



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Sogroya (somapacitan)
we wskazaniu: w terapii zastępczej hormonem
wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego
hormonu wzrostu**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 23/2022
Data ukończenia: 09.02.2022

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	5
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	6
1.1 Przedmiot analizy.....	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	6
1.3 Ocena populacji docelowej.....	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych.....	8
1.5 Ocena siły interwencji.....	8
1.6 Ocena ekonomiczna.....	12
1.7 Ocena niepewności wnioskowania.....	12
2 PRZEDMIOT ANALIZY.....	14
2.1 Informacje podstawowe.....	14
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	16
2.2.1. Przeciwwskazania.....	16
2.2.2. Diagnostyka.....	16
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	19
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego.....	19
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	19
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne.....	21
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	23
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	24
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	28
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	32
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	32
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	32
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	34
3.6 Horizon scanning.....	35
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	38
4.1 Szacowanie wielkości populacji.....	38
4.1.1. Opis metodyki.....	38
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	38
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	38
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....	40
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	40

5.2	Opis badań	41
5.3	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	44
5.4	Ocena jakości badań	45
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	45
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	45
5.4.2.	Opis komparatora	46
5.4.3.	Opis punktów końcowych	46
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	46
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania.....	46
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	47
5.4.7.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	47
5.4.8.	Opis komparatora	48
5.4.9.	Opis punktów końcowych	48
5.4.10.	Ocena innych elementów jakości badania.....	49
5.4.11.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania.....	49
5.4.12.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	49
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	50
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	51
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	51
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	88
6.3	Podsumowanie siły interwencji	90
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	95
7.1	Założenia i dane wejściowe do modelu	95
7.1.1	Założenia.....	95
7.2	Oszacowanie kosztów terapii.....	95
7.2.1.	Założenia	95
7.2.2.	Wyniki.....	95
7.2.3.	Podsumowanie.....	95
7.3.	Model farmakoekonomiczny	96
7.3.1.	Założenia	96
7.3.2.	Wyniki.....	96
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	97
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	97
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	98

8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	99
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	99
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability).....	100
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	100
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	100
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego.....	100
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	100
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	102
9.1.	Populacja docelowa	102
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	102
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	102
10.	PIŚMIENICTWO	103
11.	ZAŁĄCZNIKI.....	105
11.1	Załącznik nr 1.....	105
11.2	Załącznik nr 2.....	105
11.3	Załącznik nr 3.....	105
11.4	Załącznik nr 4.....	105

Wykaz wybranych skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse event)
AGHD	Niedobór endogennego hormonu wzrostu u dorosłych (ang. Adult Growth Hormone Deficiency)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. Disability Adjusted Life-Years)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
EUR	Euro (waluta)
EURIPID	European medicine price database
GBD	Global Burden of Disease
GH	Hormon wzrostu (ang. growth hormone)
GHD	Niedobór hormonu wzrostu (ang. Growth Hormone Deficiency)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Classification of Diseases and Related Health Problems)
IGF-1	Insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor)
IGFBP-3	Białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor binding protein 3)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	Program lekowy
RCT	Randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
rhGH	Ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (ang. recombinant human growth hormone)
SF-36	Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta (ang. 36-Item Short Form Survey)
TRIM-AGHD	Kwestionariusz wpływu związanego z leczeniem (ang. Treatment Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficiency)
TSQM-9	Kwestionariusz zadowolenia z leczenia (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication)
YLL	Utracone lata życia (ang. Years of Life Lost)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Sogroya, 10 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Jeden ml roztworu zawiera 6,7 mg somapacitanu.

Dostępne są 2 opakowania leku Sogroya: 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (EU/1/20/1501/001) oraz 5 (5x1) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy (opakowanie zbiorcze).

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Sogroya jest wskazany w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD).

Zalecenia dotyczące dawki początkowej pacjentów wcześniej nieleczonych: dorośli (18–60 lat) - 1,5 mg/tydzień; kobiety przyjmujące doustne estrogeny (niezależnie od wieku) - 2 mg/tydzień; pacjenci w podeszłym wieku (≥ 60 lat) - 1 mg/tydzień. Zalecenia dotyczące dawki początkowej pacjentów stosujących wcześniej produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu podawany codziennie: dorośli (18–60 lat) - 2 mg/tydzień; kobiety przyjmujące doustne estrogeny (niezależnie od wieku) - 4 mg/tydzień; pacjenci w podeszłym wieku (≥ 60 lat) - 1,5 mg/tydzień.

Dawka somapacitanu musi być ustalona indywidualnie dla każdego pacjenta. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki o 0,5 mg do 1,5 mg w odstępach 2–4 tygodniowych, w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta i występowania działań niepożądanych, maksymalnie do dawki 8 mg somapacitanu na tydzień. Stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. insulin-like growth factor-1, IGF-1) w surowicy (oznaczane 3–4 dni po podaniu) mogą służyć jako wskazówka podczas dostosowywania dawki. Wartość docelowa wskaźnika IGF-1 powinna osiągać wartość znajdującą się w górnym zakresie normy, bez przekraczania 2 odchyłeń standardowych (ang. standard deviation score, SDS). Wartości docelowe IGF-1 SDS są zwykle osiągnięte w ciągu 8 tygodni dostosowywania dawki. U niektórych pacjentów z AGHD może być konieczne dłuższe dostosowywanie dawki.

Somapacitan jest długo działającą rekombinowaną pochodną ludzkiego hormonu wzrostu. Składa się ze 191 aminokwasów podobnych do endogennego ludzkiego hormonu wzrostu, z pojedynczym podstawieniem w łańcuchu aminokwasów (L101C), do którego przyłączony jest fragment wiążący albuminę. Fragment wiążący albuminę (łańcuch boczny) składa się z fragmentu kwasu tłuszczowego i hydrofilowego elementu dołączonego w pozycji 101 białka. Somapacitan działa bezpośrednio przez receptor hormonu wzrostu (ang. growth hormon (GH)) i (lub) pośrednio przez IGF-1 wytwarzany we wszystkich tkankach, ale głównie przez wątrobę. Leczenie niedoboru hormonu wzrostu somapacitanem pozwala osiągnąć normalizację składu ciała (tj. zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej i zwiększenie beztłuszczowej masy ciała) i czynności metabolicznej.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Sogroya oraz w oparciu o raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Sogroya (somapacitan) jest wskazany w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD). Dawka somapacitanu podawana jest raz w tygodniu i musi być ustalona indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności czy pacjent był wcześniej leczony, czy pacjent stosował wcześniej produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu podawany codziennie.

W badaniu rejestracyjnym REAL 1 (Johannsson 2020) somapacitan porównano z komparatorami: somatropiną i placebo. Podkreślenia wymaga fakt, że somapacitan należy do analogów somatropiny i jest długodziałającą rekombinowaną pochodną ludzkiego hormonu wzrostu, podawaną podskórnie raz w tygodniu, podczas gdy somatropinę stosuje się podskórnie codziennie.

Problem zdrowotny wskazuje, że niedobór hormonu wzrostu GH (ang. growth hormone) to rzadka choroba, która dotyczy zarówno dzieci, jak i dorosłych. Charakteryzuje się niedoborem hormonu wzrostu z powodu niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu z przedniego płata przysadki lub jego zniszczenia. Badania kliniczne

potwierdziły, że dorośli z długotrwałym niedoborem hormonu wzrostu odnoszą znaczne korzyści z zastosowania biosyntetycznego hormonu wzrostu.

Według EMA leczenie niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów AGHD często wymaga leczenia przez wiele lat lub przez całe życie. Chociaż opracowanie roztworów preparatów GH i wygodnych urządzeń typu *pen* uprościło proces podawania leków, codzienne wstrzyknięcia pozostają obciążeniem dla pacjentów i mogą wpływać na przestrzeganie zaleceń, a tym samym na skuteczność leczenia. Częsty ból spowodowany codziennym wstrzyknięciem GH mogą przyczyniać się do obciążenia związanego z codziennym leczeniem. Długo działający GH somapacitan podawany raz w tygodniu, rozwiązuje ważny problem związany z przestrzeganiem leczenia w chorobie przewlekłej, zmniejszając liczbę wymaganych zastrzyków (z 365 do 52 rocznie). Zmniejsza to stres związany z codziennymi wstrzyknięciami i prawdopodobnie poprawi przestrzeganie zaleceń leczenia przez pacjentów.

Na podstawie dokumentu EPAR po rozpoznaniu niedoboru hormonu wzrostu AGHD należy wprowadzić terapię zastępczą przy zastosowaniu hormonu wzrostu i dostosować schemat do odpowiedzi klinicznej i poziomu IGF-I w surowicy. W Unii Europejskiej zarejestrowano kilka produktów leczniczych zawierających hormon wzrostu: Norditropin Flexpro (DK/H/0001/015), Norditropin SimpleXx (DK/H/0001/005), Nutropin Aq (EU/1/00/164), Omnitrope (EU/1/06/332) i Genotropin (DK/H/0012/023). Wiele z tych produktów leczniczych zawiera jako substancję czynną hormon wzrostu somatropinę. W przypadku wielu z tych produktów hormon wzrostu należy podawać codziennie. Hormon wzrostu należy dawkować zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjentów z AGHD.

Na podstawie wytycznych PTE 2018 osoby dorosłe z GHD bez względu na jej etiopatogenezę nie były dotychczas w Polsce w sposób skoordynowany ewidencjonowane, diagnozowane i leczone, jakkolwiek niewielka część tych pacjentów otrzymywała preparaty rhGH poza finansowaniem ze środków publicznych (w badaniach klinicznych bądź w trybie pełnopłatnego zakupu leku). Niedobór GH u osób dorosłych był problemem niedostatecznie uświadamianym i niezbyt wnikliwie analizowanym w naszym społeczeństwie. Wynikało to z dotychczas powszechnego stereotypu myślenia, iż hormon wzrostu potrzebny jest w okresie wzrostu organizmu i przestaje mieć istotne znaczenie po jego zakończeniu. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat zagadnienie niedoboru GH u osób dorosłych znalazło się w centrum zainteresowań wielu wiodących ośrodków endokrynologicznych. Od ponad 30 lat w wielu krajach Europy i świata dorosłych pacjentów z GHD planowo leczy się preparatami rhGH, uzyskując poprawę stanu zdrowia i przeciwdziałając następstwom choroby. Przypadki leczenia rhGH dorosłych pacjentów z GHD w naszym kraju były dotychczas nieliczne, co wynika z braku odpowiednich standardów postępowania, jak również wysokiej ceny leku w przypadku zakupu indywidualnego. Brakuje jakichkolwiek opracowań dotyczących epidemiologii, etiologii oraz historii naturalnej GHD u osób dorosłych w Polsce.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. obecnie refundowane są produkty zawierające somatropinę (Omnitrope, Genotropin) m.in. w ramach programu lekowego B.111. „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0).” Somatotropina podawana jest codziennie w postaci iniekcji podskórnych.

Wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years) oraz YLL (utracone lata życia; ang. Years of Life Lost) zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu w rozdz. 3.1.1.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD).

Do badania rejestracyjnego w fazie głównej włączonych było 301 nieleczonych wcześniej pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu. W sumie 272 pacjentów z AGHD, którzy ukończyli 34-tygodniową fazę główną badania, wzięło również udział w 53-tygodniowym otwartym badaniu rozszerzającym. Pacjenci otrzymujący somatropinę zostali ponownie zrandomizowani m.in. do grupy leczonej somapacitanem (somatropina/somapacitan) i stanowili subpopulację pacjentów stosujący wcześniej produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu podawany codziennie.

Średnia wieku pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego wyniosła 45,1 lat (23-77 lat). Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lek został zarejestrowany u dorosłych pacjentów, a populacja włączona do badania obejmuje wnioskowaną populację chorych. Należy podkreślić, że do badania włączano dorosłych pacjentów z AGHD

w wieku od 23 do 79 lat, zatem nie oceniano efektów klinicznych u pacjentów w wieku poniżej 23 lat oraz powyżej 80 lat. U 69,7% pacjentów niedobór hormonu wzrostu wystąpił w wieku dorosłym.

Na podstawie polskich wytycznych PTE 2018 wskazano, że brakuje dokładnych badań epidemiologicznych dotyczących występowania GHD u ludzi dorosłych w Polsce. Dane z wytycznych polskich PTE 2018 pozwoliły na oszacowanie wielkości populacji z niedoborem czynnika wzrostu AO-GHD (nabyty w wieku dorosłym), która wyniosła 396 osób (min 317, max 476). Założono, że 100% pacjentów mogłoby być objętych leczeniem w pierwszym i drugim roku. Przyjęto, zatem że wszyscy pacjenci będą stosować lek Sogroya. Wielkość populacji, która będzie leczona wnioskowaną technologią, w pierwszym roku wyniesie 396 osób (min 317, max 476), natomiast w drugim roku 396 osób (min 317, max 476).

Zgodnie z danymi na podstawie bazy sprawozdawczej SWIAD (pochodzące z bazy NFZ przekazanej Agencji) liczba pacjentów dorosłych leczonych lekami w programach lekowych zgodnie kodami ICD-10 E.23 i E23.0 w latach 2018-06.2021 wyniosła 149.

Należy mieć na uwadze, że oszacowania te są obarczone niepewnościami, zatem wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Ocenę jakości badania rejestracyjnego przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie w dwóch z pięciu domen (ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) oraz ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego). W pozostałych domenach ryzyko błędu oceniono jako niskie. W ocenie ogólnego ryzyka błędu systematycznego w związku z powyższym można uznać, że jest ono wysokie. Ocenę jakości badań przedstawiono w rozdziale 5.4. Należy mieć także na uwadze niepewności opisane w rozdziale 1.7 Ocena niepewności wnioskowania.

1.5 Ocena siły interwencji

Charakterystykę i wyniki badania rejestracyjnego Johannsson 2020 przedstawiono na podstawie EMA Assessment report, który zawiera wyniki pochodzące z najpóźniejszej dostępnej daty odcięcia danych.

Badanie rejestracyjne Johannsson 2020

Na podstawie dokumentu EPAR głównym celem badania rejestracyjnego było wykazanie skuteczności cotygodniowego stosowania somapacitanu w porównaniu z placebo u pacjentów z AGHD po 34 tygodniach leczenia. Cel drugorzędny związany był z oceną skuteczności i bezpieczeństwa somapacitanu u pacjentów z AGHD przez okres do 86 tygodni leczenia (tj. podczas głównego i przedłużonego okresu badania).

W badaniu wykazano przewagę somapacitanu podawanego raz w tygodniu nad placebo u pacjentów z AGHD. Zdaniem autorów, badanie ma pewne ograniczenia, zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższości somapacitanu w porównaniu z placebo, a nie do wykrywania różnic między grupą somapacitanu i somatropiny.

Na podstawie EPAR nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupą somapacitanu i somatropiny po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w zakresie punktów końcowych: procentowej zawartość tłuszczu trzewnego (1,17 (95%CI: 0,23;2,11), brak wartości p), masy tłuszczowej ciała (724 (95%CI: -39; 1487), p=0,06), masy tkanki tłuszczowej trzewnej (411 (95%CI: -41; 864), p= 0,07), powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej (-1 (95%CI: -7; 4), p= 0,63), masy androidalnej tkanki tłuszczowej (74 (95%CI: -12; 161), p= 0,09), beztłuszczowej masy ciała (- 38 (95%CI: -388; 311), p= 0,83), przyrostu masy mięśni szkieletowych (96 (95%CI: -82; 374), p= 0,50), całkowitej beztłuszczowej masy ciała (49 (95%CI: -513; 610), p= 0,87). Szczegółowe wyniki na podstawie EPAR zamieszczono poniżej oraz w rozdziale 6.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie EPAR nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą somapacitan/somapacitan i grupą somatropina/somatropina po 87 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w zakresie punktów końcowych: procentowej zawartość tłuszczu trzewnego (1,15 (95%CI: -0,10; 2,4), p= 0,07), masy tłuszczowej ciała (979,92 (95%CI: -249; 2209), p= 0,12), masy tkanki tłuszczowej trzewnej (606,38 (95%CI: -90; 1303), p=0,09), powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej (0,22 (95%CI: -10; 10), p= 0,97), masy androidalnej tkanki tłuszczowej (97,04 (95%CI: -41; 235), p= 0,17), masy gynoidalnej tkanki tłuszczowej (141,53 (95%CI: -68; 351), p= 0,18), beztłuszczowej masy ciała (269,19 (95%CI: -183; 721), p=0,24), przyrostu masy mięśni szkieletowych (97,02 (95%CI: -362; 556), p= 0,68), całkowitej beztłuszczowej masy ciała (433,32 (95%CI: -404; 1271), p= 0,31).

Szczegółowe wyniki badania rejestracyjnego na podstawie EPAR zamieszczono poniżej oraz w rozdziale 6.1. niniejszego opracowania.

W zakresie oceny jakości życia odnotowano różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny po 34 tyg. w zakresie wyników kwestionariusza TRIM-AGHD (4,99 (95%CI: 1,84; 8,14), $p=0,002$) oraz TSQM-9 dotyczących skuteczności (-10,74), (95%CI: -16,49; -4,98), $p=0,0003$. Wyniki wskazują na mniejszą poprawę dla schematu leczenia w grupie somapacitanu w porównaniu z grupą somatropiny. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny dla pozostałych punktów końcowych oceny jakości życia po 34 tyg. w zakresie ogólnych wyników SF-36 i wyników TSQM-9 dotyczących wygody i zadowolenia. Odnotowano różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina dla punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia po 87 tyg. w zakresie: wyników SF-36 dla ogólnego wyniku psychicznego (-2,77 (95%CI: -5,4; -0,1), $p=0,04$), kwestionariusza TRIM-AGHD (7,32, (95%CI: 3,3; 11,3), $p=0,0003$), kwestionariusza TSQM-9 w domenie dotyczącej wygody (7,09 (95%CI: 1,7; 12,4), $p=0,01$). Wyniki wskazują na mniejszą poprawę dla schematu leczenia w grupie somapacitan/somapacitan w porównaniu z leczeniem w grupie somatropina/somatropią, wynik w zakresie wygody był jednak wyższy dla schematu leczenia somapacitan/somapacitan. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina dla pozostałych punktów końcowych oceny jakości życia po 87 tyg. w zakresie ogólnego wyniku fizycznego SF-36 i wyników TSQM-9 dotyczących zadowolenia i skuteczności. Szczegółowe wyniki badania rejestracyjnego na podstawie EPAR zamieszczono poniżej oraz w rozdziale 6.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie EPAR podkreślono, że Wnioskodawca wskazał, że schemat dawkowania somapacitanu w badaniu nie był odpowiedni. Docelowy zakres IGF-I SDS wynoszący od -0,5 do +1,75 nie został osiągnięty u 22% badanych pacjentów w głównej fazie leczenia. Odsetek ten był wyższy w podgrupach pacjentów z AGHD, którzy są mniej wrażliwi na leczenie hormonem wzrostu, takich jak kobiety leczone doustnie estrogenami (42%) i pacjenci z AGHD o początku w dzieciństwie (34%). W związku z powyższym, można przypuszczalnie wytłumaczyć fakt niższej skuteczności somapacitanu w porównaniu z somatropiną w odniesieniu do niektórych parametrów w badaniu.

Wyniki po 34 tygodniach

Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Na podstawie EPAR w zakresie procentowej zawartości tłuszczu trzewnego (pierwszorzędowy punkt końcowy), po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, odnotowano zmniejszenie w grupie somapacitanu (-1,17%), zmniejszenie w grupie somatropiny (-2,39%), wzrost w grupie placebo (+0,49%), a różnica była istotnie statystyczna pomiędzy grupą somapacitanu a placebo (-1,53%), (95%CI: (-2,68; -0,38), $p=0,009$, natomiast różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wynosiła (1,17%) (95%CI: (0,23; 2,11), brak wartości p). Wyniki analizy wrażliwości były podobne do wyników z analiz pierwotnych.

Na podstawie CHPL Sogroya analiza post-hoc podgrup dotycząca zmian w stosunku do wartości wyjściowej odsetka tłuszczu trzewnego (%) w porównaniu do placebo w 34 tygodniu wykazała szacowaną różnicę w leczeniu (somapacitan-placebo) na poziomie -2,49% (95%CI: -4,19; -0,79) u mężczyzn, -0,80% (95%CI: -2,99; 1,39) u kobiet niestosujących estrogenów doustnych, -1,44% (95%CI: -3,97; 1,09) u kobiet przyjmujących estrogeny doustne.

Tkanka tłuszczowa trzewna

Na podstawie EPAR odnotowano zmniejszenie tkanki tłuszczowej trzewnej (ang. visceral adipose tissue), po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, zarówno w grupie somapacitanu (-11,61 cm²) jak i somatropiny (-9,68 cm²) w porównaniu ze zwiększeniem w grupie placebo (+4,00 cm²), a różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła (-14 cm²), (95%CI: -21; -7), $p=0,0001$, natomiast różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła (-1 cm²), (95%CI: -7; 4), $p=0,63$.

Przyrost masy mięśni szkieletowych

Na podstawie EPAR zaobserwowano przyrost masy mięśni szkieletowych (ang. appendicular skeletal muscle mass) po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitanu (+565,21 g) a w grupie somatropiny (+482,76 g), natomiast obniżenie masy mięśni szkieletowych odnotowano w grupie placebo

(- 76,22 g). Różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła 679 g (95%CI: (340; 1,019), p=0,0001, a różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 96 g (95%CI: -182; 374), p=0,50.

Beztłuszczowa masa ciała

Na podstawie EPAR odnotowano zwiększenie całkowitej beztłuszczowej masy ciała (ang. total lean body mass) po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w grupie somapacitanu (+1 395,88 g), w grupie somatropiny (+1 359,33 g), w grupie placebo (+334,43 g), a różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła 1 144 g (95%CI: 459; 1829), p= 0,001, natomiast różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 49 g (95%CI: -513; 610), p= 0,87.

Wartość IGF-1 SDS

Na podstawie EPAR wartość wskaźnika odchylenia standardowego insulino podobnego czynnika wzrostu IGF-1 SDS po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w grupie somapacitanu wyniosła (+2,37), w grupie somatropiny (+2,28), w grupie placebo (+0,05), a różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła 2,40 (95%CI: 2,09; 2,72), p<0,0001, natomiast różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 0,02 (95%CI: -0,23; 0,28), p= 0,85.

Ocena jakości życia (SF-36, TRIM-AGHD i TSQM-9)

Zgodnie z dokumentem EPAR ocena jakości życia za pomocą kwestionariuszy (SF-36, TRIM-AGHD i TSQM-9) nie wykazała klinicznie istotnych różnic między ramionami leczenia (placebo, somapacitan i somatropina).

Na podstawie dokumentu EPAR ogólne wyniki SF-36 (ang. 36-Item Short Form Survey) były wyższe (wskazując na poprawę) w 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. W 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi poprawa ogólnych wyników SF-36 dla somapacitanu była zwykle większa w porównaniu z wynikami leczenia placebo, ale mniejsza w porównaniu z wynikami leczenia somatropiną, a różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W ogólnych wynikach różnice w 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi w grupie somapacitanu wyniosły (ogólny wynik fizyczny: +2,40 (wyjściowy 44,82), ogólny wynik psychiczny: +2,70 (wyjściowy 44,79)) w porównaniu z leczeniem placebo (ogólny wynik fizyczny: +2,01 (wyjściowy 45,40), ogólny psychiczny: +1,28 (wyjściowy 41,80), a różnice w nie były istotne statystycznie (ogólny wynik fizyczny: 0,53 (95%CI: -1,31; 2,37) p= 0,57; ogólny wynik psychiczny: 2,68 (95%CI: -0,07; 5,43) , p= 0,06). Różnice w ogólnych wynikach w 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi były na ogół mniejsze (mniejsza poprawa) w przypadku leczenia somapacitanem w porównaniu z leczeniem somatropiną (ogólny wynik fizyczny: +2,87 (punkt wyjściowy 45,58), ogólny wynik psychiczny: +4,09 (punkt początkowy 44,32)).

Wyniki kwestionariusza wpływu związanego z leczeniem TRIM-AGHD (ang. Treatment Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficienc) miały tendencję do zmniejszania się we wszystkich ramionach, co wskazuje na poprawę stanu zdrowia. Obserwowane spadki w całkowitej punktacji TRIM-AGHD w 34 tygodniu były na ogół większe w przypadku somapacitanu (-5,71) w porównaniu z leczeniem placebo (-3,65), różnica między somapacitanem a placebo nie była jednak istotna statystycznie (-2,83), (95%CI: -6,72; 1,05), p= 0,15. Odnotowano spadki wyników TRIM-AGHD w 34 tygodniu dla somapacitanu (-5,71) w porównaniu z leczeniem somatropiną (-9,99), a różnica była istotnie statystyczna 4,99 (95%CI: 1,84; 8,14), p= 0,002.

Wynik TSQM-9 (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) po 34 tygodniach w zakresie wygody w grupie somapacitanu wynosił 77,7%, placebo 74,3%, somatropiny 73,9%, a różnica pomiędzy grupą somapacitanu i placebo wyniosła 2,86 (95%CI: -2,54; 8,27), p= 0,30, natomiast różnica pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 4,0 (95%CI: -0,40; 8,39), p=0,07. Po 34 tygodniach leczenia ogólny średni wynik zadowolenia był wyższy dla somapacitanu 63,1% niż dla placebo 54,0%, różnica pomiędzy grupą somapacitanu i placebo wyniosła 8,45 (95%CI: 0,66; 16,24), p=0,03. Średni globalny wynik satysfakcji w grupie somapacitanu 63,1%, w grupie somatropiny 69,0%, a różnica pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny (-5,45), (95%CI:- 11,80; 0,89), p=0,09. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wynikach dotyczących średniej skuteczności somapacitanu 56,1%, placebo 49,6%, różnica pomiędzy grupą somapacitanu i placebo 6,60 (95%CI: -0,47; 13,67), p=0,07. W 34 tygodniu średni wynik skuteczności był niższy w grupie somapacitanu 56,1% niż dla somatropiny 67,1%, a różnica pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny (-10,74), (95%CI: - 16,49; -4,98), p=0,0003.

