



## Rekomendacja nr 220/2014

z dnia 6 października 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

**Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych we wskazaniu: leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR; ICD-10 R 62.9)**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161;
- Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990072897;

w ramach programu lekowego „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR; ICD-10 R 62.9)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania somatropiny w omawianym wskazaniu.

Odnalezione rekomendacje, zarówno kliniczne jak i refundacyjne, zalecają stosowanie i finansowanie wnioskowanej substancji czynnej w leczeniu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży.

Opinie uzyskane od ekspertów klinicznych jednoznacznie potwierdzają zasadność finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Eksperti zwracają przy tym uwagę, że aktualnie brak jest alternatywnego leczenia w tym wskazaniu.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na istotne obciążenie płatnika publicznego, związane z wydaniem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii.



## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego, dla którego wnioskodawca, w złożonym wniosku o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161: [REDACTED]
- Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990072897: [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1077.0 *Somatropinum*. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Termin SGA (ang. *small for gestational age*) to określenie zespołu cech dziecka, które urodziło się za małe w stosunku do okresu trwania ciąży. Rozpoznanie SGA stawiane jest, gdy urodzeniowa masa ciała i/lub wzrost noworodka jest mniejsza niż - 2 odchylenia standardowe (SDS – ang. *standard deviation score*) od średniej płci i wieku ciążowego. Inne źródła mówią też o SGA definiowanym jako urodzeniowa masa ciała poniżej 10. centyla dla krzywej populacyjnej masa urodzeniowa – wiek płodowy.

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu, IUGR (ang. *intrauterine growth retardation/restriction*) odnosi się natomiast do płodu, który nie zdołał wykorzystać swojego potencjału wzrastania w trakcie życia płodowego.

Dzieci z wrodzonym niedoborem wzrostu cechują się zbyt niską masą ciała w stosunku do wzrostu i często zbyt małym obwodem głowy. Zazwyczaj stwierdza się złe łaknienie, występują dysmorfie twarzo- i mózgowczaszki, a wzrost ostateczny jest poniżej normy populacyjnej.

Do terapii niskorosłości w następstwie SGA/IUGR stosuje się hormon wzrostu (GH – ang. *growth hormone*), który podaje się w dawce 0,48–1,44 IU/kg/tydz. (0,16–0,48 mg/kg/tydz.), optymalnie około 0,75 IU/kg/tydz. (0,25 mg/kg/tydz.). Leczenie to ma na celu przyśpieszenie tempa wzrostu oraz zwiększenie ostatecznego wzrostu w wieku dorosłym.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Somatropina jest silnie działającym hormonem, który odgrywa istotną rolę w metabolizmie lipidów, węglowodanów i białek. U dzieci z niewystarczającą ilością endogennego hormonu wzrostu somatropina stymuluje wzrost ciała na długość i zwiększa tempo wzrostu. Zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci, somatropina utrzymuje prawidłową budowę ciała, zwiększając retencję azotu i pobudzając wzrost mięśni szkieletowych oraz uruchamiając zasoby tkanki tłuszczowej w organizmie.

Obecnie somatropina jest zarejestrowana we wskazaniach:

- 1) Niemowlęta, dzieci i młodzież:
  - Zaburzenia wzrostu wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu, (GHD – ang. *growth hormone deficiency*);
  - Zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera;
  - Zaburzenia wzrostu związane z przewlekłą niewydolnością nerek;
  - Zespół Pradera-Willego (PWS), w celu poprawy wzrostu i budowy ciała. Rozpoznanie zespołu PWS powinno zostać potwierdzone odpowiednimi badaniami genetycznymi.

- 2) Dorośli - Terapia zastępcza u dorosłych ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu:
- Początek choroby w wieku dorosłych: Pacjenci, u których występuje ciężki niedobór hormonu wzrostu związany z niedoborami wielu hormonów w następstwie rozpoznanej patologii podwzgórzowej lub przysadkowej i u których występuje niedobór przynajmniej jednego hormonu przysadkowego niebędącego prolaktyną. U takich pacjentów należy przeprowadzić odpowiedni test dynamiczny w celu potwierdzenia lub wykluczenia niedoboru hormonu wzrostu.
  - Początek choroby w dzieciństwie: Pacjenci, u których występował niedobór hormonu wzrostu w dzieciństwie w następstwie przyczyn wrodzonych, genetycznych, nabytych lub idiopatycznych. U pacjentów, u których występował niedobór hormonu wzrostu w dzieciństwie, należy przeprowadzić ponowną ocenę zdolności wydzielania hormonu wzrostu po ukończeniu procesu wzrastania. U pacjentów z dużym prawdopodobieństwem trwałego niedoboru hormonu wzrostu, tzn. przyczyną wrodzoną lub niedoborem hormonu wzrostu wtórnym po chorobie przysadkowej/podwzgórzowej lub po urazie, stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 wynoszące SDS  $< -2$  bez leczenia hormonem wzrostu przez co najmniej 4 tygodnie należy uważać za wystarczający dowód na głęboki niedobór hormonu wzrostu.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach programu lekowego: „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9)”.

