble-to-find-growth-hormone-drug-as-shortage-drags-on</a> [dostęp: 16.06.2023].
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r</a> [dostęp: 27.06.2023].
<b>Przetarg 2023</b>	Somatropina. Część 1. zamówienia o numerze ZP.ZP.411.65.2023, w tym m.in. dla populacji docelowej PL B.19. <a href="https://zzpprzymz.ezamawiajacy.pl/pn/zzpprzymz/demand/notice/public/89116/details">https://zzpprzymz.ezamawiajacy.pl/pn/zzpprzymz/demand/notice/public/89116/details</a> [dostęp: 06.06.2023].
<b>Puls Medycyny 2023</b>	Źródło: Puls Medycyny <a href="https://pulsmedycyny.pl/klopoty-z-dostepem-do-leczenia-hormonem-wzrostu-jak-sytuacje-tlumaczy-mz-1186078">https://pulsmedycyny.pl/klopoty-z-dostepem-do-leczenia-hormonem-wzrostu-jak-sytuacje-tlumaczy-mz-1186078</a> Kłopoty z dostępem do leczenia hormonem wzrostu. Jak sytuację tłumaczy MZ? Opublikowano: 23-05-2023. <a href="https://pulsmedycyny.pl/klopoty-z-dostepem-do-leczenia-hormonem-wzrostu-jak-sytuacje-tlumaczy-mz-1186078">https://pulsmedycyny.pl/klopoty-z-dostepem-do-leczenia-hormonem-wzrostu-jak-sytuacje-tlumaczy-mz-1186078</a> [dostęp: 16.06.2023].
<b>Rivolo 2022</b>	Rivolo S, Loftus J, Peter B. Cost-effectiveness and cost-utility analysis of somatrogon once-weekly injectable vs daily growth hormones for treating pediatric growth hormone deficiency. Value in Health, Vol. 25, Issue 12, Supplement S58, 2022.
<b>Rozporządzenie MZ</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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.
<b>Uchwała NFZ</b>	Uchwała Rady NFZ nr 8/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. Plik: IV.3.2_szpitalne_programy_lekowe_jednostki_rozliczeniowe.xlsx, Arkusz: Zbiorcza <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html</a> [dostęp: 20.06.2023].
<b>Ustawa refundacyjna</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
<b>Wit 1995</b>	Wit J-M, Boersma B, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Nienhuis HE, Oostdijk W, Otten BJ et al. Long-term results of growth hormone therapy in children with short stature, subnormal growth rate and normal growth hormone response to secretagogues. Clinical Endocrinology 1995;42:365-72.
<b>Zadik 2023</b>	Zadik Z, Zelinska N, Iotova V et al. An open-label extension of a phase 2 dose-finding study of once-weekly somatrogon vs. Once-daily Genotropin in children with short stature due to growth hormone deficiency: results following 5 years of treatment. J Pediatr Endocrinol Metab 2023; 36(3): 261-269.
<b>Zarządzenie 31/2023/DGL</b>	Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 31/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-312023dgl,7630.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-312023dgl,7630.html</a> [dostęp: 16.06.2023].
<b>Zelinska 2017</b>	Zelinska N, Iotova V, Skorodok J et al. Long-Acting C-Terminal Peptide-Modified hGH (MOD-4023): Results of Safety and Dose-Finding Study in GHD

Children. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 102,  
Issue 5, 1 May 2017, 1:578-1587.