Wyniki po 87 tygodniach

Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Na podstawie EPAR zmiana po 87 tygodniu w stosunku do wartości początkowej, w zakresie procentowej zawartości tłuszczu trzewnego w grupie somapacitan/somapacitan wyniosła (-1,63%), w grupie somatropina/somatropina (-2,63%), w grupie placebo/somapacitan (-2,16%), w grupie somatropina/somapacitan (-0,96%), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i grupą somatropina/somatropina wyniosła 1,15 (95% CI: -0,10; 2,40), $p=0,07$.

Tkanka tłuszczowa trzewna

Na podstawie EPAR odnotowano zmniejszenie tkanki tłuszczowej trzewnej, po 87 tygodnia w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitan/somapacitan (-6,71 cm²), w grupie somatropina/somatropina (- 5,17 cm²), w grupie placebo/somapacitan (-9,34 cm²), w grupie somatropina/somapacitan (-5,97 cm²), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina wyniosła 0,22 cm² (95%CI: -10; 10), $p=0,97$.

Przyrost masy mięśni szkieletowych

Na podstawie EPAR zaobserwowano przyrost masy mięśni szkieletowych po 87 tygodnia w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitan/somapacitan (+538,45 g), w grupie somatropina/somatropina (+464,75 g), w grupie placebo/somapacitan (+447,96 g), w grupie somatropina/somapacitan (632,18 g), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina wyniosła 97,02 g (95%CI: -362; 556), $p= 0,68$.

Beztłuszczowa masa ciała

Na podstawie EPAR odnotowano zwiększenie całkowitej beztłuszczowej masy ciała po 87 tygodnia w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitan/somapacitan (+1 719,87 g), w grupie somatropina/somatropina (+1 464,51 g), w grupie placebo/somapacitan (+1 717,15 g), w grupie somatropina/somapacitan (+1 681,82 g), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina wyniosła 433,32 g (95%CI: -404; 1 271), $p=0,31$.

Ocena jakości życia (SF-36, TRIM-AGHD i TSQM-9)

Na podstawie EPAR wyniki SF-36 wskazują na mniejszą poprawę dla schematu leczenia w grupie somapacitan/somapacitan w porównaniu z leczeniem w grupie somatropina/somatropina. Różnica w oszacowanych zmianach od wizyty początkowej do 87 tygodnia była istotna statystycznie dla ogólnego wyniku psychicznego (somapacitan/somapacitan 4,09, somatropina/somatropina 6,87, oszacowana różnica pomiędzy grupami -2,77 (95%CI: -5,4; -0,1), $p=0,04$), ale różnica nie była istotna statystycznie dla ogólnego wyniku fizycznego (somapacitan/somapacitan 2,79, somatropina/somatropina 3,81, oszacowana różnica w leczeniu wynosiła -1,02 (95%CI: -3,1; 1,0), $p=0,33$).

W przypadku kwestionariusza TRIM-AGHD zmiana łącznej punktacji od wartości wyjściowej do 87 tygodnia pomiędzy grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina była istotna statystycznie na korzyść schematu leczenia w grupie somatropina/somatropina (somapacitan/somapacitan -8,01, somatropina/somatropina - 15,32, różnica 7,32, (95%CI: 3,3; 11,3), $p = 0,0003$).

Na podstawie EPAR, w przypadku kwestionariusza TSQM-9 w domenie dotyczącej wygody wynik był wyższy dla schematu leczenia somapacitan/somapacitan 80% w porównaniu ze schematem leczenia somatropina/somatropina 72,6%, a różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna 7,09 (95% CI: 1,7 – 12,4), $p=0,01$. W domenie ogólnej satysfakcji w grupie somapacitan/somapacitan odnotowano wynik 68,1% w porównaniu do grupy somatropina/somatropina 71,7%, a różnice pomiędzy grupami (-4,19), (95%CI: -11,8; 3,4), $p= 0,28$. W 87 tygodniu w domenie skuteczności w grupie somapacitan/somapacitan odnotowano wynik 65,7% w porównaniu do grupy somatropina/somatropina 69,6%, a różnice pomiędzy grupami wyniosły (-4,62), (95%CI: -11,8; 2,6), $p= 0,21$.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Na podstawie danych z bazy sprawozdawczej SWIAD (pochodzących z bazy NFZ przekazanej Agencji), średnia cena hurtowa brutto jaką ponosi płatnik NFZ za 1 mg somatropiny wyniosła [redacted] (dane za czerwiec 2021). Przy założeniu średniej dawki somatropiny wynoszącej 1,89 mg/tydzień na podstawie dokumentu EPAR, koszt roczny terapii somatropiną dla płatnika publicznego wynosi [redacted]

Należy podkreślić, że zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2021 r. cena hurtowa brutto produktu Genotropin (somatropina) wyniosła 86,39 zł za 1 mg, natomiast cena hurtowa brutto produktu Omnitrope (somatropina) wyniosła 63,50 zł za 1 mg. Przy założeniu średniej dawki somatropiny wynoszącej 1,89 mg/tydzień na podstawie dokumentu EPAR, koszt roczny terapii somatropiną przy zastosowaniu produktu Genotropin wynosi około 8 490,41 zł, a produktu Omnitrope 6 240,78 zł.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Wyniki przedstawione w badaniu rejestracyjnym były raportowane w okresie obserwacji 87 tygodni (34-tygodniowy okres leczenia w głównej fazie badania, następnie 53-tygodniowe badanie rozszerzające). Według EMA leczenie niedoboru hormonu wzrostu w przypadku AGHD często wymaga leczenia przez wiele lat lub przez całe życie.

Ocenę jakości badania rejestracyjnego przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie w dwóch z pięciu domen (ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) oraz ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego). W pozostałych domenach ryzyko błędu oceniono jako niskie. W ocenie ogólnego ryzyka błędu systematycznego w związku z powyższym można uznać, że jest ono wysokie. Zidentyfikowane ograniczenia obejmowały: prowadzenie badania rozszerzającego metodą otwartej próby, badacze i ośrodki badawcze pozostawały zaślepienie w głównej fazie badania, lecz badanie było otwarte w grupie stosującej codziennie somatropinę w fazie głównej jak i w okresie przedłużonym. Oceniający wynik punktu końcowego mogli być świadomi interwencji otrzymanej przez uczestników badania.

Do innych zidentyfikowanych ograniczeń należy między innymi: włączani dorośli pacjenci z AGHD od 23 do 79 lat, krótki okres obserwacji, przypuszczalnie nierówny przydział pacjentów do grup mniej wrażliwych na leczenie hormonem wzrostu, odmienne kryteria włączenia i wykluczenia w Japonii (w związku z powyższym pierwszy punkt końcowy został dla tego kraju przeanalizowany odrębnie), mała liczebność populacji, brak długoterminowych wyników bezpieczeństwa.

Do badania rejestracyjnego w fazie głównej włączonych było 301 nieleczonych wcześniej pacjentów dorosłych z GHD. W sumie 272 pacjentów z AGHD, którzy ukończyli 34-tygodniową fazę główną badania, wzięło również udział w 53-tygodniowym otwartym badaniu rozszerzającym. Okres leczenia w ramach badania jest ograniczony. Należy mieć na uwadze, że pacjenci z AGHD wymagają stosowania hormonu wzrostu przez całe życie. W związku z powyższym istnieje niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leku Sogroya dłużej niż 87 tygodnie (maksymalny łączny czas trwania badania klinicznego).

W badaniu włączano pacjentów z AGHD w wieku od 23 do 79 lat, zatem nie oceniano efektów klinicznych u pacjentów w wieku poniżej 23 lat oraz powyżej 80 lat. W związku z powyższym istnieje niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leku Sogroya u osób dorosłych w wieku poniżej 23 r.ż. i starszych pacjentów powyżej 80 r.ż.

Ze względu na małą liczebność grup: somapacitan/somapacitan (n=120), somatropina/somatropina (n=52), placebo/somapacitan: (n=61), somatropina/somapacitan (n=51), wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Na podstawie EPAR podkreślono, że Wnioskodawca wskazał, że schemat dawkowania somapacitanu w badaniu nie był odpowiedni. Docelowy zakres IGF-I SDS wynoszący od -0,5 do +1,75 nie został osiągnięty u 22% badanych pacjentów w głównej fazie leczenia.

Zgodnie z EAPR na podstawie ograniczonych dostępnych danych, krótkoterminowy profil bezpieczeństwa dla somapacitanu jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa dla somatropiny, jednakże istnieją ograniczone informacje na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania somapacitanu.

Do badania rejestracyjnego włączano pacjentów z 92 ośrodków z 16 krajów. Na podstawie www.clinicaltrials.gov w badaniu uczestniczyło 5 ośrodków z Polski. Na podstawie EPAR 2021 pacjenci z Polski stanowili 3,7% analizowanej populacji w badaniu, odsetek pacjentów pochodzących z USA wynosił 26,3%, a z Japonii 15,3%. Wśród całej populacji 67% stanowili pacjenci rasy białej, 28,7% pacjenci rasy azjatyckiej, 2,3% pacjenci rasy czarnej/afroamerykańskiej. U 69,7% pacjentów niedobór hormonu wzrostu wystąpił w wieku dorosłym. Do badania rejestracyjnego włączani byli pacjenci z 16 krajów, jednakże kryteria kwalifikacji były inne dla pacjentów z Japonii. Zgodnie z EPAR 2021 Wnioskodawca przeanalizował pierwszorzędowy punkt końcowy oddzielnie dla Japonii i reszty krajów.

Uwzględniając powyższe ograniczenia wnioskowanie na podstawie zebranych danych i oszacowań może być obarczone niepewnością.

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań zawierających inne dane o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na wnioskowanie.

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Sogroya, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (EU/1/20/1501/001) 5 (5 x 1) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy (opakowanie zbiorcze) (EU/1/20/1501/002)
Substancja czynna	somapacitan
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Sogroya jest wskazany w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD), E23.0
Kryteria diagnostyczne	Na podstawie CHPL "leczenie somapacitanem powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarzy posiadających odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie w diagnozowaniu i prowadzeniu dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu (np. endokrynologów)." Na podstawie EPAR diagnozę AGHD ustala się na podstawie badania wydzielania hormonu wzrostu. Przed badaniem pacjenci powinni otrzymywać stabilną i odpowiednią terapię hormonalną w celu uzupełnienia innych niedoborów hormonalnych. Testem diagnostycznym z wyboru jest test tolerancji insuliny ITT (ang. insulin tolerance test). Ciężką AGHD definiuje się jako szczytową odpowiedź GH na hipoglikemię poniżej 3 µg/l. U chorych z przeciwwskazaniami do testu tolerancji insuliny należy zastosować alternatywne testy wydzielania GH (ang. provocative tests of GH, np. arginina i test GHRH (ang. growth hormone releasing hormone). U dorosłych pacjentów z niedoborami w trzech lub więcej osiach przysadki (ang. pituitary axes growth hormone) można założyć niedobór hormonu wzrostu i w tym kontekście badanie jest opcjonalne. Niedobór GH, który pojawił się w dzieciństwie, wymaga ponownego potwierdzenia w wieku dorosłym.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Nie dotyczy
Dawkowanie	<u>Zalecenia dotyczące dawki początkowej - pacjenci z AGHD</u> <ul style="list-style-type: none">• Pacjenci wcześniej nieleczeni: dorośli (18–60 lat) - 1,5 mg/tydzień; kobiety przyjmujące doustne estrogeny (niezależnie od wieku) - 2 mg/tydzień; pacjenci w podeszłym wieku (≥ 60 lat) - 1 mg/tydzień• Pacjenci stosujący wcześniej produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu podawany codziennie: dorośli (18–60 lat) - 2 mg/tydzień; kobiety przyjmujące doustne estrogeny (niezależnie od wieku) - 4 mg/tydzień; pacjenci w podeszłym wieku (≥ 60 lat) – 1,5 mg/tydzień. <u>Dostosowanie dawki</u> <p>Dawka somapacitanu musi być ustalona indywidualnie dla każdego pacjenta. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki o 0,5 mg do 1,5 mg w odstępach 2–4 tygodniowych, w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta i występowania działań niepożądanych, maksymalnie do dawki 8 mg somapacitanu na tydzień.</p>
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania	Somapacitan jest długodziałającą rekombinowaną pochodną ludzkiego hormonu wzrostu. Składa się ze 191 aminokwasów podobnych do endogennego ludzkiego hormonu wzrostu, z pojedynczym podstawieniem w łańcuchu aminokwasów (L101C), do którego przyłączony jest fragment wiążący albuminę. Fragment wiążący albuminę (łańcuch boczny) składa się z fragmentu kwasu tłuszczowego i hydrofilowego elementu dołączonego w pozycji 101 białka.

	Somapacitan działa bezpośrednio przez receptor hormonu wzrostu (ang. growth hormon (GH)) i (lub) pośrednio przez IGF-1 wytwarzany we wszystkich tkankach, ale głównie przez wątrobę. Leczenie niedoboru hormonu wzrostu somapacitanem pozwala osiągnąć normalizację składu ciała (tj. zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej i zwiększenie beztłuszczowej masy ciała) i czynności metabolicznej.
Grupa ATC	H01AC07
Status leku sierocego	Tak, 24 sierpnia 2018 r. (EU/3/18/2068)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	2021-03-31
Podmiot odpowiedzialny	Novo Nordisk A/S

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Sogroya (somapacitan), EPAR 2021 (Assessment report Sogroya)

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Na podstawie ChPL Sogroya nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (histrydyna, mannitol poloksamer 188, fenol, woda do wstrzykiwań, kwas solny, wodorotlenek sodu).

Nie stosować somapacitanu w przypadku stwierdzenia czynnej choroby nowotworowej. Guzy wewnątrzczaszkowe powinny być nieaktywne, a leczenie przeciwnowotworowe musi zostać zakończone przed rozpoczęciem leczenia somapacitanem. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia objawów wzrostu guza.

Nie należy leczyć somapacitanem pacjentów z ostrymi schorzeniami, pacjentów u których wystąpiły powikłania po operacjach na otwartym sercu, operacjach w obrębie jamy brzusznej, z urazami wielonarządowymi spowodowanymi wypadkiem, z ostrą niewydolnością oddechową lub w tym podobnych stanach.

2.2.2. Diagnostyka

Na podstawie EPAR zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, ciężki GHD powinien być zdefiniowany biochemicznie w odpowiednim kontekście klinicznym. U pacjentów z chorobą podwzgórzowo-przysadkową zespół AGHD charakteryzuje się zmianami składu ciała, w tym zmniejszeniem beztłuszczowej masy ciała i gęstości mineralnej kości oraz zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej z przewagą otyłości brzusznej (zwiększony obwód talii). Skóra jest cienka i sucha, a pocenie się jest zmniejszone. Siła mięśni i wydajność ćwiczeń także są zmniejszone. Powszecne są zaburzenia samopoczucia i inne dolegliwości psychologiczne. Ocena w kierunku AGHD powinna być rozważana tylko u pacjentów z objawami choroby podwzgórzowo-przysadkowej, po napromienianiu czaszki lub z niedoborem GH w dzieciństwie. U pacjentów z organiczną chorobą podwzgórzowo-przysadkową prawdopodobieństwo AGHD wzrasta wraz ze wzrostem liczby niedoborów hormonów przysadkowych od około 45%, jeśli nie występują inne niedobory, do prawie 100% jeśli występują trzy lub cztery niedobory hormonów przysadkowych.

Zgodnie z EPAR diagnozę AGHD ustala się na podstawie badania wydzielania GH. Przed badaniem pacjenci powinni otrzymywać stabilną i odpowiednią terapię hormonalną w celu uzupełnienia innych niedoborów hormonalnych. Testem diagnostycznym z wyboru jest test tolerancji insuliny. Badanie jest przeciwwskazane u pacjentów z potwierdzoną elektrokardiografią lub historią choroby niedokrwiennej serca lub u pacjentów z zaburzeniami napadowymi. Ciężką AGHD definiuje się jako szczytową odpowiedź GH na hipoglikemię poniżej 3 µg/l. U chorych z przeciwwskazaniami do testu tolerancji insuliny należy zastosować alternatywne testy wydzielania GH z odpowiednimi wartościami odcięcia (np. skojarzone podawanie argininy i GHRH). Dorośli pacjenci z chorobą podwzgórzowo-przysadkową i jednym lub dwoma dodatkowymi niedoborami hormonów przysadki wymagają tylko jednego testu wydzielania GH w celu rozpoznania AGHD. U dorosłych pacjentów z niedoborami w trzech lub więcej osiach przysadki można założyć niedobór hormonu wzrostu i w tym kontekście badanie jest opcjonalne. Niedobór GH, który pojawił się w dzieciństwie, wymaga ponownego potwierdzenia w wieku dorosłym. W celu ustalenia rozpoznania izolowanego AGHD zaleca się dodatkowo, aby drugie badanie biochemiczne statusu GH było nieprawidłowe.

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Do badania rejestracyjnego REAL 1 głównymi kryteriami włączenia pacjentów była diagnoza AGHD i pacjenci w wieku co najmniej 23 lat i nie więcej niż 79 lat. Dla wszystkich krajów z wyjątkiem Japonii pacjenci muszą spełniać jedno z następujących kryteriów:

- Test tolerancji insuliny ITT (ang. insulin tolerance test) lub glukagon: szczytowy poziom hormonu wzrostu < 3 ng/mL (3 µg/L)
- Test uwalniający hormon wzrostu GHRH (ang. growth hormone releasing hormone) + arginina zgodnie z BMI
- Trzy lub więcej niedoborów hormonów przysadkowych (ang. pituitary hormone deficiencies) i insulino-podobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor) IGF-I SDS<-2.0 (ang. insulin-like growth factor).

Zgodnie z dokumentem EPAR pacjenci badani zostali zdiagnozowani zgodnie z kryteriami diagnostycznymi dla AGHD określonymi w międzynarodowym konsensusie wytycznych (GHRS 2007).

2.2.1.2 Monitorowanie

Zgonie z CHPL Sogroya stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. insulin-like growth factor-1, IGF- 1) w surowicy (oznaczane 3–4 dni po podaniu) mogą służyć jako wskazówka podczas dostosowywania dawki. Wartość docelowa wskaźnika IGF-1 powinna osiągać wartość znajdującą się w górnym zakresie normy, bez przekraczania 2 odchyłeń standardowych (ang. standard deviation score, SDS). Wartości docelowe IGF-1 SDS są zwykle osiąmane w ciągu 8 tygodni dostosowywania dawki. U niektórych pacjentów z AGHD może być konieczne dłuższe dostosowywanie dawki.

Korzystając z IGF-1 SDS jako biomarkera dostosowywania dawki, celem jest osiągnięcie wartości IGF-1 SDS w górnym zakresie referencyjnym skorygowanym względem wieku (górnym zakres referencyjny IGF-1 SDS: 0 i +2) w ciągu 12 miesięcy dostosowywania. Jeśli w tym okresie cel ten nie może zostać osiągnięty lub u pacjenta nie zostaną osiągnięte pożądane korzyści kliniczne, należy rozważyć inne sposoby leczenia.

Po ustaleniu dawki podtrzymującej somapacitanu należy rozważyć monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia w odstępach co około 6 do 12 miesięcy, mogące obejmować ocenę parametrów biochemicznych (IGF-1, stężenie glukozy i lipidów), składu ciała oraz wskaźnika masy ciała.

W dokumencie EPAR, podano, że w główny okresie leczenia przebadano 457 pacjentów z AGHD. Wykluczono 156 pacjentów, głównie z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacyjnych (150/156 pacjentów). Głównymi przyczynami niepowodzenia badań przesiewowych były poziomy IGF-I SDS <-0,5 (48,7%), brak możliwości potwierdzenia rozpoznania niedoboru hormonu wzrostu (18,6%), poziom testosteronu poza prawidłowym zakresem (18,6%) oraz poziom wolnego T4 poza zakresem (9,6%). Sześciu pacjentów z AGHD zostało wykluczonych z innych powodów.

źródło: EPAR 2021

Niedoczynność kory nadnerczy

Zastosowanie terapii hormonem wzrostu może spowodować hamowanie aktywności dehydrogenazy 11 β -hydrokosteroidowej typu 1 (11 β HSD1) i zmniejszyć stężenie kortyzolu w surowicy. U pacjentów z wcześniej nierozpoznaną ośrodkową (wtórną) niedoczynnością kory nadnerczy może w trakcie leczenia hormonem wzrostu dojść do wystąpienia niedoczynności wymagającej zastosowania zastępczej terapii glikokortykoidami. Ponadto, po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu u pacjentów z wcześniej rozpoznaną niedoczynnością kory nadnerczy leczonych glikokortykoidami może być konieczne zwiększenie stosowanej u nich dawki podtrzymującej lub dawki stosowanej w sytuacjach stresowych. Konieczne jest monitorowanie stężenia kortyzolu w surowicy pacjentów z rozpoznaną niedoczynnością kory nadnerczy i (lub) w razie potrzeby zwiększenie dawki glikokortykoidów.

Zaburzenia metabolizmu glukozy

Leczenie hormonem wzrostu może zmniejszać wrażliwość na insulinę, szczególnie podczas stosowania większych dawek, a u pacjentów z niedostatecznym wydzielaniem insuliny może wystąpić hiperglikemia. W rezultacie tego, podczas leczenia hormonem wzrostu mogą wystąpić wcześniej nierozpoznane zaburzenia tolerancji glukozy i objawowa cukrzyca. Z tego powodu stężenie glukozy należy mierzyć okresowo u wszystkich pacjentów leczonych hormonem wzrostu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka cukrzycy, takimi jak otyłość lub cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. Pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu 1 lub typu 2 lub zaburzeniem tolerancji glukozy powinni być uważnie monitorowani podczas leczenia hormonem wzrostu. Po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu dawki przeciwhiperglikemicznych produktów leczniczych, stosowane u tych pacjentów, mogą wymagać dostosowania.

Nowotwory

Brak dowodów na istnienie zwiększonego ryzyka występowania nowych nowotworów pierwotnych u osób dorosłych leczonych hormonem wzrostu. U pacjentów z całkowitą remisją nowotworów złośliwych lub leczonych z powodu nowotworów łagodnych, leczenie hormonem wzrostu nie było związane ze zwiększoną częstością nawrotów. Pacjentów w fazie całkowitej remisji nowotworów złośliwych lub leczonych z powodu nowotworów łagodnych należy ściśle obserwować pod kątem nawrotu choroby po rozpoczęciu terapii hormonem wzrostu. Leczenie hormonem wzrostu należy przerwać w przypadku progresji lub nawrotu nowotworu złośliwego lub łagodnego. Stwierdzono niewielki wzrost ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu u pacjentów leczonych hormonem wzrostu, u których w dzieciństwie występował nowotwór. Najczęściej kolejnymi nowotworami były nowotwory

wewnątrzczaszkowe. Dominującym czynnikiem ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów wydaje się być wcześniejsza ekspozycja na promieniowanie.

Łagodny wzrost ciśnienia śródczaszkowego

W przypadku wystąpienia silnych lub nawracających bólów głowy, zaburzeń widzenia, nudności i (lub) wymiotów zaleca się wykonanie badania dna oka. Stwierdzenie objawów tarczy zastoinowej może świadczyć o łagodnym wzroście ciśnienia śródczaszkowego, wówczas w razie potrzeby, należy zaprzestać podawania hormonu wzrostu. Obecnie nie ma wystarczających danych, które byłyby pomocne w podejmowaniu decyzji klinicznych o dalszym sposobie leczenia pacjentów, u których nadciśnienie śródczaszkowe ustąpiło. W przypadku wznowienia leczenia hormonem wzrostu należy uważnie obserwować objawy nadciśnienia śródczaszkowego u tych pacjentów.

Czynność tarczycy

Hormon wzrostu nasila pozatarczycową konwersję T4 do T3 i w związku z tym mogą wystąpić pierwsze objawy niedoczynności tarczycy. Ponieważ niedoczynność tarczycy zakłóca odpowiedź na leczenie hormonem wzrostu, należy u pacjentów regularnie badać czynność tarczycy i stosować terapię zastępczą hormonami tarczycy, gdy jest to wskazane.

Jednoczesne stosowanie z estrogenami podawanymi doustnie

Estrogen podawany doustnie wpływa na odpowiedź IGF-1 na hormon wzrostu, również na somapacitan. U kobiety przyjmujących jakąkolwiek postać doustnego estrogenu (terapia hormonalna lub antykoncepcja) należy rozważyć zmianę drogi podania estrogenu (np. przezskórne, dopochwowe produkty hormonalne) lub zastosowanie innej formy antykoncepcji. Jeśli kobieta przyjmująca estrogeny podawane doustnie rozpoczyna leczenie somapacitanem, konieczne może być zastosowanie większych dawek początkowych i wydłużenie okresu dostosowywania dawki. Jeśli pacjentka stosująca somapacitan rozpoczyna terapię estrogenami doustnymi, może być konieczne zwiększenie dawki somapacitanu w celu utrzymania stężenia IGF-1 w surowicy w zakresie normy dla danego wieku. I odwrotnie, jeśli kobieta przyjmująca somapacitan przerywa stosowanie doustnej terapii estrogenowej, może być konieczne zmniejszenie dawki somapacitanu w celu uniknięcia zbyt dużego stężenia somapacitanu i (lub) działań niepożądanych.

Lipohipertrofia

Gdy somapacitan jest podawany w to samo miejsce przez długi okres czasu, może dojść do wystąpienia lipohipertrofii. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia lipohipertrofii, należy zmieniać miejsce wykonywania wstrzyknięć.

Przeciwciała

Chociaż po leczeniu somapacitanem nie zaobserwowano występowania przeciwciał, opierając się na obserwacjach dotyczących innych terapii z wykorzystaniem białek, należy brać pod uwagę taką możliwość. Testy na obecność przeciwciał przeciwko somapacitanowi należy przeprowadzić u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie.