Kryteria włączenia do programu obejmują:

1. urodzeniowa masa lub długość ciała poniżej  $-2$  SD dla wieku ciążowego i płci dziecka wg norm populacyjnych;
2. wiek  $> 4$  lat;
3. niskorosłość, tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla płci i wieku, na siatkach centylowego dla populacji dzieci polskich;
4. upośledzone tempo wzrastania, poniżej  $-1$  SD w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci polskich (wymagany jest co najmniej 6-miesięczny okres obserwacji),
5. wiek kostny poniżej 14 lat dla dziewczynki i poniżej 16 lat dla chłopca, oceniany metodą Greulich'a-Pyle;
6. wykluczenie innych, aniżeli SGA/IUGR, przyczyn niskorosłości;
7. stężenie hormonu wzrostu  $\geq 10$  ng/ml stwierdzone na podstawie 2 spośród 4 testów stymulacji sekrecji tego hormonu lub na podstawie testu nocnego wyrzutu hormonu wzrostu (co najmniej 5 pomiarów stężeń hormonu wzrostu);
8. brak przeciwwskazań do terapii hormonem wzrostu stwierdzonych na podstawie wyników TK z kontrastem lub MRI okolicy podwzgórzowo-przysadkowej.

Kryteria wyłączenia z programu obejmują:

1. złuszczenie głowy kości udowej;
2. pseudo-tumor cerebri;
3. cukrzyca;
4. ujawnienie lub wznowa choroby rozrostowej;
5. brak zgody świadczeniobiorcy na kontynuację leczenia lub brak współpracy świadczeniobiorcy;

6. niezadowalający efekt leczenia definiowany jako przyrost wysokości ciała świadczeniobiorcy leczonego hormonem wzrostu poniżej 2 cm/rok;
7. osiągnięcie wieku kostnego powyżej 14 lat przez dziewczynkę i powyżej 16 lat przez chłopca;
8. znaczenie nasilone zaburzenia proporcji budowy ciała;
9. duże wrodzone wady rozwojowe, upośledzające podstawowe funkcje życiowe;
10. aberracje chromosomowe związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób rozrostowych;
11. podwyższone stężenie IGF-1 w odniesieniu do wieku i płci stwierdzone przez okres 3 miesięcy po wstrzymaniu terapii hormonem wzrostu.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Rekomendacja kliniczna wydana przez Międzynarodowe Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej i Towarzystwo Badań nad Hormonem Wzrostu w 2007 r. jako jedyną terapię zaleca stosowanie somatropiny w SGA/IUGR.

W analizie wnioskodawcy jako komparator wskazano brak leczenia. Agencja uznaje wybór za zasadny.

### **Skuteczność kliniczna**

W wyniku systematycznego przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych, oceniających skuteczność preparatu Omnitrope we wnioskowanej populacji. Ocenę skuteczności klinicznej produktu leczniczego Omnitrope oparto na 3 randomizowanych badaniach z grupą kontrolną (RCT – ang. *randomized clinical trial*) dla produktu leczniczego Genotropin, czyli produktu referencyjnego dla biopodobnego produktu Omnitrope (w dawce 0,033 mg/kg/dobę) w porównaniu do braku leczenia u dzieci z SGA/IUGR: Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994.

W badaniu Chaussain 1994 wykazano średni przyrost 4,3 cm w okresie 2 lat leczenia wśród dzieci otrzymujących Genotropin w porównaniu z grupą kontrolną.