Ostre stany chorobowe

Wpływ hormonu wzrostu na proces zdrowienia był oceniany w dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem 522 dorosłych pacjentów z ciężkimi schorzeniami, u których wystąpiły powikłania po operacjach na otwartym sercu, operacjach w obrębie jamy brzusznej, z urazami wielonarządowymi w następstwie wypadku lub z ostrą niewydolnością oddechową. Śmiertelność w grupie pacjentów leczonych hormonem wzrostu w dawce 5,3 lub 8 mg na dobę była większa niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo i wynosiła 42% w porównaniu do 19%. W oparciu o powyższe dane pacjenci w stanach chorobowych opisanych powyżej nie powinni być leczeni somapacitanem. Ponieważ nie są dostępne żadne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii zastępczej hormonem wzrostu u pacjentów z ostrymi schorzeniami, korzyści z kontynuowania leczenia u tych pacjentów należy odnieść do związanego z nim potencjalnego ryzyka.

Niedobór hormonu wzrostu u dorosłych jest chorobą trwającą całe życie i wymaga odpowiedniego leczenia, jednak doświadczenie z leczenia pacjentów w wieku powyżej 60 lat oraz dorosłych pacjentów leczonych hormonem wzrostu przez okres ponad pięciu lat jest nadal ograniczone.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Sogroya stosowany we wskazaniu: w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD), które klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne (C7A00-C7B8, D3A00-D3A8, D66-D69.49, D69.6-D70.0, D70.4-D77, D80-D84.9, D86.8, D86.82-D86.84, D86.86-D86.89, D89-D89.2, D89.8, D89.82-D89.9, E03-E03.1, E03.3-E06.3, E06.5-E07.9, E15-E16, E16.1-E16.9, E20-E23.0, E23.2-E24.1, E24.3, E24.8-E27.2, E27.4-E28.1, E28.3-E32.9, E34, E34.1-E35.8, E65-E66.09, E66.2-E68, E70-E80.09, E80.3-E85.9, E88-E88.9, E90-E998, Z83.4-Z83.49). W Polsce w 2019 roku chorobowość związana z zaburzeniami endokrynologicznymi, metabolicznymi, krwi i immunologicznymi (C7A00-C7B8, D3A00-D3A8, D66-D69.49, D69.6-D70.0, D70.4-D77, D80-D84.9, D86.8, D86.82-D86.84, D86.86-D86.89, D89-D89.2, D89.8, D89.82-D89.9, E03-E03.1, E03.3-E06.3, E06.5-E07.9, E15-E16, E16.1-E16.9, E20-E23.0, E23.2-E24.1, E24.3, E24.8-E27.2, E27.4-E28.1, E28.3-E32.9, E34, E34.1-E35.8, E65-E66.09, E66.2-E68, E70-E80.09, E80.3-E85.9, E88-E88.9, E90-E998, Z83.4-Z83.49) wynosiła odpowiednio 4834,4 na 100 tys. ludności u obu płci.

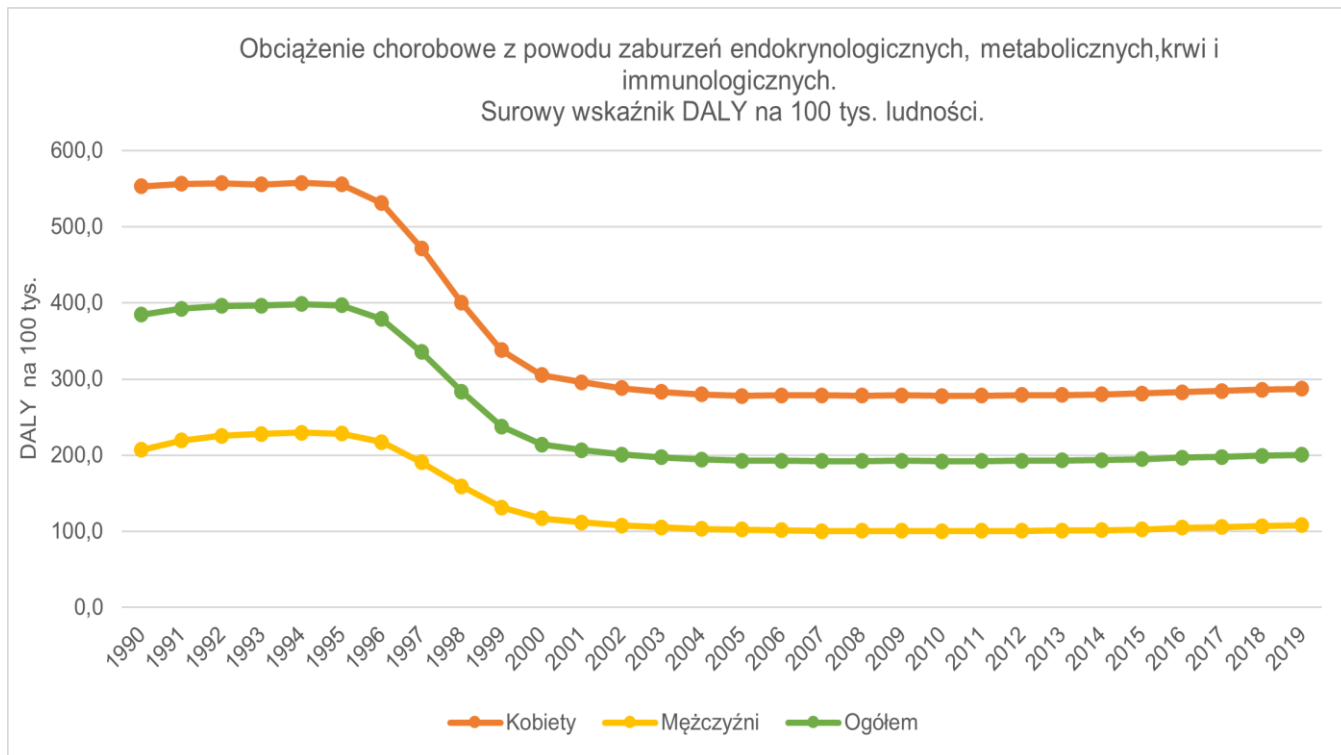
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years.), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 200,6 (145,3 - 267,9)
 - Kobiety: 287,2 (205,1 - 386,8)
 - Mężczyźni: 108,3 (78,8 - 161,8)

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 38,4 (29,5 - 70,4)
 - Kobiety: 33,8 (25,8 - 60,1)
 - Mężczyźni: 43,4 (29,7 - 94,2)

Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019



Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

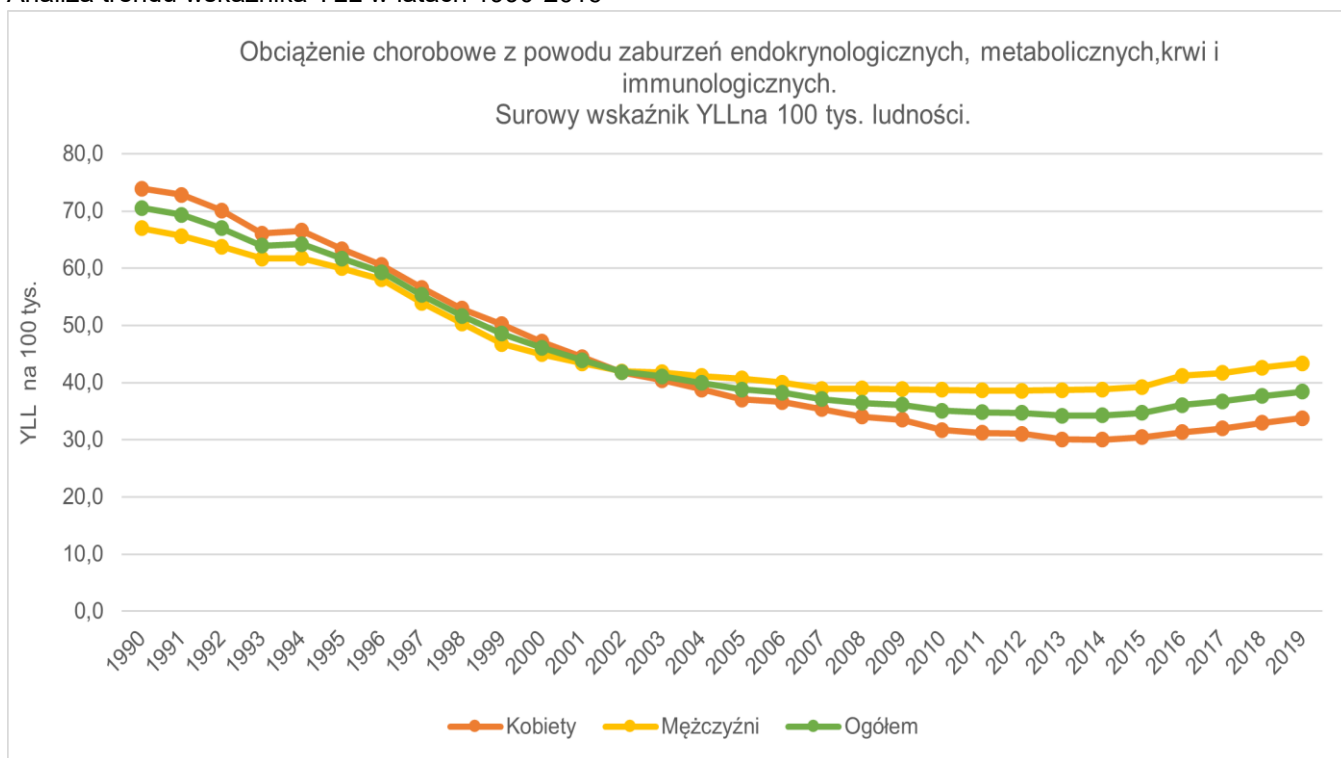


Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	Anemia, łagodna	Pacjent czasami czuje się nieco zmęczony i osłabiony, ale nie ogranicza to wykonywania zwykłych, codziennych czynności.	0,004 (0.001-0.008)
	Anemia, umiarkowana	Pacjent odczuwa umiarkowane zmęczenie i osłabienie oraz brak tchu (zadyszka) po wysiłku fizycznym, co utrudnia wykonywanie codziennych czynności.	0,052 (0.034-0.076)
	Anemia, ostra	Pacjent odczuwa znaczne osłabienie i zmęczenie oraz brak tchu, ma trudności w wykonywaniu czynności wymagających wysiłku fizycznego lub głębokiej koncentracji.	0,149 (0.101-0.209)
	Plamica małopłytkowa	u Pacjenta łatwo dochodzi do powstawania siniaków, czasami krwawi z dziąseł i nosa; czuje się osłabiony i ma pewne trudności z wykonywaniem codziennych czynności.	0,159 (0.106-0.226)
	Niedoczynność tarczycy	Pacjent ma mało energii i jest mu zimno.	0,019 (0.01-0.032)
	Nadczynność tarczycy	Pacjent jest nerwowy, ma kołatania serca, znacznie się poci i ma trudności ze snem.	0,145 (0.096-0.202)
	Niewydolność serca, łagodna	Pacjent nie może złapać tchu i łatwo się męczy przy umiarkowanym wysiłku fizycznym, tj. wchodzenie pod górę czy przejście ponad 400 m na płaskim terenie; czuje się komfortowo podczas odpoczynku lub czynności wymagających mniejszego wysiłku.	0,041 (0.026-0.062)
	Niewydolność serca, umiarkowana	Pacjent nie może złapać tchu, łatwo się męczy nawet przy minimalnym wysiłku fizycznym tj. krótki spacer; czuje się komfortowo będąc w stanie spoczynku, ale unika umiarkowanej aktywności fizycznej.	0,072 (0.047-0.103)
	Niewydolność serca, ostra	Pacjent nie może złapać tchu i odczuwa zmęczenie nawet będąc w stanie spoczynku; unika jakiegokolwiek aktywności fizycznej z obawy przed nasileniem problemów z oddychaniem.	0,179 (0.122-0.251)
	Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków	Pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności.	0,049 (0.031-0.072)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 24-27.01.2022 r.]

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne (C7A00-C7B8, D3A00-D3A8, D66-D69.49, D69.6-D70.0, D70.4-D77, D80-D84.9, D86.8, D86.82-D86.84, D86.86-D86.89, D89-D89.2, D89.8, D89.82-D89.9, E03-E03.1, E03.3-E06.3, E06.5-E07.9, E15-E16, E16.1-E16.9, E20-E23.0, E23.2-E24.1, E24.3, E24.8-E27.2, E27.4-E28.1, E28.3-E32.9, E34, E34.1-E35.8, E65-E66.09, E66.2-E68, E70-E80.09, E80.3-E85.9, E88-E88.9, E90-E998, Z83.4-Z83.49)

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	6691,4000	8074,2000	14765,6000
DALY	56944,2000	20144,0000	77088,2000

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 24-27.01.2022 r.]

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: E23.0

Somatotropinowa niedoczynność przysadki (SNP), czyli niedobór hormonu wzrostu GHD (ang. growth hormone deficiency) jest skutkiem upośledzenia wydzielania hormonu wzrostu przez komórki somatotropowe przysadki. Może wystąpić zarówno w wieku dziecięcym CO-GHD (ang. childhood-onset growth hormone deficiency), jak i u dorosłych AO-GHD (ang. adult-onset growth hormone deficiency). Ciężki niedobór hormonu wzrostu określany jest jako GH<3 ng/ml w teście glikemii poinsulinowej. U osób dorosłych jako jednostkę chorobową zdefiniowano jedynie ciężki GHD, natomiast w przeciwieństwie do klasyfikacji stosowanej u dzieci nie rozpoznaje się tak zwanego częściowego GHD. W klasyfikacji tej jednostki chorobowej u osób dorosłych wyróżnia się obecnie: GHD który wystąpił w wieku dziecięcym CO-GHD (ang. childhood-onset GHD), GHD nabyty w wieku dorosłym AO-GHD (ang. adult-onset GHD). (źródło: PTE 2018)

Niedobór wzrostu (niskorosłość) definiuje się jako wysokość ciała >2 SD poniżej średniej dla wieku lub 2 SD poniżej średniej dla wieku bez stwierdzonej przyczyny. (źródło: Szczeklik 2021)

Epidemiologia

Brakuje dokładnych badań epidemiologicznych dotyczących występowania GHD u ludzi dorosłych w Polsce. Badania populacyjne przeprowadzone w Hiszpanii w latach 90. XX wieku określiły częstość występowania różnych postaci niedoczynności przysadki u dorosłych (chorobowość) na 45,5:100 000, a liczbę nowych przypadków na rok (zachorowalność) na 4,2:100 000, co w ostatnich latach zweryfikowano, oceniając w tej samej populacji chorobowość na 37,5:100 000 a zachorowalność na 2,07:100 000. Badania przeprowadzone w Danii w latach 1980–1999 określiły zachorowalność na AO-GHD na 1,9:100 000 u mężczyzn i 1,4:100 000 u kobiet, we Francji w latach 1994–1995 zachorowalność na AO-GHD oceniono na 1,2:100 000. Przyjmując podobną częstość AO-GHD w populacji polskiej oraz liczbę osób dorosłych 31 500 000 (dane Głównego Urzędu Statystycznego za 2016 r.), można oszacować zachorowalność na AO-GHD w Polsce na około 400 przypadków rocznie, przy czym trudno jest ocenić, jaki odsetek tych pacjentów będzie spełniać kryteria kwalifikacji do terapii rekombinowanego ludzkiego GH (rhGH). (źródło: PTE 2018)

Ze względu na odmienne kryteria rozpoznania GHD u dzieci i ciężkiego GHD u osób dorosłych, część pacjentów z CO-GHD leczonych w dzieciństwie preparatami rhGH nie ma wskazań do kontynuacji leczenia jako osoby dorosłe. Z tego względu wymagana jest u nich ponowna ocena wydzielania GH po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania trwałego GHD według różnych opracowań są rozbieżne, w piśmiennictwie podawane są zarówno wartości wysokie sięgające ponad 70%, jak i znacznie niższe, w granicach 30%, a nawet poniżej 20%. Różnice te najprawdopodobniej wynikają zarówno z odmiennych kryteriów rozpoznania GHD w dzieciństwie i w wieku dorosłym, stosowanych przez różnych autorów, jak i z odmienności populacji objętych analizą. Biorąc pod uwagę liczbę dzieci leczonych obecnie z powodu somatotropinowej niedoczynności przysadki, można szacunkowo ocenić, że w skali kraju około 50 pacjentów rocznie będzie spełniało kryteria rozpoznania ciężkiego CO-GHD, a tym samym kryteria kwalifikacji do terapii rhGH w wieku dorosłym. (źródło: PTE 2018)

Etiologia i patogeneza

Zgodnie z danymi KIMS (Pfizer International Metabolic Database, dawniej Pharmacia) opublikowanymi w 2009 r. do najczęstszych przyczyn GHD u osób dorosłych zalicza się guzy przysadki (44%) oraz czaszko gardłaki (11%), rzadsze przyczyny to radioterapia guzów mózgu (7%), urazy mózgu i zespół Sheehana (po około 3%) oraz limfocytarne zapalenie przysadki (1%), natomiast u około 16% pacjentów ustalono rozpoznanie idiopatycznego GHD. W badaniu HypoCCS (The Hypopituitary Control and Complications Study, Eli Lilly) guzy przysadki stanowiły 38,6%, czaszko gardłaki 8,4%, a krwawienia do przysadki 2,8% przyczyn GHD u osób dorosłych, podczas gdy idiopatyczny GHD rozpoznano w 19,3% przypadków. W porównaniu z wcześniejszymi doniesieniami, wzrasta odsetek pacjentów po urazach oraz po naświetlaniach głowy z innych przyczyn niż guzy przysadki i okolicy nadśiódłowej, a także z rozpoznaniem idiopatycznego GHD. U pacjentów z gruczolakami przysadki w momencie ich rozpoznania stwierdza się GHD w około 50% przypadków, natomiast częstość tego zaburzenia wzrasta nawet do 80% po zabiegu neurochirurgicznym i do 100% w ciągu 5 lat po następczej radioterapii. Należy mieć na uwadze fakt, że niedoczynność przysadki, obejmująca również upośledzone wydzielanie GH, może także dotyczyć pacjentów uprzednio leczonych z powodu akromegalii. (źródło: PTE 2018)

Dotychczasowy model opieki zdrowotnej nad osobami dorosłymi z GHD w Polsce

Dotychczas osoby dorosłe z GHD bez względu na jej etiopatogenezę nie były w Polsce w sposób skoordynowany ewidencjonowane, diagnozowane i leczone, jakkolwiek niewielka część tych pacjentów otrzymywała preparaty rhGH poza finansowaniem ze środków publicznych (w badaniach klinicznych bądź w trybie pełnopłatnego zakupu leku). Co więcej, nie była prowadzona świadoma profilaktyka schorzeń będących możliwymi powikłaniami niedoboru hormonu wzrostu ani wdrażana odpowiednia pomoc psychologiczna dla tej grupy chorych. Niedobór GH u osób dorosłych był problemem niedostatecznie uświadamianym i niezbyt wnikliwie analizowanym w naszym społeczeństwie. Wynikało to z dotychczas powszechnego stereotypu myślenia, iż hormon wzrostu potrzebny jest w okresie wzrostu organizmu i przestaje mieć istotne znaczenie po jego zakończeniu. W ciągu ostatnich kilkunastu lat zagadnienie niedoboru GH u osób dorosłych znalazło się w centrum zainteresowań wielu wiodących ośrodków endokrynologicznych. Od ponad 30 lat w wielu krajach Europy i świata dorosłych pacjentów z GHD planowo leczy się preparatami rhGH, uzyskując poprawę stanu zdrowia i przeciwdziałając następstwom choroby. Przypadki leczenia rhGH dorosłych pacjentów z GHD w naszym kraju były dotychczas nieliczne, co wynika z braku odpowiednich standardów postępowania, jak również wysokiej ceny leku w przypadku zakupu indywidualnego. Brakuje jakichkolwiek opracowań dotyczących epidemiologii, etiologii oraz historii naturalnej GHD u osób dorosłych w Polsce. (źródło: PTE 2018)

Ogólnopolski Program Leczenia Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz Młodzieży po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie

Celem programu jest wdrożenie planowego, systematycznego, kontrolowanego leczenia GH osób dorosłych i młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie z ciężkim GHD. Zakłada się zarówno kontynuację leczenia młodzieży i osób dorosłych leczonych w dzieciństwie z powodu GHD, jak i rozpoczęcie terapii w przypadku rozpoznania GHD u osoby dorosłej, która uprzednio nie była leczona z tego powodu. (źródło: PTE 2018)

Leczenie niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych

Wskazaniem do leczenia substytucyjnego u osób dorosłych jest stwierdzenie ciężkiego GHD. Celem leczenia jest spowodowanie ustąpienia niekorzystnych objawów klinicznych oraz wyrównanie zaburzeń metabolicznych związanych z GHD oraz poprawa jakości życia chorych. W odróżnieniu od GHD, obniżanie się poziomu GH w wieku starszym, będące najprawdopodobniej wynikiem fizjologicznych zmian w wydzielaniu neurohormonów regulujących sekrecję GH, nie wymaga terapii. Tym niemniej, w przypadku pacjentów z ciężkim GHD zalecana jest kontynuacja terapii również w wieku podeszłym, ale z zastosowaniem niższych dawek rhGH. (źródło: PTE 2018).

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Sogroya jest wskazany w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD).

Główne kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego to:

- Potwierdzona diagnoza AGHD
- Mężczyzna lub kobieta w wieku co najmniej 23 lat i nie więcej niż 79 lat

Kryteria włączenia pacjentów dla wszystkich krajów z wyjątkiem Japonii (pacjenci muszą spełniać jedno z następujących kryteriów):

- Test tolerancji insuliny ITT (ang. insulin tolerance test) lub test glukagonu: szczytowy poziom hormonu wzrostu < 3 ng/ml (3 µg/l)
- Test uwalniający hormon wzrostu GHRH (ang. growth hormone releasing hormone) + arginina zgodnie z BMI (BMI ≥ 30 kg/m²: szczytowy poziom hormonu wzrostu < 4 ng/mL (4 µg/L)).
- Trzy lub więcej niedoborów hormonów przysadkowych (ang. pituitary hormone deficiencies) i IGF-I SDS < -2,0

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: Endocrine Society, Growth Hormone Research Society
- Wyszukiwarka Google

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2022-01-05. Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne</p> <p>PTE</p> <p>2018</p> <p>Polska</p> <p>https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/viewFile/58946/45431</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie</p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych</u></p> <p>Wskazaniem do leczenia substytucyjnego u osób dorosłych jest stwierdzenie ciężkiego GHD. Celem leczenia jest spowodowanie ustąpienia niekorzystnych objawów klinicznych oraz wyrównanie zaburzeń metabolicznych związanych z GHD oraz poprawa jakości życia chorych.</p> <p>W odróżnieniu od GHD, obniżanie się poziomu GH w wieku starszym, będące najprawdopodobniej wynikiem fizjologicznych zmian w wydzielaniu neurohormonów regulujących sekrecję GH, nie wymaga terapii. Tym niemniej, w przypadku pacjentów z ciężkim GHD zalecana jest kontynuacja terapii również w wieku podeszłym, ale z zastosowaniem niższych dawek rhGH.</p> <p>Dawkę GH należy dobierać indywidualnie, tak aby przy pełnej tolerancji leczenia, uzyskać jak najlepsze wyniki. Przy ustalaniu dawki początkowej należy mieć na uwadze, że wydzielanie GH jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn, przy czym u obu płci jest ono najwyższe u osób młodych i obniża się z wiekiem. Proponowane wyjściowe dawki rhGH to 0,2 mg/dziennie dla młodych mężczyzn i 0,3 mg/dziennie dla młodych kobiet, a 0,1 mg/dziennie dla osób starszych.</p> <p>Ustalanie dawki w przeliczeniu na metr kwadratowy powierzchni ciała czy też na kilogram masy ciała u dorosłych pacjentów okazało się mało precyzyjne, z uwagi na różną wrażliwość osobniczą na hormon, a także różną szybkość wchłaniania się leku z tkanki podskórnej i nie jest obecnie rekomendowane.</p> <p>Obecnie w Polsce są zarejestrowane następujące preparaty rhGH: Omnitrope (Sandoz), Genotropin (Pfizer), Norditropin (Novo Nordisk).</p> <p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i></p>

<p>American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology</p> <p>AACE/ACE</p> <p>2019</p> <p>USA</p> <p>https://doi.org/10.4158/GL-2019-0405</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych</p> <p><u>Zalecenia w terapii zastępczej rekombinowanego ludzkiego hormonu (rhGH) u dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu (GHD)</u></p> <p>Leczenie rhGH (somatropina sprzedawana pod różnymi nazwami handlowymi) jest zatwierdzona przez FDA dla dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.</p> <p>Przy podejmowaniu decyzji o dawkach początkowych rhGH należy wziąć pod uwagę indywidualne cechy pacjenta (np. sprawność fizyczną, choroby współistniejące i ogólne ryzyko zdrowotne). Poniżej sugerowane dawki początkowe: wiek <30 lat: 0,4-0,5 mg/dobę (może być wyższy w przypadku pacjentów przechodzących z leczenia pediatrycznego); wiek 30-60 lat: 0,2-0,3 mg/dzień; wiek >60 lat: 0,1-0,2 mg/dzień.</p> <p>U pacjentów w okresie przejściowym zaleca się wznowienie rhGH w dawce 50% dawki stosowanej w dzieciństwie. U pacjentek ze współistniejącą cukrzycą, otyłością, starszym wiekiem i przebytą cukrzycą ciążową zaleca się rozpoczęcie od niższych dawek rhGH (np. 0,1-0,2 mg/dobę).</p> <p>Długość terapii rhGH jest nieokreślona. W przypadku osiągnięcia korzyści leczenie można kontynuować bezterminowo. Jeśli jednak nie zostaną osiągnięte żadne widoczne lub obiektywne korzyści z leczenia po co najmniej 12-18 miesiącach, można rozważyć przerwanie terapii rhGH. Jeśli pacjenci zdecydują się przerwać terapię zastępczą rhGH, zaleca się wizytę kontrolną po 6 miesiącach, ponieważ niektórzy pacjenci mogą chcieć wznowić terapię, zauważając z perspektywy czasu, że poczuli się lepiej po leczeniu.</p> <p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i></p>
<p>Endocrine Society</p> <p>ES</p> <p>2011</p> <p>USA</p> <p>https://doi.org/10.1210/jc.2011-0179</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych</p> <p>Zaleca się podawanie rhGH. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, rozpoczynając od niższych dawek i stopniowo zwiększać/zmniejszać w zależności od odpowiedzi klinicznej, działań niepożądanych oraz poziomu IGF-1 (1/QQQQ).</p> <p>Leczenie rhGH u dorosłych z GHD przynosi znaczne korzyści kliniczne w składzie ciała i ogólnej zdolności do ćwiczeń (1/QQQE), a także poprawia jakość życia pacjentów (2/QQEE).</p> <p>Zaleca się, by dawki rhGH uwzględniały płeć, poziom estrogenu i wiek (1/QQQQ).</p> <p>Sugeruje się by podczas leczenia rhGH pacjenci byli poddawani ocenie co 1-2 miesiące oraz pół roku po zakończeniu leczenia. Oceniać należy odpowiedź kliniczną, działania niepożądane, poziom IGF-1 i pozostałe parametry związane z odpowiedzią na rhGH (2/QQEE).</p> <p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>1 – silna rekomendacja</p> <p>2 – słaba rekomendacja</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>QEEE – bardzo niska jakość dowodów</p> <p>QQEE – niska jakość dowodów</p> <p>QQQE – umiarkowana jakość dowodów</p> <p>QQQQ – wysoka jakość dowodów</p>

<p>Pituitary Society/European neuroendocrine association PS/ENA 2008 międzynarodowe https://link.springer.com/article/10.1007/BF03349263</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych</p> <p>Oznaczenie poziomu IGF-1 w surowicy powinno być badaniem wykonywanym przed wprowadzeniem terapii zastępczej rhGH. Nie ma dowodów, że takie badania IGF-1, IGFBP-3 mają wartość kliniczną.</p> <p>Terapia zastępcza rhGH jest terapią długoterminową, dlatego kluczowe jest zbieranie danych np. o jakości życia i wykorzystania opieki zdrowotnej.</p> <p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i></p>
<p>Growth Hormone Research Society GHRS 2007 międzynarodowe https://doi.org/10.1530/EJE-07-0631</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych</p> <p>Wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu GHD, którzy podlegają leczeniu znajdują się pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z objawami choroby podwzgórzowo-przysadkowej (z przyczyn: hormonalnych, strukturalnych, genetycznych); • poddani napromieniowaniu w obrębie czaszki lub leczeniu guza; • z urazowym uszkodzeniem mózgu lub krwotokiem podpajęczynówkowym. <p>Celem terapii zastępczej jest korygowanie nieprawidłowości: metabolicznych, funkcjonalnych i psychologicznych związanych z GHD. Wszyscy pacjenci z udokumentowaną ciężką GHD kwalifikują się do leczenia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu rhGH.</p> <p>Celem leczenia jest maksymalizacja korzyści i minimalizacja skutków ubocznych. Wydzielanie GH jest większe u osób młodszych niż u starszych oraz jest większe u kobiet niż u mężczyzn. W oparciu o tę wiedzę i doświadczenie kliniczne zaleca się, aby początkowa dawka GH u młodych mężczyzn i kobiet wynosiła 0,2 i 0,3 mg/dzień, a u osób starszych 0,1 mg/dzień. Nie zaleca się określania dawki na podstawie masy ciała ze względu na duże różnice międzyosobnicze. Zwiększanie dawki powinno być stopniowe, zindywidualizowane i kierowane odpowiedzią kliniczną i biochemiczną. Długo działające preparaty ludzkiego GH są obecnie oceniane pod kątem długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności.</p> <p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i></p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence NICE 2003 Anglia i Walia https://www.nice.org.uk/guidance/ta64/resources/human-growth-hormone-somatropin-in-adults-with-growth-hormone-deficiency-pdf-2294698052293</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu za pomocą ludzkiego hormonu wzrostu (somatropina)</p> <p>Somatotropina jest rekomendowana w leczeniu dorosłych pacjentów z GHD o ile spełniają oni następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mają ciężki niedobór GH, definiowany jako szczytowa odpowiedź GH poniżej 9 mU/l (3 ng/ml) podczas testu tolerancji insuliny lub krzyżowo potwierdzonego prądu GH w równoważnym teście, • mają obniżoną jakość życia (QoL), określoną jako co najmniej 11 pkt wg kwestionariusza QoL-AGHDA, • obecnie otrzymują leczenie z powodu innych niedoborów hormonu przysadki. <p>Komitet uznał, że poprawa jakości życia była ważnym, jeśli nie jedynym, wyznacznikiem klinicznej opłacalności leczenia GH u dorosłych pacjentów.</p> <p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i></p>

Podsumowanie

Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych: polskie PTE 2018 oraz zagraniczne: międzynarodowe PS/ENA 2008, GHRS 2007, amerykańskie AACE 2019, ES 2011, brytyjskie NICE 2003.

W odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych zalecane jest zastosowanie rekombinowanego hormonu wzrostu rhGH. W wytycznych wskazano na zastosowanie somatotropiny u dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu (PTE 2018, AACE/ACE 2019, NICE 2003). Zgodnie z wytycznymi polskimi PTE 2018 w Polsce są zarejestrowane następujące preparaty rhGH zawierające somatotropinę to: Omnitrope (Sandoz), Genotropin (Pfizer), Norditropin (Novo Nordisk).

W wytycznych nie uwzględniono zastosowania somapacitanu, który jest długodziałającym rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu. Jednakże należy mieć na uwadze, że wszystkie odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku Sogroya. W jednych wytycznych międzynarodowych GHRS 2007 wskazano informację o prowadzonej ocenie długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności długodziałających preparatów ludzkiego hormonu wzrostu.

Na podstawie wytycznych AACE/ACE 2019, ES 2011, GHRS 2007 dawkę hormonu wzrostu należy dobrać indywidualnie. Na podstawie wytycznych PTE 2018 ustalanie dawki w przeliczeniu na metr kwadratowy powierzchni czy też na kilogram masy ciała u dorosłych pacjentów okazało się mało precyzyjne, z uwagi na różną wrażliwość osobniczą na hormon, a także różną szybkość wchłaniania się leku z tkanki podskórnej i nie jest obecnie rekomendowane. Także w wytycznych GHRS 2007 nie zaleca się określania dawki hormonu wzrostu na podstawie masy ciała ze względu na duże różnice międzyosobnicze.

W wytycznych AACE/ACE 2019 podkreślono, że długość terapii rhGH jest nieokreślona. W przypadku osiągnięcia korzyści leczenie można kontynuować bezterminowo. Jeśli jednak nie zostaną osiągnięte żadne widoczne lub obiektywne korzyści z leczenia po co najmniej 12-18 miesiącach, można rozważyć przerwanie terapii rhGH.

Wskazanie z wytycznych klinicznych pokrywa się z populacją z badania rejestracyjnego. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt Sogroya jest wskazany w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu AGHD (ang. Adult Growth Hormone Deficiency).

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Stanowiska RP oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT
260/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 1/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Genotropin (somatropin)	w ramach programu lekowego: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genotropin 5,3 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 mg (16 j.m.), 5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml, kod EAN 05909990887095, • Genotropin 12 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 mg (36 j.m.), 5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml, kod EAN 05909990887170, <p>w programie lekowym: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem, że koszty związane z refundacją Genotropin nie będą wyższe od kosztów refundacji terapii najtańszym lekiem biologicznym zawierającym somatropinum jako substancję czynną.</p> <p>Rada Przejrzystości (...) uważa za właściwe obniżenie ceny leku za 1 mg do poziomu ceny najtańszego leku zawierającego somatropinę jako substancję czynną. Rada nie zgłasza uwag do proponowanego programu lekowego.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Produkt leczniczy Genotropin nie był przedmiotem oceny Agencji, jednak w 2019 roku oceniany był lek Omnitrope, dla którego Genotropin jest lekiem referencyjnym. Stanowisko RP (20/2019) i rekomendacja Prezesa Agencji (17/2019) były pozytywne.</p> <p>Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka oraz finasowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Wyniki badań sugerują pozytywny wpływ stosowania hormonu wzrostu na jakość życia, redukcję poziomu cholesterolu całkowitego i LDL, przy jednoczesnym wzroście frakcji HDL. Terapia hormonem wzrostu (GH) wśród pacjentów z jego niedoborem (GHD) ma znamienny wpływ na redukcję całkowitej masy tkanki tłuszczowej, wzrost beztłuszczowej masy ciała, w porównaniu z populacją pacjentów nieleczonych GH. Można też zaobserwować istotną poprawę w gęstości mineralnej kości po długotrwałej, co najmniej 12 miesięcznej, terapii za pomocą GH. Ryzyko wystąpienia złamań wśród pacjentów leczonych GH obniża się w trakcie terapii do poziomu podobnego do ryzyka złamań w populacji ogólnej. Terapia GH korzystnie wpływa na wydolność mięśniową organizmu pacjentów z GHD poprzez wzrost pułapu tlenowego oraz maksymalnej wydolności organizmu. Niepewne dane obserwacyjne sugerują korzystny wpływ substytucji na ryzyko zgonu.</p> <p>Główne ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z niepewności oszacowania populacji. Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z (...). Zdaniem Rady należy zatem obniżyć cenę leku za 1 mg do poziomu ceny najtańszego leku zawierającego somatropinę jako substancję czynną.</p> <p>Dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe potwierdzają, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne. Terapia rhGH w porównaniu do braku leczenia/placebo wykazywała istotne statystycznie różnice na korzyść rhGH w odniesieniu do jakości życia, wzrostu stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 względem wartości początkowych, zmiany składu ciała na podstawie zmiany zawartości tkanki tłuszczowej i pomiaru beztłuszczowej masy ciała oraz wzrostu gęstości mineralnej kości.</p> <p>Rada uważa, że somatropina powinna być kupowana w ramach istniejących przetargów na somatropinę dla dzieci. Rada uważa, że kwalifikację do programu lekowego powinien wykonywać zespół koordynujący, podobnie jak w programach dla dzieci. Należy zapewnić współpracę ośrodków leczących dzieci i młodzież oraz dorosłych. W przyszłości należy rozważyć opracowanie jednego</p>

			programu lekowego dla dzieci i młodzieży oraz dorosłych, obejmującego wszystkie analogi somatropiny.
Rekomendacja nr 1/2020 z dnia 17 stycznia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Genotropin (somatropina)	w ramach programu lekowego „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Genotropin 12 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 mg (36 j.m.), 5 jednorazowych, kod EAN 05909990887170; • Genotropin 5,3 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 mg (16 j.m.), 5 jednorazowych, kod EAN 05909990887095, we wskazaniu: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz uwzględniając rekomendację Prezesa AOTMiT nr 17/2019 w sprawie objęcia refundacją produkt leczniczy Omnitrope uważa, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Omnitrope, dla którego Genotropin jest lekiem referencyjnym, został oceniony przez AOTMiT w analogicznym wskazaniu i otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT, przy korzystniejszych warunkach finansowania niż zaproponowane dla aktualnie ocenianej technologii medycznej. W ramach leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, nie wskazano alternatywnego leczenia, obecnie dostępnego dla pacjentów, wobec wnioskowanej technologii lekowej. Badania pierwotne włączone do przeglądów systematycznych załączonych do analiz Genotropin oraz Omnitrope, różnią się między sobą, co jest spowodowane odmiennymi kryteriami kwalifikującymi badania do analizy klinicznej. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego Omnitrope we wnioskowanym wskazaniu oparto na trzech badaniach klinicznych z randomizacją (Sneppen 2002, Sathia-vageeswaran 2007, Bex 2002), w których oceniano efektywność kliniczną preparatu Genotropin. W ramach oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa Genotropin został włączony przegląd systematyczny - Hazem 2012, 1 badanie randomizowane z grupą kontrolną (Dubiel 2018) oraz 1 badanie ednoramiennie (Jorgensen 2011). Badania pierwotne w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym włączonym do niniejszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa, zostały włączone z datą odcięcia po 2011 roku. Powyższe podejście jest związane ze znaczącą liczbą odnalezionych badań i zostało uzasadnione datą przeprowadzonego wyszukiwania w ramach największego odnalezionego przeglądu systematycznego – Hazem 2012. Kryteria selekcji w obu przeglądach systematycznych zostały uznane za wystarczające do oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych produktów, a wnioski płynące z obu analiz są spójne w odniesieniu do skuteczności somatropiny we wskazaniu: leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Dodatkowo, w ramach oceny skuteczności praktycznej, włączono do analizy publikacje opierające się na rejestrze danych dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej: KIMS (Pfizer International Metabolic Database). Wyniki przeglądu Hazem 2012 wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia w grupie stosującej GH względem grupy stosującej PLC w 11 z 16 włączonych do przeglądu badań. Dodatkowo odnotowano istotny statystycznie spadek masy tkanki tłuszczowej, wzrost beztłuszczowej masy ciała oraz spadek całkowitej masy ciała u pacjentów stosujących GH. W badaniu Dubiel 2018 w okresie obserwacji 12 miesięcy wyniki badania wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść grupy stosującej somatropinę (rhGH, ludzki rekombinowany hormon wzrostu (ang. recombinant human growth hormone)) względem grupy pacjentów stosującej PLC w odniesieniu do kwestionariusza FIM (ang. Functional Independence Measure). Kwestionariusz umożliwia pomiar niezależności funkcjonalnej pacjenta. Wyniki badania nie wykazują jednak istotnej statystycznie poprawy jakości życia względem grupy stosującej PLC. W jednoramiennym badaniu Jorgensen 2011, po 42 miesiącach leczenia, wykazano różnice istotne statystycznie między innymi w zakresie poprawy jakości życia i surogatowych punktów końcowych (poziomu IGF-1 w surowicy, wzrostu	

			<p>beztłuszczowej masy ciała czy spadku masy tkanki tłuszczowej, względem wartości początkowych). Publikacje opierające się o rejestr KIMS wskazują na poprawę jakości życia i zmniejszenie 10-letniego ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego po zastosowaniu leku Genotropin. Wyniki dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii lekowej wskazują na skuteczność terapii względem stosowania placebo (PLC).</p> <p>W zakresie bezpieczeństwa w przeglądzie systematycznym Hazem 2012 wykazano zwiększenie ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego obrzęku, sztywności stawów i zespołu cieśni nadgarstka w grupie somatropiny względem grupy stosującej placebo. Jednocześnie nie odnotowano istotnego wpływu terapii GH na dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze, ryzyko zawału mięśnia sercowego oraz udaru, leczenie wymagające hiperglikemii i wystąpienie lub nawrót nowotworu.</p> <p>W badaniach pierwotnych włączonych do analizy wnioskodawcy nie raportowano zgonów. W badaniu Dubiel 2018 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie somatropiny były: planowana operacja, ból stawów i nagły atak. Rzadziej w grupie rhGH niż w grupie placebo występowały: bóle stawów, mięśni i głowy, problemy z moczem i suchość w ustach.</p> <p>Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest oparcie jej częściowo na opracowaniach wtórnych a częściowo na badaniach pierwotnych i arbitralny wybór daty odcięcia badań pierwotnych. Choć dane z opracowania wtórnego dotyczą znacznej liczby pacjentów, to wnioskowanie na jego podstawie ma ograniczony charakter, ze względu na różne kryteria włączania badań pierwotnych do opracowania wtórnego. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce braku leczenia z perspektywy NFZ (...).</p> <p>W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oszacowano liczebność nowo włączanych pacjentów, którzy mogliby zastosować włączoną do programu lekowego, w pierwszym roku refundacji w na (...) osób oraz drugim i trzecim roku na (...) pacjentów rocznie. Jeden z ekspertów klinicznych, wskazał jednak że liczba pacjentów, która aktualnie mogłaby kwalifikować się do programu, sięga 4000 osób.</p> <p>Uwzględniając powyższe dane, inkrementalny wpływ na budżet płatnika przy pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku, wynosi (...). Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji. Alternatywne oszacowania Agencji dla wariantu maksymalnego, przeprowadzone na podstawie liczebności określonej przez eksperta klinicznego, wskazują na możliwy (...).</p> <p>Program lekowy zaproponowany w ramach wniosku dotyczącego produktu leczniczego Omnitrope oraz aktualnie omawianego wniosku dotyczącego produktu leczniczego Genotropin, różni się w kontekście kryteriów włączenia pacjentów, dopuszczając do udziału w programie lekowym pacjentów ze stężeniem IGF-1 również z niższego przedziału referencyjnego dla IGF-1. Warto jednak wskazać, że eksperci kliniczni uznali tę zmianę za korzystną.</p>
19/2019	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Omnitrope (somatropinum)</p>	<p>w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN: 5909990050161, Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN: 5909990072897, w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający i, wobec istotnego zwiększenia populacji, wskazuje, że powinien być on pogłębiony. Ponadto, Rada uważa, że somatropina powinna być kupowana w ramach istniejących przetargów na somatropinę dla dzieci. Rada uważa, że kwalifikację do programu lekowego powinien wykonywać zespół koordynujący, podobnie jak w programach dla dzieci. Należy też zapewnić współpracę ośrodków leczących dzieci młodzież oraz dorosłych.</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>Wg ekspertów, obecnie w Polsce nie są stosowane żadne opcje terapeutyczne w analizowanym wskazaniu. Jednocześnie, głównym problemem jest brak jednoznacznie określonych standardów diagnostyki, kwalifikacji do terapii i monitorowania leczenia ciężkiego GHD. Wobec powyższego, celowe jest zapewnienie centralnego zakupu preparatów hormonu wzrostu oraz zorganizowanie trybu kwalifikacji dla osób dorosłych, podobnie jak ma to obecnie miejsce w przypadku</p>

		eczenia dzieci. Jako grupę pacjentów, która może odnieść największą korzyść z wprowadzenia refundacji ocenianej technologii, eksperci uznali młode osoby dorosłe i młodzież z niedoborem hormonu wzrostu rozpoznany w dzieciństwie, u których leczenie we wnioskowanym programie lekowym będzie podjęte w krótkim czasie po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.
<p>Rekomendacja nr 17/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Omnitrope (somatotropina)</p>	<p>we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Omnitrope (somatotropinum), roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990050161; Omnitrope (somatotropinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990072897, we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii w wnioskowanym wskazaniu oparto na trzech badaniach klinicznych z randomizacją (Sneppen 2002, Sathivageeswaran 2007, Bex 2002), w których oceniano efektywność kliniczną preparatu Genotropin (leku referencyjnego dla leku Omnitrope). Ponadto przedstawiono wyniki badania PATRO Adults study dotyczące analizy skuteczności praktycznej preparatu Omnitrope oraz publikacje prezentujące dane z rejestru KIMS w którym oceniano długoterminowe efekty leczenia preparatem Genotropin.</p> <p>Terapia rhGH w porównaniu do braku leczenia/placebo wykazywała różnice istotnie statystycznie na korzyść rhGH w odniesieniu do jakości życia, wzrostu stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 względem wartości początkowych, zmiany składu ciała na podstawie zmiany zawartości tkanki tłuszczowej pomiaru beztłuszczowej masy ciała oraz wzrostu gęstości mineralnej kości. W grupie pacjentów leczonych rhGH raportowano znamienne wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: wystąpienie zatrzymania płynów w organizmie, bólu stawów, obrzęku oraz parestezji, niż w grupie PLC.</p> <p>Należy mieć jednak na uwadze, że wnioskowanie na podstawie wyników analizy klinicznej jest ograniczone z uwagi na fakt, że m.in. ocenę skuteczności leczenia badano głównie przy wykorzystaniu zastępczych punktów końcowych.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce braku leczenia z perspektywy NFZ jest droższe i skuteczniejsze, ale oplatne kosztowo.</p> <p>Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku sięga kilku milionów. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji. Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku sięga kilku milionów. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji.</p>

Podsumowanie

Lek Sogroya (somapacitan) nie był dotychczas oceniany w AOTMiT. Oceny AOTMiT dotyczyły produktów leczniczych zawierających rekombinowany hormon wzrostu somatotropinę. W 2019 roku oceniono lek Omnitrope (somatotropinum) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0).” W 2020 roku oceniono lek Genotropin (somatotropinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR w Unii Europejskiej zarejestrowano kilka produktów leczniczych zawierających hormon wzrostu, takich jak Norditropin Flexpro (DK/H/0001/015), Norditropin SimpleXx (DK/H/0001/005), Nutropin Aq (EU/1/00/ 164), Omnitrope (EU/1/06/332) i Genotropin (DK/H/0012/023). Wiele z tych produktów leczniczych zawiera substancję czynną hormonu wzrostu somatropinę.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych zalecany jest rekombinowany hormon wzrostu rhGH. W wytycznych wskazano na zastosowanie somatotropiny u dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu (PTE 2018, AACE/ACE 2019, NICE 2003). Zgodnie z wytycznymi PTE 2018 w Polsce są zarejestrowane następujące preparaty rhGH zawierające somatropinę: Omnitrope (Sandoz), Genotropin (Pfizer), Norditropin (Novo Nordisk).
- w badaniu REAL 1 (Johannsson 2020) uwzględniono komparator somatropinę i placebo.

Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. refundowane są produkty zawierające somatropinę (Omnitrope, Genotropin) w ramach programów lekowych:

- B.19. - Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10 E23);
- B.38. - Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (ICD-10 N18);
- B.41. - Leczenie zespołu Prader – Willi (ICD10 Q87.1);
- B.42. - Leczenie niskorosłych dzieci z zespołem Turnera (ZT) (ICD-10 Q 96);
- B.111. - Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)

Dodatkowo lek Omnitrope zawierający somatropinę jest refundowany również w ramach programu lekowego:

- B.64. - Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9).

Należy podkreślić, że program lekowy B.111. - "Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)" pojawił się w wykazie Obwieszczenia MZ z dnia 21.10.2020 r.

Ponadto należy podkreślić, że w ramach programu B.111. leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt Sogroya jest wskazany w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu AGHD (ang. Adult Growth Hormone Deficiency). W badaniu rejestracyjnym REAL 1 głównymi kryteriami włączenia pacjentów było rozpoznanie AGHD i wiek pacjentów co najmniej 23 lat i nie więcej niż 79 lat.

Wskazanie z wytycznych klinicznych polskich PTE 2018 dotyczy leczenia niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych, które pokrywa się z populacją z badania rejestracyjnego. Zgodnie z wytycznymi PTE 2018 w Polsce są zarejestrowane następujące preparaty rhGH zawierające somatropinę to: Omnitrope (Sandoz), Genotropin

(Pfizer), Norditropin (Novo Nordisk). W wytycznych nie uwzględniono zastosowania somapacitanu, który jest długodziałającym rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu. Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.

Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. obecnie refundowane są produkty zawierające somatropinę (Omnitrope, Genotropin) w ramach programów lekowych dotyczących m.in. leczenia hormonem wzrostu niskorosłych dzieci (program B.19, B.38., B.41., B.42., B.64.) a także w ramach programu B.111. "Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)."

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Sogroya (somapacitan) jest wskazany w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD). Dawka somapacitanu podawana jest raz w tygodniu i musi być ustalona indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności czy pacjent był wcześniej leczony, czy pacjent stosował wcześniej produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu podawany codziennie. W badaniu rejestracyjnym REAL 1 (Johannsson 2020) uwzględniono komparatory: somatropinę lub placebo.

W badaniu rejestracyjnym REAL 1 (Johannsson 2020) somapacitan porównano z komparatorami: somatropiną i placebo. Podkreślenia wymaga fakt, że somapacitan należy do analogów somatropiny i jest długodziałającą rekombinowaną pochodną ludzkiego hormonu wzrostu, podawaną podskórnie raz w tygodniu, podczas gdy somatropinę stosuje się podskórnie codziennie. Problem zdrowotny wskazuje, że niedobór hormonu wzrostu GH (ang. growth hormone) to rzadkie zaburzenie, które dotyka zarówno dzieci, jak i dorosłych. Charakteryzuje się niedoborem hormonu wzrostu z powodu niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu z przedniego płata przysadki lub jego zniszczenia. Badania kliniczne potwierdziły, że dorośli z długotrwałym niedoborem hormonu wzrostu odnoszą znaczne korzyści z zastosowania biosyntetycznego hormonu wzrostu.

Według EMA leczenie niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów AGHD często wymaga leczenia przez wiele lat lub przez całe życie. Chociaż opracowanie roztworów preparatów GH i wygodnych urządzeń typu *pen* uprościło proces podawania leków, codzienne wstrzyknięcia pozostają obciążeniem dla pacjentów i mogą wpływać na przestrzeganie zaleceń, a tym samym na skuteczność leczenia. Częsty ból spowodowany codziennym wstrzyknięciem GH mogą przyczyniać się do obciążenia związanego z codziennym leczeniem. Długo działający GH somapacitan podawany raz w tygodniu, rozwiązuje ważny problem związany z przestrzeganiem leczenia w chorobie przewlekłej, zmniejszając liczbę wymaganych zastrzyków (z 365 do 52 rocznie). Zmniejsza to stres związany z codziennymi wstrzyknięciami i prawdopodobnie poprawi przestrzeganie leczenia przez pacjentów.

Na podstawie dokumentu EPAR po rozpoznaniu niedoboru hormonu wzrostu AGHD należy wprowadzić terapię zastępczą przy zastosowaniu hormonu wzrostu i dostosować schemat do odpowiedzi klinicznej i poziomu IGF-I w surowicy. W Unii Europejskiej zarejestrowano kilka produktów leczniczych zawierających hormon wzrostu: Norditropin Flexpro (DK/H/0001/015), Norditropin SimpleXx (DK/H/0001/005), Nutropin Aq (EU/1/00/164), Omnitrope (EU/1/06/332) i Genotropin (DK/H/0012/023). Wiele z tych produktów leczniczych zawiera jako substancję czynną hormon wzrostu somatropinę. W przypadku wielu z tych produktów hormon wzrostu należy podawać codziennie. Hormon wzrostu należy dawkować zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjentów z AGHD.