W badaniu Butenandt 1997 wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako uzyskanie tempa wzrastania powyżej +1 SDS w grupie Genotropinu w porównaniu do braku leczenia: w 1 oraz 2 roku leczenia.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy badań wykazano istotną statystycznie przewagę preparatu Genotropin nad brakiem leczenia odnośnie następujących punktów końcowych: wzrostu wyrażonego jako SDS po 2 latach leczenia (metaanaliza 2 badań), wzrostu wyrażonego jako SDS (średnia zmiana) po 2 latach leczenia (metaanaliza 2 badań), tempa wzrastania w 1 roku leczenia wyrażonego w cm/rok (metaanaliza 2 badań) oraz tempa wzrastania w 2 roku leczenia wyrażonego w cm/rok (metaanaliza 2 badań).

W wynikach pojedynczych badań wykazano istotną statystycznie przewagę preparatu Genotropin nad brakiem leczenia odnośnie następujących punktów końcowych: wzrostu wyrażonego jako SDS po 1 roku leczenia, wzrostu wyrażonego jako SDS (średnia zmiana) po 1 roku leczenia, tempa wzrastania – po 1 roku leczenia, tempa wzrastania – po 2 latach leczenia wyrażone w SDS, tempa wzrastania – całkowitego po 2 latach leczenia wyrażone w cm/rok oraz przyrostu masy ciała – średniej zmiany (SD) po 2 latach leczenia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem Genotropin vs brak leczenia odnośnie następujących punktów końcowych: dojrzewania kośćca – średnia końcowa wieku kostnego w 1 roku leczenia, dojrzewania kośćca – średnia końcowa wieku kostnego w 2 roku leczenia,

dojrzewania kośćca – średnia zmiana (SD) wieku kostnego w 1 roku leczenia oraz dojrzewania kośćca – średnia zmiana (SD) wieku kostnego w 2 roku leczenia.

### Skuteczność praktyczna

Dane dotyczące długoterminowej oceny skuteczności preparatu Genotropin vs brak leczenia na podstawie metaanalizy wyników fazy *extension* badań Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994 oraz de Zegher 1996 wykazały, iż 2-letnie leczenie rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (rhGH – ang. *recombinant human growth hormone*) w dawce 0,033 mg/kg/dobę związane jest z istotną statystycznie przewagą nad brakiem leczenia odnośnie następujących punktów końcowych: tempa wzrastania, wzrostu, masy ciała oraz rocznego przyrostu wieku kostnego (wyłącznie dla metaanalizy 3 badań Boguszewski 1998, Butenandt 1997, de Zegher 1996).

W ocenie wyników dla okresu 4 lat, uwzględniono dane z 3 badań: Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994, średnia zmiana wzrostu w porównaniu do wartości wyjściowej wyrażona jako SDS wynosiła +1,42 (SD=0,1). Dalsze stosowanie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę przez okres 6 lat prowadzi do średniej zmiany wzrostu w porównaniu do wartości wyjściowej wyrażona jako SDS równej +2,00 (SD=0,2), a średni wiek kostny po 6 latach leczenia wynosił 7,4 roku (SD=0,3). Jednakże po 6 latach leczenia, wiek kostny był nadal opóźniony w grupie badanej o kilka miesięcy.

### Bezpieczeństwo stosowania

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Omnitrope nie wymieniono działań niepożądanych określonych jako bardzo często występujące ( $\geq 1/10$ ). Do często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: u osób dorosłych: parestezje, sztywność kończyn, bóle stawów i mięśni, obrzęki obwodowe, natomiast u dzieci przemijające miejscowe reakcje skórne.

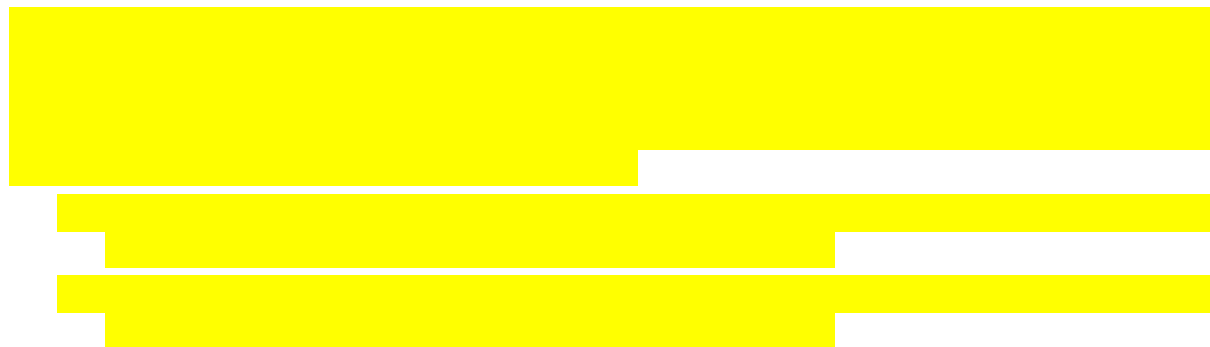
Na podstawie wyników badania Fuhr 2010, oceniającego biopodobność preparatów Omnitrope i Genotropin, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w wyniku podania należą: ból brzucha, ból głowy, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, obniżone ciśnienie, zawroty głowy, ból w obrębie górnej części brzucha oraz zmęczenie. 95% zdarzeń niepożądanych została uznana za niezwiązane z podaniem rhGH. Spośród 8 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych wystąpiły: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból brzucha oraz infekcja dróg moczowych. Natomiast w badaniu Stanhope 2010, które również porównywało biopodobność preparatów Omnitrope i Genotropin do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku należały: ból głowy, zaczerwienienia, ból w miejscu podania oraz obrzęk o łagodnym nasileniu.