Na podstawie wytycznych PTE 2018 dotychczas osoby dorosłe z GHD bez względu na jej etiopatogenezę nie były w Polsce w sposób skoordynowany ewidencjonowane, diagnozowane i leczone, jakkolwiek niewielka część tych pacjentów otrzymywała preparaty rhGH poza finansowaniem ze środków publicznych (w badaniach klinicznych bądź w trybie pełnopłatnego zakupu leku). Niedobór GH u osób dorosłych był problemem niedostatecznie uświadamianym i niezbyt wnikliwie analizowanym w naszym społeczeństwie. Wynikało to z dotychczas powszechnego stereotypu myślenia, iż hormon wzrostu potrzebny jest w okresie wzrostu organizmu i przestaje mieć istotne znaczenie po jego zakończeniu. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat zagadnienie niedoboru GH u osób dorosłych znalazło się w centrum zainteresowań wielu wiodących ośrodków endokrynologicznych. Od ponad 30 lat w wielu krajach Europy i świata dorosłych pacjentów z GHD planowo leczy się preparatami rhGH, uzyskując poprawę stanu zdrowia i przeciwdziałając następstwom choroby. Przypadki leczenia rhGH dorosłych pacjentów z GHD w naszym kraju były dotychczas nieliczne, co wynika z braku odpowiednich standardów postępowania, jak również wysokiej ceny leku w przypadku zakupu indywidualnego. Brakuje jakichkolwiek opracowań dotyczących epidemiologii, etiologii oraz historii naturalnej GHD u osób dorosłych w Polsce.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. obecnie refundowane są produkty zawierające somatropinę (Omnitrope, Genotropin) m.in. w ramach programu lekowego B.111. „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0).” Somatotropina podawana jest codziennie w postaci iniekcji podskórnych.

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years): DALY liczba bezwzględna ogółem: 77 088,2 (55 832,4 - 102 948,0); kobiety: 56 944,2 (40 665,8-76 693,7); mężczyźni: 20 144,0 (14 664,1 - 30 103,8). DALY/100 tys. wskaźnik surowy ogółem: 200,6 (145,3 - 267,9); kobiety: 287,2 (205,1 - 386,8); mężczyźni: 108,3 (78,8 - 161,8). Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (utraczone lata życia; ang. Years of Life Lost): YLL liczba bezwzględna ogółem: 14 765,6 (11 322,8 -

27 069,0); kobiety: 6 691,4 (5 121,0 - 11 925,2); mężczyźni: 8 074,2 (5 533,4 – 17 531,5). YLL/100 tys. wskaźnik surowy ogółem: 38,4 (29,5 - 70,4); kobiety: 33,8 (25,8 - 60,1); mężczyźni: 43,4 (29,7 - 94,2). Interpretując powyższe współczynniki należy mieć na uwadze, że dane są raportowane w bazie GBD łącznie za pomocą kodów ICD-10 dotyczących zaburzeń endokrynologicznych, metabolicznych, krwi i immunologicznych. Dane te zatem obejmują również inne wskazania niż wskazanie zarejestrowane dla leku Sogroya, które według kodu ICD-10 E23.0 dotyczy niedoczynności przysadki.

3.6 Horizon scanning

Tabela 6. Dane z bazy Biomedtracker (data dostępu 07.02.2022 r.)

Technologia	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/ Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Faza badania/ etap	Data zatwierdzenia	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) w określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania
Accretropin	Emergent BioSolutions, Inc.	Growth hormone receptor (GHR)	Zatwierdzony	01/2008	100% (Same As Avg.)	100%
AEZS-130 (Therapeutic)	Aeterna Zentaris Inc.	Ghrelin Receptor	Zawieszony	N/A	N/A	-
AIR hGH	Eli Lilly and Company	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
A butropin	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
A butropin	GlaxoSmithKline plc	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
ALRN-5281	Aileron Therapeutics, Inc	Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) Receptor	Zawieszony	N/A	N/A	-
ALTU-238	Ajinomoto BioPharma Services	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
ARX201	Ambrx Biopharma, Inc.	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
BEL-0216	Belrose Pharma Inc.	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
BioHydrix	LG Chem, Ltd.	Device Miscellaneous	Zatwierdzony w Europie	N/A	N/A	-
Biosimilar Somatropin (LG Life Sciences)	LG Chem, Ltd.	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
Biosimilar Somatropin (Pfenex)	Pfenex Inc.	Growth hormone receptor (GHR)	Przedkliniczne	N/A	N/A	-
CP024	Critical Pharmaceuticals	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
DA-3002	Dong-A Socio Holdings	Growth hormone receptor (GHR)	Development Outside U.S.	N/A	N/A	-
easypod	Merck KGaA	Device Miscellaneous	Zatwierdzony	11/2007	100% (Same As Avg.)	100%
Eftansomatropin	Genexine Inc.	Growth hormone receptor (GHR)	Faza II	N/A	19% (4% Above Avg.)	-
FlexPro Injection Pen	Novo Nordisk A/S	Device Miscellaneous	Zatwierdzony	10/2004	100% (Same As Avg.)	100%
GA-hGH	Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
Genotropin	Pfizer Inc.	Growth hormone receptor (GHR)	Zatwierdzony	08/1995	100% (Same As Avg.)	100%
Genotropin Injection Pen	Pfizer Inc.		Zatwierdzony	N/A	100% (Same As Avg.)	100%
Gensci 004	GeneScience Pharmaceuticals Co., Ltd.	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-

Technologia	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Faza badania/ etap	Data zatwierdzenia	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) w określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania
Growject	JCR Pharmaceuticals Co., Ltd.	Growth hormone receptor (GHR)	Approved in other than U.S./E.U.	N/A	N/A	-
GROWJECTOR L	JCR Pharmaceuticals Co., Ltd.	Device Miscellaneous	Development Outside U.S.	N/A	N/A	-
hGH XL	Avadel Pharmaceuticals plc	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
HM10560A	Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd.	Growth hormone receptor (GHR)	Development Outside U.S.	N/A	N/A	-
Humatrope	Eli Lilly and Company	Growth hormone receptor (GHR)	Zatwierdzony	03/1987	100% (Same As Avg.)	100%
HumatroPen	Eli Lilly and Company	Device Miscellaneous	Zatwierdzony	03/1987	100% (Same As Avg.)	100%
Jintropin AQ	GeneScience Pharmaceuticals Co., Ltd.	Growth hormone receptor (GHR)	Approved in other than U.S./E.U.	N/A	N/A	-
JR-142	JCR Pharmaceuticals Co., Ltd.	Growth hormone receptor (GHR)	Development Outside U.S.	N/A	N/A	-
Lagova	Opko Health	Growth hormone receptor (GHR)	Faza III	N/A	58% (1% Above Avg.)	97%
Lagova Injection Pen	Opko Health	Device Miscellaneous	Development	N/A	N/A	-
LUM-201	Lumos Pharma, Inc.	Ghrelin Receptor	Faza IIb	N/A	15% (Same As Avg.)	3%
Macrilen	Novo Nordisk A/S	Ghrelin Receptor	Zatwierdzony	12/2017	100% (Same As Avg.)	100%
NN8630	Novo Nordisk A/S	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
NordiFlex Injection Pen	Novo Nordisk A/S	Device Miscellaneous	Zatwierdzony	10/2004	100% (Same As Avg.)	100%
NordiLet Injection Pen	Novo Nordisk A/S	Device Miscellaneous	Zatwierdzony	11/2004	100% (Same As Avg.)	100%
NordiPen	Novo Nordisk A/S	Device Miscellaneous	Zatwierdzony	06/2000	100% (Same As Avg.)	100%
Norditropin	Novo Nordisk A/S	Growth hormone receptor (GHR)	Zatwierdzony	05/1995	100% (Same As Avg.)	100%
Nutropin	Roche Holding AG	Growth hormone receptor (GHR)	Zatwierdzony	11/1993	100% (Same As Avg.)	100%
Nutropin AQ	Roche Holding AG	Growth hormone receptor (GHR)	Zatwierdzony	12/1995	100% (Same As Avg.)	100%
Nutropin Depot	Roche Holding AG	Growth hormone receptor (GHR)	Wycofany z rynku	12/1999	100% (Same As Avg.)	-
Nutropin/Increlex - AGHD	Ipsen SA	Growth hormone receptor (GHR) IGF-1R (Insulin-like Growth Factor-1 Receptor) Insulin Receptor	Zawieszony	N/A	N/A	-
Omnitrope	Novartis AG	Growth hormone receptor (GHR)	Zatwierdzony	05/2006	100% (Same As Avg.)	100%
one.click Auto-Injector Pen	Merck KGaA	Device Miscellaneous	Zatwierdzony	04/2009	100% (Same As Avg.)	100%
Oral rGH	Emisphere Technologies, Inc.	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
Oral Somatropin (Entera Bio)	Entera Bio Ltd.	Growth hormone receptor (GHR)	Przedkliniczne	N/A	N/A	-
Protropin	Roche Holding AG	Growth hormone receptor (GHR)	Wycofany z rynku	10/1985	100% (Same As Avg.)	-
Saizen	Merck KGaA	Growth hormone receptor (GHR)	Zatwierdzony	10/1996	100% (Same As Avg.)	100%
Saizen click.easy Needle Free Reconstitution Device	Merck KGaA	Device Miscellaneous	Zatwierdzony	07/2004	100% (Same As Avg.)	100%

Technologia	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Faza badania/ etap	Data zatwierdzenia	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) w określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania
Saizen one.click Autoinjector Pen	Merck KGaA	Device Miscellaneous	Zatwierdzony	07/2004	100% (Same As Avg.)	100%
Skytrofa	Ascendis Pharma A/S	Growth hormone receptor (GHR)	Zatwierdzony	08/2021	100% (Same As Avg.)	100%
Sogroya	Novo Nordisk A/S	Growth hormone receptor (GHR)	Zatwierdzony	08/2020	100% (Same As Avg.)	100%
Somavaratan	Aravive, Inc.	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
TH1173	Theratechnologies Inc.	Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) Receptor	Zawieszony	N/A	N/A	-
Transdermal hGH	Syneron Medical Ltd.	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
TSX-002	TesoRx Pharma, LLC.	Androgen receptors	Zawieszony	N/A	N/A	-
Valtropin	LG Chem, Ltd.	Growth hormone receptor (GHR)	Zatwierdzony	04/2007	100% (Same As Avg.)	100%
ViaDor Drug Delivery System	Syneron Medical Ltd.	Device Miscellaneous	Zawieszony	N/A	N/A	-
Vitatrobin	HanAll Biopharma Co., Ltd.	Growth hormone receptor (GHR)	Zawieszony	N/A	N/A	-
Zomacton	Ferring Pharmaceuticals	Growth hormone receptor (GHR)	Zatwierdzony	05/1995	100% (Same As Avg.)	100%
ZOMA-Jet Needle Free Injection Device	Ferring Pharmaceuticals	Device Miscellaneous	Zatwierdzony	06/2009	100% (Same As Avg.)	100%

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Populację docelową zdefiniowano w oparciu o ChPL wnioskowanej technologii. Na podstawie ChPL produkt leczniczy Sogroya jest wskazany w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD).

Na podstawie polskich wytycznych PTE 2018 wskazano, że brakuje dokładnych badań epidemiologicznych dotyczących występowania GHD u ludzi dorosłych w Polsce. Zgodnie z wytycznymi polskimi PTE 2018 biorąc pod uwagę liczbę osób dorosłych 31 500 000 (dane Głównego Urzędu Statystycznego za 2016 r.), można oszacować zachorowalność na AO-GHD w Polsce na około 400 przypadków rocznie, przy czym trudno jest ocenić, jaki odsetek tych pacjentów będzie spełniać kryteria kwalifikacji do terapii rekombinowanego ludzkiego GH (rhGH). Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego w I połowie 2021 r. sytuacja demograficzna Polski kształtowała się pod wpływem pandemii COVID-19. Na podstawie danych GUS w dniu 30.06.2021 r. ludność Polski liczyła 31 214 992 osób dorosłych. Na podstawie EPAR Sogroya 2021 szacuje się, że co roku w Stanach Zjednoczonych diagnozuje się AGHD u 6000 osób dorosłych. AGHD dotyka 1 na 100 000 osób rocznie, podczas gdy jej częstość występowania wynosi około 2 przypadki na 100 000 populacji, biorąc pod uwagę pacjentów z niedoborem GH (GHD), który wystąpił w wieku dziecięcym. Około 15%-20% przypadków reprezentuje przejście z dziecięcego GHD w dorosły GHD.

Na podstawie wytycznych polskich PTE 2018 i EPAR Sogroya można zatem oszacować zachorowalność na AO-GHD w Polsce na około 396 przypadków rocznie, przyjmując granice arbitralnie jako +/- 20%. Założono, że 100% pacjentów mogłoby być objętych leczeniem w pierwszym i drugim roku. Przyjęto, zatem że wszyscy pacjenci będą stosować lek Sogroya. Należy jednak zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej

Zgodnie z danymi na podstawie bazy sprawozdawczej SWIAD (pochodzące z bazy NFZ przekazanej Agencji) liczba pacjentów dorosłych leczonych lekami w programach lekowych zgodnie z kodami ICD-10 E.23 i E23.0 w latach 2018-06.2021 wyniosła 149. W programie lekowym „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki” liczba pacjentów dorosłych wyniosła 146. W ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów” w 2021 r. (dane do czerwca 2021) leczonych było 3 pacjentów dorosłych. Należy podkreślić, że na podstawie wytycznych PTE 2018 dotychczas osoby dorosłe z GHD nie były w Polsce w sposób skoordynowany ewidencjonowane, diagnozowane i leczone, a część tych pacjentów otrzymywała preparaty rhGH poza finansowaniem ze środków publicznych (w badaniach klinicznych bądź w trybie pełno-płatnego zakupu leku).

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 396

Liczba osób leczonych rocznie: 149

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 396 (317 - 476)

Szacowana populacja w pierwszym roku: 396 (317 - 476)

Szacowana populacja w drugim roku: 396 (317 - 476)

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Dane z wytycznych polskich PTE 2018 pozwoliły na oszacowanie wielkości populacji z niedoborem czynnika wzrostu AO-GHD (nabyty w wieku dorosłym), która wyniosła 396 osób (min 317, max 476). Dla oszacowań przyjęto granice dolną i górną, na podstawie założeń arbitralnych jako +/- 20%. Założono, że 100% pacjentów mogłoby być objętych leczeniem w pierwszym i drugim roku. Przyjęto, zatem że wszyscy pacjenci będą stosować lek Sogroya. Wielkość populacji, która będzie leczona wnioskowaną technologią, przy uwzględnieniu odpowiednich odsetków, w pierwszym roku wyniesie 396 osób (min 317, max 476), natomiast w drugim roku 396 osób (min 317, max 476).

Zgodnie z danymi na podstawie bazy sprawozdawczej SWIAD (pochodzące z bazy NFZ przekazanej Agencji) w latach 2018-06.2021 liczba pacjentów dorosłych leczonych lekami w programach lekowych zgodnie kodami ICD-10 E.23 i E23.0 w latach 2018-06.2021 wyniosła 149.

Należy mieć na uwadze, że oszacowania te są obarczone niepewnościami, zatem wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących somapacitan we wskazaniu: w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2022-01-14 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Produkt leczniczy Sogroya jest wskazany w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD).	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	somapacitan	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją. Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Typ: Badanie randomizowane</p> <p>Akronim: Badanie główne REAL 1 (Johannsson 2020) NCT02229851 2020</p> <p>Źródło finansowania: Novo Nordisk</p>	<p>liczba ośrodków (wielo/jednoośrodkowe): 92 ośrodki (16 krajów)</p> <p>liczba ramion: 3</p> <p>randomizacja w fazie głównej badania (w stosunku 2:1:2) somapacitan lub placebo lub somatropina.</p> <p>zaślepienie: badanie podwójnie zaślepienie w grupie somapacitanu i grupa placebo. Badanie otwarte w grupie stosującej somatropinę typ hipotezy</p> <p>okres obserwacji: główna faza badania 34 tygodnie</p> <p>inne informacje: indywidualne dostosowywanie dawki na podstawie IGF-I SDS w 2., 4., 6. i 8. tygodniu, a następnie 26 tygodni leczenia stałą dawką (łącznie: 34 tygodnie).</p>	<p>Główne kryteria włączenia</p> <p>-Potwierdzona diagnoza AGHD</p> <p>-Mężczyzna lub kobieta w wieku co najmniej 23 lat i nie więcej niż 79 lat</p> <p>Kryteria włączenia pacjentów dla wszystkich krajów z wyjątkiem Japonii:</p> <p>Pacjenci muszą spełniać jedno z następujących kryteriów:</p> <p>-Test tolerancji insuliny ITT (ang. insulin tolerance test) lub test glukagonu: szczytowy poziom hormonu wzrostu < 3 ng/mL (3 µg/L)</p> <p>-Test uwalniający hormon wzrostu GHRH (ang. growth hormone releasing hormone) + arginina zgodnie z BMI (BMI < 25 kg/m²: szczytowy poziom hormonu wzrostu < 11 µg/L); BMI 25–30 kg/m²: aszczytowy poziom hormonu wzrostu < 8 ng/mL (8 µg/L); BMI > 30 kg/m²: szczytowy poziom hormonu wzrostu < 4 ng/mL (4 µg/L)).</p> <p>-Trzy lub więcej niedoborów hormonów przysadkowych (ang. pituitary hormone deficiencies) i IGF-I SDS < -2,0</p> <p>Tylko dla Japonii:</p> <p>-Początek choroby w wieku dorosłym: jeśli jest spowodowany chorobą organiczną z niedoborem wielu hormonów przysadki, pacjenci muszą spełniać co najmniej jedno z poniższych kryteriów. W przypadku izolowanego niedoboru hormonu wzrostu pacjenci muszą spełniać</p>	<p>Interwencja:</p> <p><u>Somapacitan:</u> podskórnie 1 dawka raz w tygodniu. Indywidualne dostosowywanie dawki było dozwolone w ciągu pierwszych 8 tygodni (2., 4., 6. i 8. tygodniu) na podstawie wartości IGF-I SDS, a następnie przez 26 tygodni pacjentów leczono stałą dawką (łącznie: 34 tygodnie). W przypadku somapacitanu minimalną i maksymalną tygodniową dawkę ustalono odpowiednio na 0,1 mg i 8 mg.</p> <p>Komparator:</p> <p><u>Placebo:</u> podskórnie 1 dawka raz w tygodniu. Indywidualne dostosowywanie dawki na podstawie IGF-I SDS w 2., 4., 6. i 8. tygodniu, a następnie 26 tygodni leczenia stałą dawką (łącznie: 34 tygodnie).</p> <p><u>Somatropina</u> (produkt Norditropin FlexPro): podskórnie 1 dawka raz w tygodniu. Indywidualne dostosowywanie dawki na podstawie IGF-I SDS w 2., 4., 6. i 8. tygodniu, a następnie 26 tygodni leczenia stałą dawką (łącznie: 34 tygodnie). W przypadku somatropiny dobowe minimalne i maksymalne dawki dobowe ustalono na 0,05 mg i 1,1 mg.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <p>Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego (ang. truncal fat %)</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <p>-Trzewna tkanka tłuszczowa (ang. visceral adipose tissue)</p> <p>-Masa tkanki tłuszczowej trzewnej (ang. truncal fat mass)</p> <p>-Masa androidalna tkanki tłuszczowej (ang. android fat mass)</p> <p>-Masa gynoidalna tkanki tłuszczowej (ang. gynoid fat mass)</p> <p>-Całkowita masa tłuszczu (ang. total fat mass)</p> <p>-Beztłuszczowa masa ciała (ang. truncal lean body mass)</p> <p>-Przyrost masy mięśni szkieletowych (ang. appendicular skeletal muscle mass)</p> <p>-Całkowita beztłuszczowa masa ciała (ang. total lean body mass)</p> <p>-Wartość wskaźnika odchYLENIA standardowego insulino podobnego czynnika wzrostu (IGF-1 SDS) – tylko w badaniu głównym</p> <p>-Kwestionariusze PRO: SF-36 (ang. Short Form 36); TSQM-9 kwestionariusz leczenia, wygody i globalna ocena satysfakcji, (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication); TRIM-AGHD kwestionariusz wpływu związanego z leczeniem (ang. Treatment Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficient)</p>

		<p>co najmniej 2 z poniższych kryteriów</p> <p>-Początek w dzieciństwie: pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu w dzieciństwie w wywiadzie muszą spełniać co najmniej 2 z poniższych kryteriów. Jeśli jest spowodowany chorobą organiczną z niedoborem wielu hormonów przysadki, pacjenci muszą spełniać co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <p>Test tolerancji insuliny ITT: szczytowy poziom hormonu wzrostu $\leq 1,8$ ng/ml;</p> <p>Test glukagonu: szczytowy poziom hormonu wzrostu $\leq 1,8$ ng/ml;</p> <p>Test tolerancji peptydu uwalniającego hormon wzrostu GHRP-2 (ang. growth hormone releasing peptide-2): szczytowy poziom hormonu wzrostu ≤ 9 ng/ml:</p> <p>- Osoby nieleczone wcześniej hormonem wzrostu przez co najmniej 180 dni przed randomizacją</p> <p>-Hormonalne terapie zastępcze w przypadku innych niedoborów hormonów, przez co najmniej 90 dni przed randomizacją</p> <p>-IGF-I SDS $< -0,5$ w badaniu przesiewowym w stosunku do średniej wieku i prawidłowych zakresów płci</p> <p>-Pacjenci bez cukrzycy.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Główne kryteria wykluczenia:</p> <p>Czynna choroba nowotworowa lub nowotwór złośliwy</p> <p>Liczba pacjentów ogółem:</p> <p>301</p> <p>w grupie interwencji:</p> <p>somapacitan: 121</p> <p>w grupie komparatora:</p> <p>placebo: 61</p> <p>somatropina: 119</p>		
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p>Typ: Badanie randomizowane</p> <p>Akronim: Badanie rozszerzające REAL 1 (Johannsson 2020) NCT02229851 2020</p> <p>Źródło finansowania: Novo Nordisk</p>	<p>liczba ośrodków (wielo/jednoośrodkowe): 92 ośrodki (16 krajów)</p> <p>liczba ramion: 4</p> <p>randomizacja: W badaniu rozszerzającym u pacjentów otrzymujących placebo zastosowano somapacitan, a pacjenci otrzymujący somatropinę zostali ponownie zrandomizowani (w stosunku 1:1) do grupy lezonej somapacitanem albo somatropiną.</p> <p>zaślepienie: badanie rozszerzające było otwarte, ale zaślepienie w grupie somapacitanu i placebo zostało utrzymane się przez całe badanie. typ hipotezy</p> <p>okres obserwacji: łącznie 87 tygodnie (34 tygodnie (główna faza badania), następnie 53 tygodnie (badanie rozszerzające)</p> <p>inne informacje: wszyscy pacjenci, którzy ukończyli 35-tygodniowy okres badania głównego, kontynuowali leczenie w 53-tygodniowym okresie przedłużenia. Pacjenci leczeni somapacitanem kontynuowali leczenie raz w tygodniu somapacitanem. Pacjenci leczeni somatropiną byli ponownie randomizowani w stosunku 1:1 do grupy somapacitanu lub somatropiny. Pacjenci otrzymujący placebo przeszli na leczenie somapacitanem.</p>	<p>Kryteria włączenia (jak wyżej)</p> <p>Liczba pacjentów ogółem: 272</p> <p>w grupie interwencji: somapacitan/somapacitan: 114 placebo/ somapacitan: 61 somatropina/somapacitan: 51</p> <p>w grupie komparatora: somatropina/somatropina 52</p>	<p>Interwencja: somapacitan</p> <p><u>Somapacitan:</u> podskórnie 1 dawka raz w tygodniu. Dostosowywanie dawki powtórzono dla wszystkich pacjentów w ciągu pierwszych 8 tygodni okresu przedłużenia, tak jak opisano dla głównego okresu badania. W okresie przedłużenia ostatnia dawka była podawana przez pacjenta w 86 tygodniu.</p> <p>Komparator: somatropina, placebo</p> <p>Placebo: podskórnie 1 dawka raz w tygodniu.</p> <p>Somatropina (produkt Norditropin FlexPro): podskórnie 1 dawka raz w tygodniu.</p> <p>Dostosowywanie dawki powtórzono dla wszystkich pacjentów w ciągu pierwszych 8 tygodni okresu przedłużenia, tak jak opisano dla głównego okresu badania.</p>	<p>Pierwszorzędowy: Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego (ang. truncal fat percentage)</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trzewna tkanka tłuszczowa (ang. visceral adipose tissue) -Masa tkanki tłuszczowej trzewnej (ang. truncal fat mass) -Masa androidalna tkanki tłuszczowej (ang. android fat mass) -Masa gynoidalna tkanki tłuszczowej (ang. gynoid fat mass) -Całkowita masa tłuszczu (ang. total fat mass) -Beztłuszczowa masa ciała (ang. truncal lean body mass) -Przyrost masy mięśni szkieletowych (ang. appendicular skeletal muscle mass) -Całkowita beztłuszczowa masa ciała (ang. total lean body mass) -Kwestionariusze PRO: SF-36 (ang. Short Form 36); TSQM-9 kwestionariusz leczenia, wygody i globalna ocena satysfakcji, (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication); TRIM-AGHD kwestionariusz wpływu związanego z leczeniem (ang. Treatment Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficiency)
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

W celu odnalezienia dodatkowych informacji o badaniach klinicznych dotyczących somapacitanu w ocenianej populacji przeszukano bazę badań klinicznych zarejestrowanych w clinicaltrials.org.

Odnaleziono 2 badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania somapacitanu w porównaniu somatropiną u osób dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu.

- „A Trial to Compare the Safety of Once Weekly Dosing of Somapacitan With Daily Norditropin FlexPro for 26 Weeks in Previously Human Growth Hormone Treated Adults With Growth Hormone Deficiency (REAL 2)” NCT02382939 - Badanie porównujące bezpieczeństwo somapacitanu z produktem Norditropin FlexPro, u osób dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu leczonych wcześniej ludzkim hormonem wzrostu (REAL 2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02382939?term=somapacitan&age=1&draw=2&rank=6>
- „A Trial Investigating the Safety, Tolerability, Availability and Distribution in the Body of Once-weekly Long-acting Growth Hormone (Somapacitan) Compared to Once Daily Norditropin NordiFlex in Adults With Growth Hormone Deficiency” NCT01706783 - Badanie bezpieczeństwa, tolerancji, dostępności i dystrybucji długo-działającego hormonu wzrostu (somapacitan) w porównaniu do produktu Norditropin NordiFlex u dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01706783?term=somapacitan&age=1&draw=2&rank=8>

Dodatkowo odszukano także 2 badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, bezpieczeństwa somapacitanu u osób z łagodnym i umiarkowanym stopniem niewydolności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby, a także u osób z różnymi stopniami upośledzenia czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek.

- „Investigation of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Multiple Doses of Somapacitan in Subjects With Mild and Moderate Degrees of Hepatic Impairment Compared to Subjects With Normal Hepatic Function” NCT03212131 - Badanie farmakokinetyki, farmakodynamiki, bezpieczeństwa i tolerancji somapacitanu u osób z łagodnym i umiarkowanym stopniem niewydolności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03212131?term=somapacitan&age=1&draw=2&rank=4>
- „Investigation of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Multiple Doses of Somapacitan in Subjects With Various Degrees of Impaired Renal Function Compared to Subjects With Normal Renal Function” NCT03186495 - Badanie farmakokinetyki, farmakodynamiki, bezpieczeństwa i tolerancji somapacitanu u osób z różnymi stopniami upośledzenia czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03186495?term=somapacitan&age=1&draw=2&rank=5>

Dodatkowo odnaleziono 3 badania dotyczące dawkowania, wchłaniania, metabolizmu i wydzielania somapacitanu.

- „A Trial Investigating the Absorption, Metabolism and Excretion of Somapacitan After Single Dosing in Healthy Male Subjects” NCT02962440 - Badanie dotyczące wchłaniania, metabolizmu i wydzielania somapacitanu po podaniu pojedynczej dawki u zdrowych mężczyzn <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02962440?term=somapacitan&age=1&draw=2&rank=1>
- „A Study to Compare the Uptake Into the Blood of Two Strengths of Somapacitan After Injection Under the Skin in Healthy Subjects” NCT03905850 - Badanie porównujące wydzielanie do krwi somapacitanu we wstrzyknięciu podskórnym <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03905850?term=somapacitan&age=1&draw=2&rank=2>
- „First Human Dose Trial of NNC0195-0092 (Somapacitan) in Healthy Subjects” NCT01514500 - Badanie odnośnie dawkowania somapacitanu NNC0195-0092 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01514500?term=somapacitan&age=1&draw=2&rank=3>

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT. Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Badania główne REAL 1 (Johannsson 2020)

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	wysokie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	wysokie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	wysokie

- Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji oceniono jako niskie. Pacjenci zostali zrandomizowani (w stosunku 2:1:2) i poddani leczeniu raz w tygodniu somapacitanem lub placebo lub somatropiną stosowaną codziennie przez 34-tygodniowy okres leczenia (główna faza badania).
- Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) oceniono jako wysokie. W głównym okresie badania rejestracyjnego grupa stosująca raz w tygodniu somapacitan i grupa placebo była podwójnie zaślepiona, jednakże badanie było otwarte w grupie stosującej codziennie somatropinę. Pacjenci otrzymujący codziennie somatropinę nie byli zaślepieni i dlatego byli świadomi przez cały czas trwania badania, że otrzymywali skuteczny lek, co mogło mieć wpływ na wynik.
- Brakujące dane o wynikach oceniono jako niskie. Dane odnośnie wyników były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich randomizowanych uczestników. W badaniu rejestracyjnym podano liczbę pacjentów, którzy wycofali się oraz z jakiego powodu to nastąpiło. Zdaniem autorów badania rejestracyjnego wskaźnik rezygnacji (ang. drop-out rate) w badaniu był niski, a przestrzeganie zaleceń lekarskich było wysokie we wszystkich grupach terapeutycznych.
- Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego oceniono na wysokie. Badacze i ośrodki badawcze pozostawały zaślepione w głównej fazie badania. Badanie było otwarte w grupie stosującej codziennie somatropinę. Oceniający wynik punktu końcowego mogli być świadomi interwencji otrzymanej przez uczestników badania. Istnieje przypuszczenie, że na ocenę wyniku wpłynęła wiedza o otrzymanej interwencji.
- Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku oceniono na niskie. Dane zostały przeanalizowane zgodnie z wcześniej określonym planem. W protokole badania zdefiniowano dwa zestawy analiz, przed zaślepieniem/zwolnieniem z randomizacji leczenia. Analiza FAS (ang. Full analysis set) stosowana do oceny punktów końcowych skuteczności. Obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę randomizowanego leczenia. Jedynie w wyjątkowych przypadkach uczestnicy mogli zostać wykluczeni z FAS. Analizę bezpieczeństwa SAS (ang. safety analysis set) stosowano do oceny punktów końcowych bezpieczeństwa. Analiza obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia.

Podsumowanie oceny jakości badań:

Ocenę jakości badania rejestracyjnego przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie w dwóch z pięciu domen (ryzyko

błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) oraz ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego). W pozostałych domenach ryzyko błędu oceniono jako niskie. W ocenie ogólnego ryzyka błędu systematycznego w związku z powyższym można uznać, że jest ono wysokie.

5.4.2. Opis komparatora

W badaniu jako komparator zastosowano placebo i somatropinę.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Śmiertelność

W badaniu nie oceniano PFS i OS.

Jakość życia

W badaniu oceniano jakość życia za pomocą kwestionariuszy SF-36, TRIM-AGHD i TSQM-9.

Wyleczenie

W badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z wyleczeniem. Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zawartość tłuszczu trzewnego pod koniec okresu badania w porównaniu z wartością wyjściową.

Surogaty

Oceniane w badaniu punkty końcowe w większości stanowiły surogaty.

Punkty końcowe dotyczą dobrze znanych ocen ogólnej charakterystyki choroby i efektów leczenia u pacjentów z AGHD. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana procentowej zawartości tłuszczu trzewnego pod koniec okresu badania w porównaniu z wartością wyjściową. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały pomiary składu ciała (m.in. tłuszczu, beztłuszczowej masy ciała i zawartości mineralnej kości). Parametry składu ciała oparto na badaniu obrazowym metodą dwufotonowej absorpcjometrii rentgenowskiej (ang. dual-energy X-ray absorptiometry, DXA).

Zmiany od wartości początkowej do końca głównego okresu leczenia (tydzień 34) analizowano za pomocą modelu ANCOVA lub modelu mieszanego z powtarzanymi pomiarami MMRM (ang. models repeated measurements). Zmiany w punktach końcowych składu i masy ciała analizowano za pomocą modelu ANCOVA. Zmiany w IGF-I SDS i IGFBP-3 SDS w stosunku do wartości wyjściowych analizowano za pomocą metody MMRM. Zmiany w wynikach kwestionariusza oceny jakości życia TRIM-AGHD i SF-36 od wartości wyjściowych analizowano przy użyciu metody MMRM. Wyniki TSQM-9 zostały również przeanalizowane przy użyciu MMRM.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Z uwagi na rygorystyczne kryteria oceny i włączenia do badania, wielu pacjentów nie zakwalifikowało się do badania rejestracyjnego, co może wpływać na niepewność odnoszenia wyników z badania na populację generalną. W dokumencie EPAR, podano, że w głównym okresie leczenia przebadano 457 pacjentów z AGHD. Wykluczono 156 pacjentów, głównie z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacyjnych (150/156 pacjentów). Głównymi przyczynami niepowodzenia badań były poziomy IGF-I SDS $< -0,5$ (48,7%), brak możliwości potwierdzenia rozpoznania niedoboru hormonu wzrostu (18,6%), poziom testosteronu poza prawidłowym zakresem (18,6%) oraz poziom wolnego T4 poza zakresem (9,6%). Sześciu pacjentów z AGHD zostało wykluczonych z innych powodów.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Na podstawie raportu EPAR oraz publikacji zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- W głównym okresie badania rejestracyjnego grupa stosująca raz w tygodniu somapacitan i grupa placebo była podwójnie zaślepiona, jednakże badanie było otwarte w grupie stosującej codziennie somatropinę. Pacjenci otrzymujący codziennie somatropinę nie byli zaślepieni i dlatego byli świadomi przez cały czas trwania badania, że otrzymywali skuteczny lek, co mogło mieć wpływ na oszacowania punktów końcowych (badanie Johannsson 2020).
- W badaniu włączano pacjentów z AGHD w wieku od 23 do 79 lat, zatem nie oceniano efektów klinicznych u pacjentów w wieku poniżej 23 lat i powyżej 80 lat.

- Krótki okres obserwacji, bowiem w ramach fazy głównej badanie trwało 34 tygodnie. Spośród 301 pacjentów z głównej fazy leczenia 272 pacjentów kontynuowało leczenie w rozszerzonej fazie badania. Należy mieć na uwadze, że pacjenci z AGHD wymagają stosowania hormonu wzrostu przez całe życie.
- Do badania rejestracyjnego włączani byli pacjenci z 16 krajów, jednakże kryteria kwalifikacji były inne dla pacjentów z Japonii. Różnice obejmują fakt, że kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w Japonii, w przeciwieństwie do reszty świata, były zależne od rodzaju początku choroby AGHD (w dzieciństwie lub dorosłości) oraz obecności lub braku cukrzycy. Kryteria diagnostyczne testów tolerancji insuliny, testów glukagonu i niedoboru hormonu przysadki były różne dla japońskich pacjentów i reszty pacjentów z AGHD.
- Zgodnie z dokumentem EPAR Wnioskodawca przeanalizował pierwszorzędowy punkt końcowy oddzielnie dla Japonii i reszty krajów. Ponieważ procedura dotyczy wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE, wyniki uzyskane w populacji japońskiej nie zostały szczegółowo omówione w EPAR 2021 (EPAR Sogroya 2021).
- Na podstawie EPAR podkreślono, że Wnioskodawca wskazał, że schemat dawkowania somapacitanu w badaniu nie był odpowiedni.
- Na podstawie EPAR docelowy zakres IGF-I SDS wynoszący od -0,5 do +1,75 nie został osiągnięty u 22% badanych pacjentów w głównej fazie leczenia. Odsetek ten był wyższy w podgrupach pacjentów z AGHD, którzy są mniej wrażliwi na leczenie hormonem wzrostu, takich jak kobiety leczone doustnie estrogenami (42%) i pacjenci z AGHD o początku w dzieciństwie (34%). W związku z powyższym, można przypuszczać, że wy tłumaczyć fakt niższej skuteczności somapacitanu w porównaniu z somatropiną w odniesieniu do niektórych parametrów w badaniu.
- Zgodnie z dokumentem EPAR pacjenci, którzy są mniej wrażliwi na leczenie hormonem wzrostu, mogli być nierówno podzieleni między ramiona leczenia.
- W badaniu wykazano przewagę somapacitanu podawanego raz w tygodniu nad placebo u pacjentów z AGHD. Zdaniem autorów, badanie ma pewne ograniczenia, zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższości somapacitanu w porównaniu z placebo, a nie do wykrywania różnic między somapacitanem i somatropiną (badanie Johannsson 2020).

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Badania rozszerzone REAL 1 (Johannsson 2020)

5.4.7. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	wysokie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	wysokie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	wysokie

- Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji oceniono jako niskie. Pacjenci, którzy ukończyli fazę główną badania, wzięli również udział w otwartym badaniu rozszerzającym. U pacjentów otrzymujących placebo zastosowano somapacitan, a pacjenci otrzymujący somatropinę zostali ponownie zrandomizowani (w stosunku 1:1) do grupy leczonej somapacitanem albo somatropiną.
- Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) oceniono jako wysokie. Badanie rozszerzające było otwarte. W głównym okresie badania rejestracyjnego grupa stosująca raz w tygodniu somapacitan i grupa placebo była podwójnie zaślepiena, a badanie było otwarte w grupie stosującej codziennie somatropinę. W badaniu rozszerzającym u pacjentów otrzymujących w fazie głównej placebo zastosowano somapacitan (grupa placebo/somapacitan), a pacjenci otrzymujący somatropinę zostali ponownie zrandomizowani do grupy leczonej somapacitanem (grupa somatropina/somapacitan) albo somatropiną (grupa somatropina/somatropina). Zaślepienie w grupie somapacitanu i placebo zostało utrzymane się przez całe badanie.
- Brakujące dane o wynikach oceniono jako niskie. Dane dotyczące wyników były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich randomizowanych uczestników. W badaniu rejestracyjnym podano liczbę pacjentów, którzy wycofali się oraz z jakiego powodu to nastąpiło. Zdaniem autorów badania Johannsson 2020 wskaźnik rezygnacji (ang. drop-out rate) w badaniu był niski, a przestrzeganie zaleceń lekarskich było wysokie we wszystkich grupach terapeutycznych.
- Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego oceniono na wysokie. Badacze i ośrodki badawcze pozostały zaślepienie w głównej fazie badania, jednak badanie było otwarte w grupie stosującej codziennie somatropinę. W okresie przedłużonym badanie było otwarte. Oceniający wynik punktu końcowego mogli być świadomi interwencji otrzymanej przez uczestników badania.
- Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku oceniono na niskie. Dane zostały przeanalizowane zgodnie z wcześniej określonym planem. W protokole badania zdefiniowano dwa zestawy analiz, przed zaślepieniem/zwolnieniem z randomizacji leczenia. Analiza FAS (ang. Full analysis set) stosowana do oceny punktów końcowych skuteczności. Analiza obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę randomizowanego leczenia. Jedynie w wyjątkowych przypadkach uczestnicy mogli zostać wykluczeni z FAS. Analizę bezpieczeństwa SAS (ang. safety analysis set) stosowano do oceny punktów końcowych bezpieczeństwa. Analiza obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia.

Podsumowanie oceny jakości badań:

Ocenę jakości badania rejestracyjnego przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie w dwóch z pięciu domen (ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) oraz ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego). W pozostałych domenach ryzyko błędu oceniono jako niskie. W ocenie ogólnego ryzyka błędu systematycznego w związku z powyższym można uznać, że jest ono wysokie.

5.4.8. Opis komparatora

W badaniu jako komparator zastosowano placebo i somatropinę.

5.4.9. Opis punktów końcowych

Śmiertelność

W badaniu nie oceniano PFS i OS.

Jakość życia

W badaniu oceniano jakość życia za pomocą kwestionariuszy SF-36, TRIM-AGHD i TSQM-9.

Wyleczenie

W badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z wyleczeniem. Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zawartość tłuszczu trzewnego pod koniec okresu badania w porównaniu z wartością wyjściową.

Surogaty

Oceniane w badaniu punkty końcowe w większości stanowiły surogaty.

Punkty końcowe dotyczą dobrze znanych ocen ogólnej charakterystyki choroby i efektów leczenia u pacjentów z AGHD. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana procentowej zawartości tłuszczu trzewnego pod koniec okresu badania w porównaniu z wartością wyjściową. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały pomiary składu ciała (np. tłuszczu, beztłuszczowej masy ciała i zawartości mineralnej kości). Parametry składu ciała oparto na badaniu obrazowym metodą dwufotonowej absorpcjometrii rentgenowskiej (ang. dual-energy X-ray absorptiometry, DXA).

Zmiany od wartości początkowej do końca głównego okresu leczenia analizowano za pomocą modelu ANCOVA lub modelu mieszanego z powtarzanymi pomiarami MMRM (ang. models repeated measurements). Zmiany w punktach końcowych składu i masy ciała analizowano za pomocą modelu ANCOVA. Zmiany w IGF-I SDS i IGFBP-3 SDS w stosunku do wartości wyjściowych analizowano za pomocą metody MMRM. Zmiany w wynikach kwestionariusza oceny jakości życia TRIM-AGHD i SF-36 od wartości wyjściowych analizowano przy użyciu metody MMRM. Wyniki TSQM-9 zostały również przeanalizowane przy użyciu MMRM.

5.4.10. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy

5.4.11. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Na podstawie raportu EPAR oraz publikacji zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Badanie rozszerzające było otwarte, ale zaślepienie w grupie somapacitanu i placebo zostało utrzymane przez całe badanie (EPAR 2021).
- W badaniu wykazano przewagę somapacitanu podawanego raz w tygodniu nad placebo u pacjentów z AGHD. Zdaniem autorów, badanie ma pewne ograniczenia, zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższości somapacitanu w porównaniu z placebo, a nie do wykrywania różnic między somapacitanem i somatropiną (badanie Johannsson 2020).
- W badaniu włączano pacjentów z AGHD w wieku od 23 do 79 lat, zatem nie oceniano efektów klinicznych u pacjentów w wieku poniżej 23 lat oraz powyżej 80 lat.
- Krótki okres obserwacji, bowiem w ramach fazy głównej i rozszerzonej badanie trwało łącznie 87 tygodni. Należy mieć na uwadze, że pacjenci z AGHD wymagają stosowania hormonu wzrostu przez całe życie.
- Mała liczebność grup: somapacitan/somapacitan (n=120), somatropina/somatropina (n=52), placebo/somapacitan: (n=61), somatropina/somapacitan (n=51), wyniki należy interpretować z ostrożnością.
- Zgodnie z EAPR 2021 na podstawie ograniczonych dostępnych danych, krótkoterminowy profil bezpieczeństwa dla somapacitanu jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa dla somatropiny, jednakże istnieją ograniczone informacje na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania somapacitanu (EPAR Sogroya 2021).

5.4.12. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badania główne REAL 1 (Johannsson 2020)

Ocenę jakości badania rejestracyjnego przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie w dwóch z pięciu domen (ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) oraz ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego). W pozostałych domenach ryzyko błędu oceniono jako niskie. Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na wysokie. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) oceniono jako wysokie. W głównym okresie badania rejestracyjnego grupa stosująca raz w tygodniu somapacitan i grupa placebo była podwójnie zaślepiona, jednakże badanie było otwarte w grupie stosującej codziennie somatropinę. Pacjenci otrzymujący codziennie somatropinę nie byli zaślepieni i dlatego byli świadomi przez cały czas trwania badania, że otrzymywali skuteczny lek, co mogło mieć wpływ na wynik punktu końcowego. Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego oceniono na wysokie. Badacze i ośrodki badawcze pozostawały zaślepione w głównej fazie badania, badanie było jednak otwarte w grupie stosującej codziennie somatropinę. Oceniający wynik punktu końcowego mogli być świadomi interwencji otrzymanej przez uczestników badania.

Do innych zidentyfikowanych ograniczeń należą między innymi: włączani dorośli pacjenci z AGHD w wieku od 23 do 79 lat, krótki okres obserwacji, przypuszczalnie nierówny przydział pacjentów do grup mniej wrażliwych na leczenie hormonem wzrostu, odmienne kryteria włączenia i wykluczenia w Japonii, w związku z powyższym pierwszorzędowy punkt końcowy został dla tego kraju przeanalizowany odrębnie.

Typ hipotezy badania dla grupy somapacitan vs placebo był „superiority”, natomiast dla grupy somapacitan vs somatropina „exploratory”. W badaniu wykazano przewagę somapacitanu podawanego raz w tygodniu nad placebo u pacjentów z AGHD. Zdaniem autorów, badanie ma pewne ograniczenia, zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższości somapacitanu w porównaniu z placebo, a nie do wykrywania różnic między somapacitanem i somatropiną (badanie Johannsson 2020).

Uwzględniając powyższe ograniczenia wnioskowanie na podstawie zebranych danych i oszacowań może być obarczone niepewnością.

Badania rozszerzone REAL 1 (Johannsson 2020)

Ocenę jakości badania rejestracyjnego przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie w dwóch z pięciu domen (ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) oraz ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego). W pozostałych domenach ryzyko błędu oceniono jako niskie. Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na wysokie. Badanie rozszerzone było otwarte. Należy mieć na uwadze, że w głównym okresie badania rejestracyjnego grupa stosująca raz w tygodniu somapacitan i grupa placebo była podwójnie zaślepiona, a badanie było otwarte w grupie stosującej codziennie somatropinę. W badaniu rozszerzającym u pacjentów otrzymujących w fazie głównej placebo zastosowano somapacitan (grupa placebo/somapacitan), a pacjenci otrzymujący somatropinę zostali ponownie zrandomizowani do grupy leczonej somapacitanem (grupa somatropina/somapacitan) albo somatropiną (grupa somatropina/ somatropina). Zaślepienie w grupie somapacitanu i placebo zostało utrzymane przez całe badanie. Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego oceniono na wysokie. Badacze i ośrodki badawcze pozostawały zaślepione w głównej fazie badania. Badanie było otwarte w grupie stosującej codziennie somatropinę. W okresie przedłużonym badanie było otwarte. Oceniający wynik punktu końcowego mogli być świadomi interwencji otrzymanej przez uczestników badania. Prawdopodobne jest, że na ocenę wyniku wpłynęła wiedza o otrzymanej interwencji.

Do innych zidentyfikowanych ograniczeń należą między innymi: populacja włączona do badania była w wieku od 23 do 79 lat, zatem nie oceniano efektów klinicznych u pacjentów w wieku poniżej 23 lat i powyżej 80 lat, krótki okres leczenia, mała liczebność populacji, brak długoterminowych wyników bezpieczeństwa. Uwzględniając powyższe ograniczenia wnioskowanie na podstawie zebranych danych i oszacowań może być obarczone niepewnością.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Badanie 1	Badania główne REAL 1 (Johannsson 2020) NCT02229851, 2020
Punkt końcowy 1	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	-1,53
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-2,68
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-0,38
Wartość p	0,009
Parametr interwencja	-1,17
Parametr komparator	0,49
Komentarz	Na podstawie EPAR 2021 w zakresie procentowej zawartości tłuszczu trzewnego (pierwszorzędowy punkt końcowy), po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, odnotowano zmniejszenie w grupie somapacitanu (-1,17%), wzrost w grupie placebo (+0,49%), a różnica była istotnie statystyczna pomiędzy grupą somapacitanu a placebo (-1,53%), 95% CI: -2,68; -0,38), p=0,009.
Punkt końcowy 2	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy

Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	1,17
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,23
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2,11
Parametr interwencja	-1,17
Parametr komparator	-2,39
Komentarz	Na podstawie EPAR 2021 w zakresie procentowej zawartości tłuszczu trzewnego (pierwszorzędowy punkt końcowy), po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, odnotowano zmniejszenie w grupie somapacitanu (-1,17%), zmniejszenie w grupie somatropiny (-2,39%), a różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wynosiła (1,17%) (95%CI: 0,23; 2,11), brak wartości p.
Punkt końcowy 3	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa tkanki tłuszczowej trzewnej (g) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Masa tkanki tłuszczowej trzewnej (g) - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	411
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-41
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	864
Wartość p	0,07
Parametr interwencja	-180,98
Parametr komparator	-619,67

Punkt końcowy 4	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa tkanki tłuszczowej trzewnej (g) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Masa tkanki tłuszczowej trzewnej (g) - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	-496
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-1049
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	57
Wartość p	0,08
Parametr interwencja	-180,98
Parametr komparator	417,86
Punkt końcowy 5	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa tkanki tłuszczowej (g) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Masa tkanki tłuszczowej (g) - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	-266
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-1197

Przedział ufności (95%CI) - górna granica	664
Wartość p	0,57
Parametr interwencja	-85,47
Parametr komparator	305,47
Punkt końcowy 6	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa tkanki tłuszczowej (g) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Masa tkanki tłuszczowej (g) - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	724
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-39
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1485
Wartość p	0,06
Parametr interwencja	-85,47
Parametr komparator	-855,71
Punkt końcowy 7	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Trzewna tkanka tłuszczowa (cm ²) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny

Typ parametru	Trzewna tkanka tłuszczowa (cm ²) - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	-14
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-21
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-7
Wartość p	0,0001
Parametr interwencja	-11,61
Parametr komparator	4
Punkt końcowy 8	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Trzewna tkanka tłuszczowa (cm ²) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Trzewna tkanka tłuszczowa (cm ²) - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	-1
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-7
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4
Wartość p	0,63
Parametr interwencja	-11,61
Parametr komparator	-9,68
Punkt końcowy 9	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)

Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa androidalna tkanki tłuszczowej (ang. android body fat mass) (g) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Masa androidalna tkanki tłuszczowej (ang. android body fat mass) (g) - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	-116
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-223
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-10
Wartość p	0,03
Parametr interwencja	-81,52
Parametr komparator	56,32
Punkt końcowy 10	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa androidalna tkanki tłuszczowej (ang. android body fat mass) (g) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Masa androidalna tkanki tłuszczowej (ang. android body fat mass) (g) - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	74
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-12
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	161
Wartość p	0,09
Parametr interwencja	-81,52

Parametr komparator	-158,98
Punkt końcowy 11	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa gynoidalna tkanki tłuszczowej (ang. gynoid body fat mass), (g) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Masa gynoidalna tkanki tłuszczowej (ang. gynoid body fat mass), (g) - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	15
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-144
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	175
Wartość p	0,85
Parametr interwencja	22,66
Parametr komparator	8,35
Punkt końcowy 12	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa gynoidalna tkanki tłuszczowej (ang. gynoid body fat mass), (g) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Masa gynoidalna tkanki tłuszczowej (ang. gynoid body fat mass), (g) - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p

Wartość parametru	146
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	16
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	276
Wartość p	0,03
Parametr interwencja	22,66
Parametr komparator	-128,59
Punkt końcowy 13	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Beztłuszczowa masa ciała (g) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Beztłuszczowa masa ciała (g) - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	452
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	25
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	880
Wartość p	0,04
Parametr interwencja	800,27
Parametr komparator	402,69
Punkt końcowy 14	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	