W badaniu Boguszewski 1998: nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie utraty pacjentów z badania w okresie 2 lat jego trwania pomiędzy Genotropin vs brak leczenia, natomiast po 1 roku i po 2 latach leczenia wykazano istotne statystycznie zwiększenie stężenia parametrów laboratoryjnych w grupie Genotropin vs brak leczenia odnośnie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostowego-I (IGF-1) oraz białek wiążących IGF-1 (IGFBP-3)

W badaniu Butenandt 1997 w odniesieniu do bezpieczeństwa podano, iż w okresie 2 lat leczenia odnotowano 7 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym 5 przypadków dotyczyło konieczności hospitalizacji z powodu zabiegów chirurgicznych, 1 przypadek infekcji wirusem Epstein-Baara oraz 1 przypadek ostrej ataksji – żaden nie został uznany za prawdopodobnie związany z leczeniem.

W badaniu Chaussain 1994 podano jedynie, iż podczas trwania leczenia nie odnotowano przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie dożywotnym, maksymalnie do 100. roku życia, z dwóch perspektyw: perspektywy płatnika (NFZ) oraz perspektywy wspólnej, które w tym przypadku są tożsame. W analizie uwzględniono następujące koszty:

- u pacjentów leczonych somatropiną: koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty somatropiny, koszty monitorowania leczenia;
- u pacjentów nieleczonych: koszty monitorowania (u pacjentów poniżej 18 r.ż.). Po ukończeniu 18 r.ż. koszty monitorowania nie są uwzględniane.

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia somatropiną jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od braku leczenia. W wariancie z uwzględnieniem RSS, ICUR dla porównania somatropiny vs brak leczenia wynosi 24 664,28 PLN/QALY i jest niższy niż ustalony obecnie na poziomie 111 381 PLN/QALY próg opłacalności, a tym samym terapia somatropiną jest opłacalna. Natomiast w wariancie bez uwzględnienia RSS, ICUR wynosi 114 293,36 PLN/QALY i nieznacznie przekracza ustalony próg opłacalności, co oznacza, że terapia somatropiną w tym wariancie nie jest opłacalna.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej w wariancie bez uwzględnienia RSS oraz przy progu opłacalności wynoszącym obecnie 111 381 PLN/QALY, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Omnitrope wynosi:

- dla produktu Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml: 1 796,35 PLN;
- dla produktu Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml: 3 592, 70 PLN.

co oznacza, że aby produkt Omnitrope był opłacalny w wariancie bez RSS, jego cena wnioskowana musiałaby ulec obniżeniu.



W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę w wariancie z uwzględnieniem RSS wykazano, że zmiana żadnego z parametrów nie prowadzi do zmiany wnioskowania odnośnie użyteczności kosztowej terapii lekiem Omnitrope vs brak leczenia, tj. lek Omnitrope pozostaje technologią opłacalną względem braku leczenia przy progu opłacalności ustalonym obecnie na 111 381 PLN/QALY.

W wyniku analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS, zmiana wnioskowania odnośnie opłacalności leku Omnitrope wystąpiła w przypadku zmiany następujących parametrów: wieku w momencie rozpoczęcia leczenia, dostępności tylko jednego opakowania Omnitrope, dawki somatropiny, *compliance*, wieku w momencie zakończenia leczenia, wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu (HSDS – ang. *Height Standard Deviation Score*) - wartość końcowa,

somatropina, HSDS - wartość końcowa, brak leczenia, użyteczności stanu zdrowia, stóp dyskontowych oraz wyników badań klinicznych.