Nazwa punktu końcowego	Beztłuszczowa masa ciała (g) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Beztłuszczowa masa ciała (g) - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	-38
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-388
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	311
Wartość p	0,83
Parametr interwencja	800,27
Parametr komparator	832,77
Punkt końcowy 15	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Przyrost masy mięśni szkieletowych (g) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Przyrost masy mięśni szkieletowych (g) - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	96
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-182
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	374
Wartość p	0,50
Parametr interwencja	565,21
Parametr komparator	482,76
Komentarz	Na podstawie EPAR 2021 zaobserwowano przyrost masy mięśni szkieletowych (ang. appendicular skeletal muscle mass) po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitanu

	(+565,21 g) a w grupie somatropiny (+482,76 g), a różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 96 g (95%CI: -182; 374), p=0,50.
Punkt końcowy 16	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Całkowita beztłuszczowa masa ciała (g) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Całkowita beztłuszczowa masa ciała (g) - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	1144
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	459
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1829
Wartość p	0,001
Parametr interwencja	1395,88
Parametr komparator	334,43
Komentarz	Na podstawie EPAR odnotowano zwiększenie beztłuszczowej masy ciała (ang. total lean body mass) po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w grupie somapacitanu (+1395,88 g), w grupie placebo (+334,43 g), a różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła 1144 g (95% CI: 459; 1829), p= 0,001.
Punkt końcowy 17	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Całkowita beztłuszczowa masa ciała (g) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny

Typ parametru	Całkowita beztłuszczowa masa ciała (g) - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	49
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-513
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	610
Wartość p	0,87
Parametr interwencja	1395,88
Parametr komparator	1359,33
Komentarz	Na podstawie EPAR 2021 odnotowano zwiększenie całkowitej beztłuszczowej masy ciała (ang. total lean body mass) po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w grupie somapacitanu (+1395,88 g), w grupie somatropiny (+1 359,33 g), a różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 49 g (95%CI: -513; 610), p= 0,87.
Punkt końcowy 18	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Przyrost masy mięśni szkieletowych (g) - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	Przyrost masy mięśni szkieletowych (g) - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	679
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	340
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1019
Wartość p	0,0001
Parametr interwencja	565,21
Parametr komparator	-76,22
Komentarz	Na podstawie EPAR zaobserwowano przyrost masy mięśni szkieletowych (ang. appendicular skeletal muscle mass) po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitanu (+565,21

	g), natomiast obniżenie masy mięśni szkieletowych odnotowano w grupie placebo (-76,22 g), a różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła 679 g (95% CI: 340; 1,019), p=0,0001.
Punkt końcowy 19	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	IGF-I SDS - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	IGF-I SDS - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	2,4
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	2,09
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2,72
Wartość p	< 0,0001
Parametr interwencja	2,37
Parametr komparator	0,05
Komentarz	Na podstawie EPAR 2021 wartość wskaźnika odchylenia standardowego insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 SDS po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w grupie somapacitanu wyniosła (+2,37), w grupie placebo (+0,05), a różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła 2,40 (95%CI: 2,09; 2,72), p<0,0001.
Punkt końcowy 20	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	IGF-I SDS - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	IGF-I SDS - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p

Wartość parametru	0,02
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,23
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,28
Wartość p	0,85
Parametr interwencja	2,37
Parametr komparator	2,28
Komentarz	Na podstawie EPAR wartość wskaźnika odchylenia standardowego insulino podobnego czynnika wzrostu 1 IGF-1 SDS po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w grupie somapacitanu wyniosła (+2,37), w grupie somatropiny (+2,28), a różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 0,02 (95%CI: -0,23; 0,28), p= 0,85.
Punkt końcowy 21	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	IGFBP-3 SDS - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	IGFBP-3 SDS - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	1,51
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1,22
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1,81
Wartość p	< 0,0001
Parametr interwencja	1,56
Parametr komparator	0,1200
Punkt końcowy 22	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))

Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	IGFBP-3 SDS - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	IGFBP-3 SDS - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	0,08
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,16
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,32
Wartość p	0,5
Parametr interwencja	1,56
Parametr komparator	1,44
Punkt końcowy 23	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	TRIM AGHD - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	TRIM AGHD - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	-2,83
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-6,72
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1,05
Wartość p	0,15
Parametr interwencja	-5,71
Parametr komparator	-3,65

Komentarz	Jeśli wyniki kwestionariusza TRIM-AGHD ulega zmniejszeniu to wskazuje to na poprawę stanu zdrowia. Obserwowane spadki w całkowitej punktacji TRIM-AGHD w 34 tygodniu były większe w przypadku somapacitanu (-5,71) w porównaniu z leczeniem placebo (-3,65), różnica między somapacitanem a placebo nie była istotna statystycznie (-2,83), (95% CI: -6,72; 1,05), p= 0,15.
Punkt końcowy 24	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	TRIM AGHD - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	TRIM AGHD - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	4,99
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1,84
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	8,14
Wartość p	0,002
Parametr interwencja	-5,71
Parametr komparator	-9,99
Komentarz	Jeśli wyniki kwestionariusza TRIM-AGHD ulega zmniejszeniu to wskazuje to na poprawę stanu zdrowia. Odnotowano spadki wyników TRIM-AGHD w 34 tygodniu w grupie somapacitanu (-5,71) w porównaniu z grupą somatropiny (-9,99), a różnica była istotnie statystyczna 4,99 (95% CI: 1,84; 8,14, p= 0,002.
Punkt końcowy 25	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	TSQM-9 wygoda (%) po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)

Parametr	Inny
Typ parametru	TSQM-9 (wygoda) - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	2,86
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-2,54
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	8,27
Wartość p	0,3
Parametr interwencja	77,7
Parametr komparator	74,3
Komentarz	Wynik TSQM-9 po 34 tygodniach w zakresie wygody w grupie somapacitanu wyniósł 77,7%, placebo 74,3%, a różnica pomiędzy grupą somapacitanu i placebo wyniosła 2,86 (95% CI -2,54; 8,27), p= 0,30.
Punkt końcowy 26	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	TSQM-9 wygoda (%) po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	TSQM-9 (wygoda) - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	4
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,4
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	8,39
Wartość p	0,07
Parametr interwencja	77,7
Parametr komparator	73,9
Komentarz	Wynik TSQM-9 po 34 tygodniach w zakresie wygody w grupie somapacitanu wyniósł 77,7%, somatropiny 73,9%, a różnica pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 4,0 (95% CI: -0,40; 8,39), p=0,07.
Punkt końcowy 27	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD

Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	TSQM-9 satysfakcja (%) po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	TSQM-9 satysfakcja - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	8,45
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,66
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	16,24
Wartość p	0,03
Parametr interwencja	63,1
Parametr komparator	54
Komentarz	Wynik TSQM-9 po 34 tygodniach w zakresie zadowolenia był wyższy w grupie somapacitanu (63,1%) niż w grupie placebo (54,0%), a różnica pomiędzy grupą somapacitanu i placebo wyniosła 8,45 (95% CI: 0,66; 16,24), p=0,03.
Punkt końcowy 28	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	TSQM-9 satysfakcja (%) po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	TSQM-9 (satysfakcja) - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	-5,45
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-11,8

Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,89
Wartość p	0,09
Parametr interwencja	63,1
Parametr komparator	69
Komentarz	Wynik TSQM-9 po 34 tygodniach w zakresie zadowolenia w grupie somapacitanu wyniósł 63,1%, w grupie somatropiny 69%, a różnica pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła (-5,45), (95% CI: - 11,80; 0,89), p=0,09.
Punkt końcowy 29	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	TSQM-9 skuteczność (%) po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	TSQM-9 (skuteczność) - różnica między grupą somapacitanu i somatropiny (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	-10,74
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-16,49
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-4,98
Wartość p	0,0003
Parametr interwencja	56,1
Parametr komparator	67,1
Komentarz	Wynik TSQM-9 po 34 tygodniach w zakresie skuteczności w grupie somapacitanu wyniósł (56,1%), w grupie somatropiny (67,1%), a różnica pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła (-10,74), (95% CI: -16,49; -4,98), p= 0,0003.
Punkt końcowy 30	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy

Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	TSQM-9 skuteczność (%) po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	TSQM-9 (skuteczność) - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	6,6
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,47
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	13,67
Wartość p	0,07
Parametr interwencja	56,1
Parametr komparator	49,6
Komentarz	Wynik TSQM-9 po 34 tygodniach w zakresie skuteczności w grupie somapacitanu wyniósł 56,1%, w grupie placebo 49,6%, a różnica pomiędzy grupą somapacitanu i placebo wyniosła 6,60 (95% CI: -0,47; 13,67), p=0,07.
Punkt końcowy 31	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	SF-36 ogólny wynik fizyczny - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	SF-36 ogólny wynik fizyczny - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	0,53
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-1,31
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2,37
Wartość p	0,57
Parametr interwencja	2,4
Parametr komparator	2,01

Komentarz	W ogólnych wynikach fizycznych SF-36 w 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi w grupie somapacitanu odnotowano (+2,40 (wyjściowy 44,82)) w porównaniu z grupą placebo (+2,01 (wyjściowy 45,40)), a różnice pomiędzy grupami w nie były istotne statystycznie (ogólny wynik fizyczny: 0,53 (95% CI: -1,31; 2,37, p= 0,57).
Punkt końcowy 32	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	SF-36 ogólny wynik psychiczny - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs placebo)
Parametr	Inny
Typ parametru	SF-36 ogólny wynik psychiczny - różnica między grupą somapacitanu i placebo (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	2,68
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,07
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	5,43
Wartość p	0,06
Parametr interwencja	2,7
Parametr komparator	1,28
Komentarz	W ogólnych wynikach psychicznych SF-36 w 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi w grupie somapacitanu odnotowano (+2,70 (wyjściowy 44,79)) w porównaniu z grupą placebo (+1,28 (wyjściowy 41,80)), a różnice pomiędzy grupami w nie były istotne statystycznie 2,68 (95% CI: -0,07; 5,43), p= 0,06.
Punkt końcowy 33	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	SF-36 ogólny wynik psychiczny - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)

Parametr interwencja	2,7
Parametr komparator	4,09
Komentarz	W ogólnych wyn kach psychicznych SF-36 w 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi w grupie somapacitanu odnotowano (+2,70 (wyjściowy 44,79)) w porównaniu z grupą somatropiny (+4,09 (punkt początkowy 44,32)).
Punkt końcowy 34	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyn ków (mITT))
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	SF-36 ogólny wynik fizyczny - zmiana po 34 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan vs somatropina)
Parametr interwencja	2,4
Parametr komparator	2,87
Komentarz	W ogólnych wynikach fizycznych SF-36 w 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi w grupie somapacitanu odnotowano (+2,40 (wyjściowy 44,82)) w porównaniu z grupą somatropiny (+2,87 (punkt wyjściowy 45,58)).

Badanie 2	Badanie rozszerzające REAL 1 (Johannsson 2020) NCT02229851, 2020
Punkt końcowy 1	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego - różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	1,15
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-0,1
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2,4
Wartość p	0,07
Parametr interwencja	-1,63
Parametr komparator	-2,63
Komentarz	Na podstawie EPAR zmiana po 87 tygodniu w stosunku do wartości początkowej, w zakresie procentowej zawartości tłuszczu trzewnego w grupie somapacitan/somapacitan wyniosła (-1,63%), w grupie somatropina/somatropina (-2,63%), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i grupą somatropina/somatropina wyniosła 1,15 (95% CI: -0,10; 2,40), p=0,07.
Punkt końcowy 2	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somatropina/somapacitan)
Parametr interwencja	-0,96
Punkt końcowy 3	

Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (placebo/somapacitan)
Parametr interwencja	-2,16
Punkt końcowy 4	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa tłuszczowa ciała (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (placebo/somapacitan)
Parametr interwencja	-540,04
Punkt końcowy 5	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa tkanki tłuszczowej trzewnej (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (placebo/somapacitan)
Parametr interwencja	-311,85
Punkt końcowy 6	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD

Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa tłuszczowa ciała (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Masa tłuszczowa ciała (g) - różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	979,92
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-249
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2209
Wartość p	0,12
Parametr interwencja	-118,07
Parametr komparator	-923,01
Punkt końcowy 7	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa tłuszczowa ciała (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somatropina/somapacitan)
Parametr	Inny
Parametr interwencja	874,56
Punkt końcowy 8	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty

Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa tkanki tłuszczowej trzewnej (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Masa tkanki tłuszczowej trzewnej (g) - różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	606,38
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-90
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1303
Wartość p	0,09
Parametr interwencja	-196,18
Parametr komparator	-685,56
Punkt końcowy 9	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa tkanki tłuszczowej trzewnej (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somatropina/somapacitan)
Parametr	Inny
Parametr interwencja	364,08
Punkt końcowy 10	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	

Nazwa punktu końcowego	Trzewna tkanka tłuszczowa (cm ²) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (placebo/somapacitan)
Parametr interwencja	-9,34
Punkt końcowy 11	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Trzewna tkanka tłuszczowa (cm ²) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Trzewna tkanka tłuszczowa (cm ²) - różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	0,22
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-10
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	10
Wartość p	0,97
Parametr interwencja	-6,71
Parametr komparator	-5,17
Komentarz	Na podstawie EPAR 2021 odnotowano zmniejszenie tkanki tłuszczowej trzewnej, po 87 tygodnia w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitan/somapacitan (-6,71 cm ²), w grupie somatropina/somatropina (-5,17 cm ²), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina wyniosła 0,22 cm ² (95%CI: -10; 10), p=0,97.
Punkt końcowy 12	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Trzewna tkanka tłuszczowa (cm ²) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somatropina/somapacitan)

Parametr interwencja	-5,97
Punkt końcowy 13	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa androidalna tkanki tłuszczowej (ang. android fat mass) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somatropina/somapacitan)
Parametr interwencja	11,52
Punkt końcowy 14	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa androidalna tkanki tłuszczowej (ang. android fat mass) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Masa androidalna tkanki tłuszczowej (ang. android fat mass) - różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	97,04
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-41
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	235
Wartość p	0,17
Parametr interwencja	-39,76
Parametr komparator	-100,76
Punkt końcowy 15	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD

Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa androidalna tkanki tłuszczowej (ang. android fat mass) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (placebo/somapacitan)
Parametr interwencja	-107,16
Punkt końcowy 16	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa gynoidalna tkanki tłuszczowej (ang. gynoid fat mass) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Masa gynoidalna tkanki tłuszczowej (ang. gynoid fat mass) - różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	141,53
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-68
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	351
Wartość p	0,18
Parametr interwencja	10,23
Parametr komparator	-110,97
Punkt końcowy 17	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy

Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa gynoidalna tkanki tłuszczowej (ang. gynoid fat mass) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (placebo/somapacitan)
Parametr interwencja	-92
Punkt końcowy 18	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Masa gynoidalna tkanki tłuszczowej (ang. gynoid fat mass) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somatropina/somapacitan)
Parametr interwencja	140,02
Punkt końcowy 19	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Beztłuszczowa masa ciała (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (placebo/somapacitan)
Parametr interwencja	1197,3
Punkt końcowy 20	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	

Nazwa punktu końcowego	Przyrost masy mięśni szkieletowych (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (placebo/somapacitan)
Parametr interwencja	447,96
Punkt końcowy 21	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Beztłuszczowa masa ciała (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Beztłuszczowa masa ciała (g) - różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	269,19
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-183
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	721
Wartość p	0,24
Parametr interwencja	1152,79
Parametr komparator	975,79
Punkt końcowy 22	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Przyrost masy mięśni szkieletowych (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Przyrost masy mięśni szkieletowych (g) - różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p

Wartość parametru	97,02
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-362
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	556
Wartość p	0,68
Parametr interwencja	538,45
Parametr komparator	464,75
Komentarz	Na podstawie EPAR zaobserwowano przyrost masy mięśni szkieletowych po 87 tygodnia w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitan/somapacitan (+538,45 g), w grupie somatropina/somatropina (+464,75 g), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina wyniosła 97,02 g (95%CI: -362; 556), p= 0,68.
Punkt końcowy 23	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Przyrost masy mięśni szkieletowych (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somatropina/somapacitan)
Parametr interwencja	632,1800
Punkt końcowy 24	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Beztłuszczowa masa ciała (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somatropina/somapacitan)
Parametr interwencja	1015,12
Punkt końcowy 25	

Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Całkowita beztłuszczowa masa ciała (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (placebo/somapacitan)
Parametr interwencja	1717,15
Punkt końcowy 26	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Całkowita beztłuszczowa masa ciała (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somatropina/somapacitan)
Parametr interwencja	1681,82
Punkt końcowy 27	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Całkowita beztłuszczowa masa ciała (g) - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	Całkowita beztłuszczowa masa ciała (g) - różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	433,32
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-404

Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1271
Wartość p	0,31
Parametr interwencja	1719,87
Parametr komparator	1464,51
Komentarz	Na podstawie EPAR 2021 odnotowano zwiększenie całkowitej beztłuszczowej masy ciała po 87 tygodnia w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitan/somapacitan (+1 719,87 g), w grupie somatropina/somatropina (+1 464,51 g), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina wyniosła 433,32 g (95 CI: -404; 1271), p=0,31.
Punkt końcowy 28	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	TRIM-AGHD - zmiana po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	TRIM-AGHD - różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	7,32
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	3,3
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	11,3
Wartość p	0,0003
Parametr interwencja	-8,01
Parametr komparator	-15,32
Komentarz	W przypadku kwestionariusza TRIM-AGHD zmiana łącznej punktacji od wartości wyjściowej do 87 tygodnia pomiędzy grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina była istotna statystycznie na korzyść schematu leczenia w grupie somatropina/somatropina (somapacitan/somapacitan -8,01, somatropina/somatropina -15,32, a różnica pomiędzy grupami wyniosła 7,32 (95% CI: 3,3; 11,3), p = 0,0003).
Punkt końcowy 29	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))

Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	TSQM-9 wygoda (%) po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	TSQM-9 wygoda - różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	7,09
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1,7
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	12,4
Wartość p	0,01
Parametr interwencja	80
Parametr komparator	72,6
Komentarz	W domenie TSQM-9 dotyczącej wygody wynik był wyższy dla schematu leczenia somapacitan/somapacitan 80,0% w porównaniu ze schematem leczenia somatropina/somatropina 72,6%, a różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna 7,09 (95% CI: 1,7; 12,4), p=0,01.
Punkt końcowy 30	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	TSQM-9 skuteczność (%) po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	TSQM-9 skuteczność - różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	-4,62
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-11,8
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2,6

Wartość p	0,21
Parametr interwencja	65,7
Parametr komparator	69,6
Komentarz	W 87 tygodniu w domenie TSQM-9 skuteczności w grupie somapacitan/somapacitan odnotowano wyn k 65,7% w porównaniu do grupy somatropina/somatropina 69,6%, a różnice pomiędzy grupami wyniosły (- 4,62), (95% CI: -11,8; 2,6), p= 0,21.
Punkt końcowy 31	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyn ków (mITT))
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	TSQM-9 satysfakcja (%) po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	TSQM-9 satysfakcja - różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	-4,19
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-11,8
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	3,4
Wartość p	0,28
Parametr interwencja	68,1
Parametr komparator	71,7
Komentarz	W domenie TSQM-9 ogólnej satysfakcji w grupie somapacitan/somapacitan odnotowano wynik 68,1% w porównaniu do grupy somatropina/somatropina 71,7%, a różnice pomiędzy grupami (-4,19), (95% CI: - 11,8; 3,4), p= 0,28.
Punkt końcowy 32	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyn ków (mITT))
Kategoria punktów końcowych	jakość życia

Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	SF-36 dla ogólnego wyn ku psychicznego - po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	SF-36 dla ogólnego wyn ku psychicznego - różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	-2,77
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-5,4
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-0,1
Wartość p	0,04
Parametr interwencja	4,09
Parametr komparator	6,87
Komentarz	Na podstawie SF-36 różnica w oszacowanych zmianach od wizyty początkowej do 87 tygodnia była istotna statystycznie dla ogólnego wyniku psychicznego (somapacitan/somapacitan 4,09, somatropina/somatropina 6,87, oszacowana różnica pomiędzy grupami -2,77 (95% CI: -5,4; -0,1), p=0,04.
Punkt końcowy 33	
Charakterystyka populacji	Pacjenci z rozpoznaniem AGHD
Poziom dowodów naukowych	C: RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyn ków (mITT))
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	SF-36 dla ogólnego wyn ku fizycznego – po 87 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina)
Parametr	Inny
Typ parametru	SF-36 dla ogólnego wyn ku fizycznego – różnica między (somapacitan/somapacitan - somatropina/somatropina), (95% CI), wartość-p
Wartość parametru	-1,02
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-3,1
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1
Wartość p	0,33
Parametr interwencja	2,79

Parametr komparator	3,81
Komentarz	Na podstawie SF-36 różnica w oszacowanych zmianach od wizyty początkowej do 87 tygodnia nie była istotna statystycznie dla ogólnego wyniku fizycznego (somapacitan/somapacitan 2,79, somatropina/somatropina 3,81, oszacowana różnica w leczeniu -1,02 (95% CI: -3,1; 1,0), p=0,33.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Główne badanie rejestracyjne

W głównym okresie badania rejestracyjnego zgłoszono jeden zgon (76-letni pacjent w grupie placebo zmarł z powodu ostrej niewydolności kory nadnerczy).

Zdarzenia niepożądane AE (ang. adverse event) wystąpiły w grupie somapacitanu u 72,5% pacjentów, w grupie somatropiny u 79,8% pacjentów i w grupie placebo 75,4% pacjentów. Większość zdarzeń niepożądanych AE miała nasilenie łagodne/umiarkowane i uznano za mało prawdopodobne, aby były związane z analizowanymi lekami. Najczęstsze zdarzenia niepożądane ($\geq 5\%$) obejmowały infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy, ból pleców i bóle stawów.

Ciężkie zdarzenia niepożądane SAE (ang. serious adverse event) wystąpiły w grupie somapacitanu u 7 (5,8%) pacjentów, w grupie somatropiny u 11 (9,2%) pacjentów i w grupie placebo u 5 (8,2%) pacjentów.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano w grupie somapacitanu u 8 (6,7%) pacjentów - 12 zdarzeń, w grupie somatropiny u 7 (5,9%) pacjentów - 10 zdarzeń i w grupie placebo u 6 (9,8%) pacjentów - 11 zdarzeń w głównym okresie badania.

Na podstawie dokumentu EPAR w grupie somapacitanu wycofało się 7 pacjentów, w grupie placebo wycofało się 6 pacjentów, w grupie somatropiny wycofało się 16 pacjentów. Dla szesnastu pacjentów w grupie somatropiny, którzy wycofali się przed okresem przedłużenia, wyniki bezpieczeństwa zgłaszano w grupie somatropina/bez leczenia.

Badanie rozszerzające

W okresie przedłużonym badania zgłoszono 4 zgony: po 1 zgonie w grupie somatropina/somatropina, placebo/somapacitan, somatropina/somapacitan i somatropina/bez leczenia. Związek pomiędzy zastosowanym leczeniem a wystąpieniem zgonów uznano za mało prawdopodobny.

Na podstawie badania rejestracyjnego w całym okresie obserwacji (1-87 tyg.), zdarzenia niepożądane AE (ang. adverse events) wystąpiły z następującym wskaźnikiem na 100 pacjentów-lata ryzyka (ang. rates per 100 patient-years at risk): somapacitan/somapacitan 359,3, somatropina/somatropina 442,5, placebo/somapacitan 416,5, somatropina/somapacitan 448,9 i somatropina/bez leczenia 542,0. W okresie fazy przedłużonej badania współczynniki zdarzeń niepożądanych AE na 100 pacjentów-lat ryzyka (ang. rates of AEs per 100 patient years at risk) wyniosły 270,5 (somapacitan/somapacitan) i 333,6 (somatropina/somatropina). Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane w okresie przedłużonym badania obejmował zapalenie nosogardzieli, ból głowy, zapalenie żołądka i jelit oraz górnych dróg oddechowych i infekcje przewodu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane SAE (ang. serious adverse event) wystąpiły w grupie somapacitan/somapacitan u 13 (10,8%) pacjentów, w grupie somatropina/somatropina u 5 (9,6%) pacjentów, w grupie placebo/somapacitan u 8 (13,1%) pacjentów, w grupie somatropina/somapacitan u 7 (13,7%) pacjentów, a w grupie somatropina/bez leczenia u 4 (25,0%) pacjentów.

W badaniu ogółem z 68 zgłoszonych ciężkich zdarzeń niepożądanych SAE, dwa zostały ocenione jako prawdopodobnie związane z leczeniem. W grupie somatropina/bez leczenia, ciężkie zdarzenie niepożądane było ocenione jako prawdopodobnie związane ze stosowaniem somatropiny (pacjent otrzymywał testosteron co jest przyczyną zagęszczenia krwi u mężczyzn z niedoczynnością przysadki). SAE został zgłoszony jako zagrażający życiu. U drugiego pacjenta zdiagnozowano raka przejściowokomórkowego pęcherza moczowego w 80 tygodniu leczenia somapacitanem w grupie somatropina/somapacitan. Ciężkie zdarzenie niepożądane oceniano jako prawdopodobnie związane zarówno ze stosowaniem somatropiny, jak i somapacitanem. Pacjent ukończył badanie zgodnie z protokołem.

W fazie przedłużonej badania zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia w grupie somapacitan/somapacitan u 2 (1,8%) pacjentów - 3 zdarzenia, w grupie somatropina/somatropina u 2 (3,8%) pacjentów - 3 zdarzenia, w grupie placebo/somapacitan u 1 (1,8%) pacjenta - 1 zdarzenie, a w grupie somatropina/somapacitan u 3 (5,9%) pacjentów - 6 zdarzeń. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia podczas całego okresu obserwacji zostały ocenione jako łagodne lub umiarkowane. U 2 pacjentów (leczeni somatropiną) zdiagnozowano cukrzycę podczas

badania. Nie odnotowano przypadków cukrzycy wśród pacjentów leczonych somapacitanem. Nie wykryto przeciwciał przeciwko somapacitanowi (ang. anti-somapacitan antibodies). Przejściowe przeciwciała anty-GH (ang. non-neutralizing anti-human GH antibodies) wykryto tylko u jednego pacjenta z grupy somatropiny.