Głównymi ograniczeniami analizy były:

- w modelu wykorzystano wiele danych pochodzących z różnych źródeł, w tym źródeł zagranicznych, w związku z tym wyniki wyznaczone w oparciu o modelowanie obarczone są pewnymi ograniczeniami,
- dane o skuteczności klinicznej zaczerpnięto z badań RCT o krótkim okresie obserwacji (2 lata), w związku z tym niezbędna była ekstrapolacja wyników 2-letniego okresu obserwacji na całe życie pacjenta.

Agencja zweryfikowała analizę wnioskodawcy pod kątem poprawności wprowadzonych do modelu danych oraz użytych formuł obliczeniowych. Z uwagi na marginalny wpływ zidentyfikowanych błędów zarówno w opisach analizy, jak i w skoroszybie kalkulacyjnym modelu (tj. podwyższenie wartości ICUR w zależności od wariantu z RSS lub bez odpowiednio o 3 lub 11 groszy) odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Brak jest obecnie technologii medycznych refundowanych w danym wskazaniu (ujętych w całkowitym budżecie na refundację w rozumieniu art. 2 pkt 3 ustawy refundacyjnej).

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analiza wnioskodawcy miała na celu oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ refundacji produktu leczniczego Omnitrope zawierającego somatropinę, w leczeniu zaburzeń wzrostu dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży SGA/IUGR.

Uwzględniono kwalifikację leku Omnitrope do istniejącej grupy limitowej dla somatropiny nr 1077.0. oraz przyjęto 13-letni horyzont czasowy, w czasie którego nastąpi stabilizacja wydatków płatnika.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca wyznaczył na podstawie danych literaturowych oraz założeń własnych zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

W wariantcie podstawowym liczebność populacji oszacowano na poziomie docelowym około 1,4 tys. chorych rocznie (w wariantcie min-max odpowiednio 1,1 tys. – 2,0 tys.). Założono przy tym, że w pierwszych latach analizy do programu włączane będą dzieci, które ukończyły 4., 5., 6., 7. i 8. r.ż. (w wariantcie maksymalny uwzględniono granicę 12 r.ż.), a także przyjęto, że średnia długość leczenia w ramach programu lekowego wyniesie 7 lat.

Rozważano 2 scenariusze: istniejący - brak refundacji somatropiny w leczeniu dzieci z SGA/IUGR oraz nowy – objęcie refundacją somatropiny w ramach programu lekowego. W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, związane z leczeniem pacjentów w omawianym stanie zdrowia, do których zaliczono koszt leku z/bez RSS, koszt kwalifikacji do programu lekowego, koszt monitorowania w ramach programu lekowego, koszt monitorowania pacjentów nieleczonych somatropiną.

Wyniki analizy wnioskodawcy wykazały, że objęcie refundacją somatropiny we wnioskowanym wskazaniu z uwzględnieniem propozycji RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od około 3,8 mln PLN w 2015 roku do około 12,9 mln PLN w 2022 roku w wariantcie podstawowym, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie około 6-7 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie podstawowym od około 16,3 mln PLN w 2015 roku do

około 60,5 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie około 30 mln PLN rocznie.

W maksymalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją somatropiny z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od około 12,2 mln PLN w 2015 roku do około 26,1 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie około 8-10 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie maksymalnym od około 53,5 mln PLN w 2015 roku do około 123,8 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie około 41 mln PLN rocznie.

W minimalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją somatropiny z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od około 2,9 mln PLN w 2015 roku do około 9,8 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie około 5 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie minimalnym od około 12,3 mln PLN w 2015 roku do około 45,8 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie około 22-23 mln PLN rocznie.

W trakcie weryfikacji analizy wnioskodawcy Agencja zidentyfikowała szereg ograniczeń przedstawionych wyników, a także kilka błędów obliczeniowych w załączonym skoroszycie kalkulacyjnym BIA. W związku z niepewnością dotyczącą oszacowanej liczebności populacji docelowej, Agencja w obliczeniach własnych uwzględniła dane dostarczone przez ankietowanych ekspertów klinicznych oraz poprawiła stwierdzone wcześniej błędy obliczeniowe w skoroszycie kalkulacyjnym.

Uwzględnienie nowych parametrów analizy pozwoliło na wyznaczenie liczebności populacji docelowej na poziomie maksymalnym około 3,4 tys. w 2022 r. oraz docelowej liczebności chorych w kolejnych latach na zbliżonym poziomie równym około 2,1 tys. Oszacowania Agencji są zbliżone do bezpośrednich wartości dotyczących liczby chorych z SGA/IUGR przedstawionych w stanowiskach eksperckich.

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że objęcie refundacją somatropiny we wnioskowanym wskazaniu z uwzględnieniem propozycji RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od około 14,0 mln PLN w 2015 roku do około 21,4 mln PLN w 2023 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie około 11 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie podstawowym od poziomu około 62,1 mln PLN w 2015 roku do około 100,2 mln PLN w 2023 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie około 51 mln PLN rocznie.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano rozwiązanie polegające na rozpowszechnianiu wśród społeczeństwa wiedzy na temat tańszych odpowiedników, która pozwoli płatnikowi publicznemu na wygenerowanie oszczędności. W wyniku przeprowadzonych działań (np. udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu; rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu; ogłoszenia społeczne w mediach) według wnioskodawcy nastąpi zmiana podstawy limitu na najtańszy produkt w grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną niższą od ceny produktu stanowiącego podstawę limitu w grupie.



Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oszczędnościowe na podstawie przeprowadzonej symulacji efektów w przykładowej grupie limitowej nr 219.2 *Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi*, przy czym prezentowane rozwiązanie ma zastosowanie we wszystkich grupach limitowych.

Przedstawione rozwiązanie oszczędnościowe na przykładzie wybranej grupy limitowej, według wyliczeń wnioskodawcy, prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości 48,6 mln PLN rocznie, które przewyższają maksymalne roczne koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Omnitrope wykazane w podstawowej analizie wpływu na budżet wyłącznie w wariancie z uwzględnieniem proponowanego RSS.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society (ISPEGHRS) 2007 oraz National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010 odnoszące się do zastosowania somatropiny we wnioskowanym wskazaniu. Obydwie były pozytywne. W rekomendacji ISPEGHRS 2007 zostały wymienione uwagi dotyczące wskazań rejestracyjnych leku w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej: minimalny wiek rozpoczęcia terapii wynosi od 2 (FDA) do 4 lat (EMA), natomiast dawka somatotropiny, odpowiednio: 70 µmg/kg/doba i 35 µmg/kg/doba.

Odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji dotyczących finansowania somatropiny. Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2014 oraz Canadian Agency for Drug and Technologies in Health 2013 dotyczyły niskorosłości, jednakże nie odnosiły się do wskazania SGA/IUGR. Trzy pozostałe pozytywne rekomendacje dotyczyły wnioskowanego wskazania: leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR): Haute Autorité de Santé 2014 (dla leku Omnitrope), The Scottish Medicines Consortium 2010 (dla leku Omnitrope) oraz National Institute for Health and Clinical Excellence 2010 (dla leków Omnitrope oraz Genotropin).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, na 31 krajów Unii Europejskiej i European Free Trade Association dla których przekazano informację, Omnitrope jest finansowany w 14 z nich: Austria, Belgia, Bułgaria, Dania, Finlandia, Francja, Holandia, Łotwa, Niemcy, Norwegia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania. Najczęściej lek jest finansowany przez płatnika publicznego w 100%. W Finlandii finansowanie somatropiny jest ograniczone do określonych wskazań i obowiązuje dopłata w wysokości 3 EUR. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 2 krajach (Łotwa, Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*, a w 6 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. We wspomnianych krajach lek jest finansowany przez płatnika publicznego w 100%.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.07.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-16088-93/KKU/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161; Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990072897; we wskazaniu: „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR; ICD-10 R 62.9)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 276/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Omnitrope (somatropinum) (EAN: 5909990050161) we wskazaniu „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9)” oraz

Stanowiska Rady Przejrzystości nr 277/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Omnitrope (somatropinum) (EAN: 5909990072897) we wskazaniu „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 276/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Omnitrope (somatropinum) (EAN: 5909990050161) we wskazaniu „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 277/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Omnitrope (somatropinum) (EAN: 5909990072897) we wskazaniu „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9)”.
3. Raport nr AOTM-OT-4351-22/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Omnitrope (somatropinum) we wskazaniu: Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR; ICD-10 R 62.9)