Na podstawie dokumentu EPAR w fazie przedłużonej badania w grupie somapacitan/somapacitan wycofało się 7 pacjentów, w grupie somatropina/somatropina wycofało się 5 pacjentów, w grupie placebo/somapacitan wycofało się 4 pacjentów.

Zdaniem autorów badania rejestracyjnego wskaźnik rezygnacji 7% (ang. drop-out rate) w badaniu był niski, a przestrzeganie zaleceń lekarskich było wysokie we wszystkich grupach terapeutycznych.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Analiza kliniczna

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa somapacitanu w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 14.01.2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Kryteria włączenia publikacji do analizy:

Populacja:

kryterium włączenia: dorośli z niedoborem endogennego hormonu wzrostu

kryterium wyłączenia: populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia

Interwencja:

kryterium włączenia: somapacitan

kryterium wyłączenia: inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Rodzaj badań: poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności

Inne:

kryterium włączenia: publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi

kryterium wyłączenia: publikacje w innych językach, prace przeglądowe, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 39 publikacji spełniających kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełniają 1 publikację. Publikacje te opisują wyniki badania klinicznego, będącego badaniem rejestracyjnym ocenianej technologii (Johannsson 2020). Charakterystykę i wyniki badania przedstawiono na podstawie EMA Assessment report, który zawiera wyniki pochodzące z najpóźniejszej dostępnej daty odcięcia danych.

Badanie rejestracyjne Johannsson 2020

Na podstawie dokumentu EPAR głównym celem badania rejestracyjnego było wykazanie skuteczności cotygodniowego stosowania somapacitanu w porównaniu z placebo u pacjentów z AGHD po 34 tygodniach leczenia. Cel drugorzędny związany był z oceną skuteczności i bezpieczeństwa somapacitanu u pacjentów z AGHD przez okres do 86 tygodni leczenia (tj. podczas głównego i przedłużonego okresu badania).

W badaniu wykazano przewagę somapacitanu podawanego raz w tygodniu nad placebo u pacjentów z AGHD. Zdaniem autorów, badanie ma pewne ograniczenia, zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższości somapacitanu w porównaniu z placebo, a nie do wykrywania różnic między grupą somapacitanu i somatropiny.

Na podstawie EPAR nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupą somapacitanu i somatropiny po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w zakresie punktów końcowych: procentowej zawartość tłuszczu trzewnego (1,17 (95%CI: 0,23;2,11), brak wartości p), masy tłuszczowej ciała (724 (95%CI: -39; 1487), p=0,06), masy tkanki tłuszczowej trzewnej (411 (95%CI: -41; 864), p= 0,07), powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej (-1 (95%CI: -7; 4), p= 0,63), masy androidalnej tkanki tłuszczowej (74 (95%CI: -12; 161), p= 0,09), bez-tłuszczowej masy ciała (- 38 (95%CI: -388; 311), p= 0,83), przyrostu masy mięśni szkieletowych (96 (95%CI:

- 182; 374), $p=0,50$), całkowitej beztłuszczowej masy ciała (49 (95%CI: -513; 610), $p=0,87$). Szczegółowe wyniki na podstawie EPAR zamieszczono poniżej oraz w rozdziale 6.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie EPAR nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą somapacitan/somapacitan i grupą somatropina/somatropina po 87 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w zakresie punktów końcowych: procentowej zawartość tłuszczu trzewnego (1,15 (95%CI: -0,10; 2,4), $p=0,07$), masy tłuszczowej ciała (979,92 (95%CI: -249; 2209), $p=0,12$), masy tkanki tłuszczowej trzewnej (606,38 (95%CI: -90; 1303), $p=0,09$), powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej (0,22 (95%CI: -10; 10), $p=0,97$), masy androidalnej tkanki tłuszczowej (97,04 (95%CI: -41; 235), $p=0,17$), masy gynoidalnej tkanki tłuszczowej (141,53 (95%CI: -68; 351), $p=0,18$), beztłuszczowej masy ciała (269,19 (95%CI: -183; 721), $p=0,24$), przyrostu masy mięśni szkieletowych (97,02 (95%CI: -362; 556), $p=0,68$), całkowitej beztłuszczowej masy ciała (433,32 (95%CI: -404; 1271), $p=0,31$). Szczegółowe wyniki badania rejestracyjnego na podstawie EPAR zamieszczono poniżej oraz w rozdziale 6.1. niniejszego opracowania.

W zakresie oceny jakości życia odnotowano różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny po 34 tyg. w zakresie wyników kwestionariusza TRIM-AGHD (4,99 (95%CI: 1,84; 8,14), $p=0,002$) oraz TSQM-9 dotyczących skuteczności (-10,74), (95%CI: -16,49; -4,98), $p=0,0003$. Wyniki wskazują na mniejszą poprawę dla schematu leczenia w grupie somapacitanu w porównaniu z grupą somatropiny. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny dla pozostałych punktów końcowych oceny jakości życia po 34 tyg. w zakresie ogólnych wyników SF-36 i wyników TSQM-9 dotyczących wygody i zadowolenia. Odnotowano różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina dla punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia po 87 tyg. w zakresie: wyników SF-36 dla ogólnego wyniku psychicznego (-2,77 (95%CI: -5,4; -0,1), $p=0,04$), kwestionariusza TRIM-AGHD (7,32, (95%CI: 3,3; 11,3), $p=0,0003$), kwestionariusza TSQM-9 w domenie dotyczącej wygody (7,09 (95%CI: 1,7; 12,4), $p=0,01$). Wyniki wskazują na mniejszą poprawę dla schematu leczenia w grupie somapacitan/somapacitan w porównaniu z leczeniem w grupie somatropina/somatropią, wynik w zakresie wygody był jednak wyższy dla schematu leczenia somapacitan/somapacitan. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina dla pozostałych punktów końcowych oceny jakości życia po 87 tyg. w zakresie ogólnego wyniku fizycznego SF-36 i wyników TSQM-9 dotyczących zadowolenia i skuteczności. Szczegółowe wyniki badania rejestracyjnego na podstawie EPAR zamieszczono poniżej oraz w rozdziale 6.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie EPAR podkreślono, że Wnioskodawca wskazał, że schemat dawkowania somapacitanu w badaniu nie był odpowiedni. Docelowy zakres IGF-I SDS wynoszący od -0,5 do +1,75 nie został osiągnięty u 22% badanych pacjentów w głównej fazie leczenia. Odsetek ten był wyższy w podgrupach pacjentów z AGHD, którzy są mniej wrażliwi na leczenie hormonem wzrostu, takich jak kobiety leczone doustnie estrogenami (42%) i pacjenci z AGHD o początku w dzieciństwie (34%). W związku z powyższym, można przypuszczalnie wytłumaczyć fakt niższej skuteczności somapacitanu w porównaniu z somatropiną w odniesieniu do niektórych parametrów w badaniu.

Wyniki po 34 tygodniach

Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Na podstawie EPAR w zakresie procentowej zawartości tłuszczu trzewnego (pierwszorzędowy punkt końcowy), po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, odnotowano zmniejszenie w grupie somapacitanu (-1,17%), zmniejszenie w grupie somatropiny (-2,39%), wzrost w grupie placebo (+0,49%), a różnica była istotnie statystyczna pomiędzy grupą somapacitanu a placebo (-1,53%), (95%CI: (-2,68; -0,38), $p=0,009$, natomiast różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wynosiła (1,17%) (95%CI: (0,23; 2,11), brak wartości p). Wyniki analizy wrażliwości były podobne do wyników z analiz pierwotnych.

Na podstawie CHPL Sogroya analiza post-hoc podgrup dotycząca zmian w stosunku do wartości wyjściowej odsetka tłuszczu trzewnego (%) w porównaniu do placebo w 34 tygodniu wykazała szacowaną różnicę w leczeniu (somapacitan-placebo) na poziomie -2,49% (95%CI: -4,19; -0,79) u mężczyzn, -0,80% (95%CI: -2,99; 1,39) u kobiet niestosujących estrogenów doustnych, -1,44% (95%CI: -3,97; 1,09) u kobiet przyjmujących estrogeny doustne.

Tkanka tłuszczowa trzewna

Na podstawie EPAR odnotowano zmniejszenie tkanki tłuszczowej trzewnej (ang. visceral adipose tissue), po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, zarówno w grupie somapacitanu (-11,61 cm²) jak i somatropiny (-9,68 cm²) w porównaniu ze zwiększeniem w grupie placebo (+4,00 cm²), a różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła (-14 cm²), (95%CI: -21; -7), p= 0,0001, natomiast różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła (-1 cm²), (95%CI: -7; 4), p= 0,63.

Przyrost masy mięśni szkieletowych

Na podstawie EPAR zaobserwowano przyrost masy mięśni szkieletowych (ang. appendicular skeletal muscle mass) po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitanu (+565,21 g) a w grupie somatropiny (+482,76 g), natomiast obniżenie masy mięśni szkieletowych odnotowano w grupie placebo (- 76,22 g). Różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła 679 g (95%CI: (340; 1,019), p=0,0001, a różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 96 g (95%CI: -182; 374), p=0,50.

Beztłuszczowa masa ciała

Na podstawie EPAR odnotowano zwiększenie całkowitej beztłuszczowej masy ciała (ang. total lean body mass) po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w grupie somapacitanu (+1 395,88 g), w grupie somatropiny (+1 359,33 g), w grupie placebo (+334,43 g), a różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła 1 144 g (95%CI: 459; 1829), p= 0,001, natomiast różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 49 g (95%CI: -513; 610), p= 0,87.

Wartość IGF-1 SDS

Na podstawie EPAR wartość wskaźnika odchylenia standardowego insulino podobnego czynnika wzrostu IGF-1 SDS po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w grupie somapacitanu wyniosła (+2,37), w grupie somatropiny (+2,28), w grupie placebo (+0,05), a różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła 2,40 (95%CI: 2,09; 2,72), p<0,0001, natomiast różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 0,02 (95%CI: -0,23; 0,28), p= 0,85.

Ocena jakości życia (SF-36, TRIM-AGHD i TSQM-9)

Zgodnie z dokumentem EPAR ocena jakości życia za pomocą kwestionariuszy (SF-36, TRIM-AGHD i TSQM-9) nie wykazała klinicznie istotnych różnic między ramionami leczenia (placebo, somapacitan i somatropina).

Na podstawie dokumentu EPAR ogólne wyniki SF-36 (ang. 36-Item Short Form Survey) były wyższe (wskazując na poprawę) w 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. W 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi poprawa ogólnych wyników SF-36 dla somapacitanu była zwykle większa w porównaniu z wynikami leczenia placebo, ale mniejsza w porównaniu z wynikami leczenia somatropiną, a różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W ogólnych wynikach różnice w 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi w grupie somapacitanu wyniosły (ogólny wynik fizyczny: +2,40 (wyjściowy 44,82), ogólny wynik psychiczny: +2,70 (wyjściowy 44,79)) w porównaniu z leczeniem placebo (ogólny wynik fizyczny: +2,01 (wyjściowy 45,40), ogólny psychiczny: +1,28 (wyjściowy 41,80), a różnice w nie były istotne statystycznie (ogólny wynik fizyczny: 0,53 (95%CI: -1,31; 2,37) p= 0,57; ogólny wynik psychiczny: 2,68 (95%CI: -0,07; 5,43) , p= 0,06). Różnice w ogólnych wynikach w 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi były na ogół mniejsze (mniejsza poprawa) w przypadku leczenia somapacitanem w porównaniu z leczeniem somatropiną (ogólny wynik fizyczny: +2,87 (punkt wyjściowy 45,58), ogólny wynik psychiczny: +4,09 (punkt początkowy 44,32)).

Wyniki kwestionariusza wpływu związanego z leczeniem TRIM-AGHD (ang. Treatment Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficienc) miały tendencję do zmniejszania się we wszystkich ramionach, co wskazuje na poprawę stanu zdrowia. Obserwowane spadki w całkowitej punktacji TRIM-AGHD w 34 tygodniu były na ogół większe w przypadku somapacitanu (-5,71) w porównaniu z leczeniem placebo (-3,65), różnica między somapacitanem a placebo nie była jednak istotna statystycznie (-2,83), (95%CI: -6,72; 1,05), p= 0,15. Odnotowano spadki wyników TRIM-AGHD w 34 tygodniu dla somapacitanu (-5,71) w porównaniu z leczeniem somatropiną (-9,99), a różnica była istotnie statystyczna 4,99 (95%CI: 1,84; 8,14), p= 0,002.

Wynik TSQM-9 (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) po 34 tygodniach w zakresie wygody w grupie somapacitanu wynosił 77,7%, placebo 74,3%, somatropiny 73,9%, a różnica pomiędzy grupą somapacitanu i placebo wyniosła 2,86 (95%CI: -2,54; 8,27), p= 0,30, natomiast różnica pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 4,0 (95%CI: -0,40; 8,39), p=0,07. Po 34 tygodniach leczenia ogólny średni wynik

zadowolenia był wyższy dla somapacitanu 63,1% niż dla placebo 54,0%, różnica pomiędzy grupą somapacitanu i placebo wyniosła 8,45 (95%CI: 0,66; 16,24), $p=0,03$. Średni globalny wynik satysfakcji w grupie somapacitanu 63,1%, w grupie somatropiny 69,0%, a różnica pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny (-5,45), (95%CI: -11,80; 0,89), $p=0,09$. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wynikach dotyczących średniej skuteczności somapacitanu 56,1%, placebo 49,6%, różnica pomiędzy grupą somapacitanu i placebo 6,60 (95%CI: -0,47; 13,67), $p=0,07$. W 34 tygodniu średni wynik skuteczności był niższy w grupie somapacitanu 56,1% niż dla somatropiny 67,1%, a różnica pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny (-10,74), (95%CI: -16,49; -4,98), $p=0,0003$.

Wyniki po 87 tygodniach

Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Na podstawie EPAR zmiana po 87 tygodniu w stosunku do wartości początkowej, w zakresie procentowej zawartości tłuszczu trzewnego w grupie somapacitan/somapacitan wyniosła (-1,63%), w grupie somatropina/somatropina (-2,63%), w grupie placebo/somapacitan (-2,16%), w grupie somatropina/somapacitan (-0,96%), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i grupą somatropina/somatropina wyniosła 1,15 (95% CI: -0,10; 2,40), $p=0,07$.

Tkanka tłuszczowa trzewna

Na podstawie EPAR 2021 odnotowano zmniejszenie tkanki tłuszczowej trzewnej, po 87 tygodnia w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitan/somapacitan (-6,71 cm²), w grupie somatropina/somatropina (-5,17 cm²), w grupie placebo/somapacitan (-9,34 cm²), w grupie somatropina/somapacitan (-5,97 cm²), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina wyniosła 0,22 cm² (95%CI: -10; 10), $p=0,97$.

Przyrost masy mięśni szkieletowych

Na podstawie EPAR 2021 zaobserwowano przyrost masy mięśni szkieletowych po 87 tygodnia w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitan/somapacitan (+538,45 g), w grupie somatropina/somatropina (+464,75 g), w grupie placebo/somapacitan (+447,96 g), w grupie somatropina/somapacitan (632,18 g), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina wyniosła 97,02 g (95%CI: -362; 556), $p=0,68$.

Beztłuszczowa masa ciała

Na podstawie EPAR 2021 odnotowano zwiększenie całkowitej beztłuszczowej masy ciała po 87 tygodnia w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitan/somapacitan (+1 719,87 g), w grupie somatropina/somatropina (+1 464,51 g), w grupie placebo/somapacitan (+1 717,15 g), w grupie somatropina/somapacitan (+1 681,82 g), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina wyniosła 433,32 g (95%CI: -404; 1 271), $p=0,31$.

Ocena jakości życia (SF-36, TRIM-AGHD i TSQM-9)

Na podstawie EPAR, wyniki SF-36 wskazują na mniejszą poprawę dla schematu leczenia w grupie somapacitan/somapacitan w porównaniu z leczeniem w grupie somatropina/somatropina. Różnica w oszacowanych zmianach od wizyty początkowej do 87 tygodnia była istotna statystycznie dla ogólnego wyniku psychicznego (somapacitan/somapacitan 4,09, somatropina/somatropina 6,87, oszacowana różnica pomiędzy grupami -2,77 (95%CI: -5,4; -0,1), $p=0,04$), ale różnica nie była istotna statystycznie dla ogólnego wyniku fizycznego (somapacitan/somapacitan 2,79, somatropina/somatropina 3,81, oszacowana różnica w leczeniu wynosiła -1,02 (95%CI: -3,1; 1,0), $p=0,33$).

W przypadku kwestionariusza TRIM-AGHD zmiana łącznej punktacji od wartości wyjściowej do 87 tygodnia pomiędzy grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina była istotna statystycznie na korzyść schematu leczenia w grupie somatropina/somatropina (somapacitan/somapacitan -8,01, somatropina/somatropina -15,32, różnica 7,32, (95%CI: 3,3; 11,3), $p=0,0003$).

Na podstawie EPAR, w przypadku kwestionariusza TSQM-9 w domenie dotyczącej wygody wynik był wyższy dla schematu leczenia somapacitan/somapacitan 80,0% w porównaniu ze schematem leczenia somatropina/somatropina 72,6%, a różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna 7,09 (95% CI: 1,7 – 12,4), $p=0,01$. W domenie ogólnej satysfakcji w grupie somapacitan/somapacitan odnotowano wynik 68,1% w porównaniu do grupy somatropina/somatropina 71,7%, a różnice pomiędzy grupami (-4,19), (95%CI: -11,8; 3,4), $p=0,28$. W 87 tygodniu

w domenie skuteczności w grupie somapacitan/somapacitan odnotowano wynik 65,7% w porównaniu do grupy somatropina/somatropina 69,6%, a różnice pomiędzy grupami wyniosły (-4,62), (95%CI: -11,8; 2,6), p= 0,21.

Komunikaty bezpieczeństwa: W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla przedmiotowego leku na stronach EMA, URPL i FDA.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

7.1.1 Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego

7.2 Oszacowanie kosztów terapii

7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: "Somapacitan należy podawać raz na tydzień, o dowolnej porze dnia. Dawka somapacitanu musi być ustalona indywidualnie dla każdego pacjenta. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki o 0,5 mg do 1,5 mg w odstępach 2–4 tygodniowych, w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta i występowania działań niepożądanych, maksymalnie do dawki 8 mg somapacitanu na tydzień."
- Produkt leczniczy Sogroya jest podawany w monoterapii.
- Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono jedynie koszt leku Sogroya. Ponieważ dawka leku jest ustalana indywidualnie, do oszacowania rocznego kosztu terapii przyjęto średnie dawki stosowane u pacjentów w badaniu klinicznym. Dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych średnia dawka somapacitanu wyniosła 2,33 mg/tydzień, a dla populacji pacjentów stosujących wcześniej produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu podawany codziennie średnia dawka somapacitanu wyniosła 2,61 mg/tydzień.

7.2.2. Wyniki

Tabela 11. Tabela dla opakowania 1

		Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na podanie	Dawka dzienna	Liczba cykli w roku	Dawka roczna	Cena za 1 mg	Koszt roczny terapii
		[dni]		[mg]	[mg]		[mg]	[PLN]	[PLN]
Pacjenci dorośli z niedoborem endogennego hormonu wzrostu AGHD	Pacjenci wcześniej nieleczeni	7	1	2,33		52			
	Pacjenci stosujący wcześniej produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu podawany codziennie	7	1	2,61		52			

7.2.3. Podsumowanie

Średnia dawka somapacitanu zaczerpnięta z EPAR 2021 dla populacji wcześniej nieleczonej wyniosła 2,33 mg/tydzień, a dla populacji stosującej wcześniej produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu podawany codziennie (somatropinę) wyniosła 2,61 mg/tydzień.

Koszt dla komparatora

Na podstawie danych z bazy sprawozdawczej SWIAD (pochodzących z bazy NFZ przekazanej Agencji), średnia cena hurtowa brutto jaką ponosi płatnik NFZ za 1 mg somatropiny wyniosła [redacted] (dane za czerwiec 2021). Przy założeniu średniej dawki somatropiny wynoszącej 1,89 mg/tydzień na podstawie dokumentu EPAR, koszt roczny terapii somatropiną dla płatnika publicznego wynosi około [redacted]

Należy podkreślić, że zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia z dnia 20 grudnia 2021 r. cena hurtowa brutto produktu Genotropin (somatropina) wyniosła 86,39 zł za 1 mg, natomiast cena hurtowa brutto produktu Omnitrope (somaptropina) wyniosła 63,50 zł za 1 mg. Prezentowane ceny mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają możliwych rabatów. Przy założeniu średniej dawki somatropiny wynoszącej 1,89 mg/tydzień na podstawie dokumentu EPAR, koszt roczny terapii somatropiną przy zastosowaniu cen z obwieszczenia produktu Genotropin wyniósłby około 8 490,41 zł, a produktu Omnitrope 6 240,78 zł.

7.3. Model farmakoekonomiczny

7.3.1. Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.3.2. Wyniki

Nie dotyczy.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Sogroya (somapacitan) we wskazaniu: w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2022-01-24r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Nie odnaleziono żadnych analiz HTA dla Sogroya (somapacitan) we wskazaniu: niedobór hormonu wzrostu.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Sogroya (somapacitan) we wskazaniu: w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD), 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/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- 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/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

oraz wyszukiwanie w bazie informacji Medline (przez PubMed).

Podsumowanie

Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 17.01.2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Ostatecznie do przeglądu systematycznego nie włączono żadnej analizy ekonomicznej.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

[REDACTED]

Na podstawie danych z bazy sprawozdawczej SWIAD (pochodzących z bazy NFZ przekazanej Agencji), średnia cena hurtowa brutto jaką ponosi płatnik NFZ za 1 mg somatropiny wyniosła [REDACTED] (dane za czerwiec 2021). Przy założeniu średniej dawki somatropiny wynoszącej 1,89 mg/tydzień na podstawie dokumentu EPAR, koszt roczny terapii somatropiną dla płatnika publicznego wynosi około [REDACTED]

Należy podkreślić, że zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia z dnia 20 grudnia 2021 r. cena hurtowa brutto produktu Genotropin (somatropina) wyniosła 86,39 zł za 1 mg, natomiast cena hurtowa brutto produktu Omnitrope (somaptropina) wyniosła 63,50 zł za 1 mg. Przy założeniu średniej dawki somatropiny wynoszącej 1,89 mg/tydzień na podstawie dokumentu EPAR, koszt roczny terapii somatropiną przy zastosowaniu produktu Genotropin wynosi około 8 490,41 zł, a produktu Omnitrope 6 240,78 zł.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Wyniki przedstawione w badaniu rejestracyjnym były raportowane w okresie obserwacji 87 tygodni (34-tygodniowy okres leczenia w głównej fazie badania, następnie 53-tygodniowe badanie rozszerzające). Według EMA leczenie niedoboru hormonu wzrostu w przypadku AGHD często wymaga leczenia przez wiele lat lub przez całe życie. Na podstawie ChPL Sogroya „korzystając z IGF-1 SDS jako biomarkera dostosowywania dawki, celem jest osiągnięcie wartości IGF-1 SDS w górnym zakresie referencyjnym skorygowanym względem wieku (górnym zakres referencyjny IGF-1 SDS: 0 i +2) w ciągu 12 miesięcy dostosowywania. Jeśli w tym okresie cel ten nie może zostać osiągnięty lub u pacjenta nie zostaną osiągnięte pożądane korzyści kliniczne, należy rozważyć inne sposoby leczenia. Po ustaleniu dawki podtrzymującej somapacitanu należy rozważyć monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia w odstępach co około 6 do 12 miesięcy, mogące obejmować ocenę parametrów biochemicznych (IGF-1, stężenie glukozy i lipidów), składu ciała oraz wskaźnika masy ciała.”

Ocenę jakości badania rejestracyjnego przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie w dwóch z pięciu domen (ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) oraz ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego). W pozostałych domenach ryzyko błędu oceniono jako niskie. W ocenie ogólnego ryzyka błędu systematycznego w związku z powyższym można uznać, że jest ono wysokie. Zidentyfikowane ograniczenia obejmowały: prowadzenie badania rozszerzającego metodą otwartej próby, badacze i ośrodki badawcze pozostawały zaślepione w głównej fazie badania, lecz badanie było otwarte w grupie stosującej codziennie somatropinę jak i w okresie przedłużonym. Oceniający wynik punktu końcowego mogli być świadomi interwencji otrzymanej przez uczestników badania.

Do innych ograniczeń należy między innymi: pacjenci z AGHD w wieku od 23 do 79 lat, krótki okres obserwacji wynoszący 87 tygodni, przypuszczalnie nierówny przydział pacjentów do grup mniej wrażliwych na leczenie hormonem wzrostu, odmienne kryteria włączenia i wykluczenia w Japonii (w związku z powyższym pierwszorzędowy punkt końcowy został dla tego kraju przeanalizowany odrębnie), mała liczebność populacji, brak długoterminowych wyników bezpieczeństwa.

Pierwszorzędowym punktem ocenianym w badaniu rejestracyjnym była ocena procentowej zawartości tłuszczu trzewnego. Zgodnie z EPAR Wnioskodawca przeanalizował pierwszorzędowy punkt końcowy oddzielnie dla Japonii i reszty krajów. Ponieważ procedura dotyczy wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE, wyniki uzyskane w populacji japońskiej nie zostały szczegółowo przedstawione w EPAR. Do badania rejestracyjnego włączani byli pacjenci z 16 krajów, jednakże kryteria kwalifikacji były inne dla pacjentów z Japonii. Różnice obejmują fakt, że kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w Japonii, w przeciwieństwie do reszty świata, były zależne od rodzaju początku choroby AGHD (w dzieciństwie lub dorosłości) oraz obecności lub braku cukrzycy. Kryteria diagnostyczne testów tolerancji insuliny, testów glukagonu i niedoboru hormonu przysadki były różne dla japońskich pacjentów i reszty pacjentów z AGHD.

Do badania rejestracyjnego w fazie głównej włączono 301 nieleczonych wcześniej pacjentów dorosłych z GHD. W sumie 272 pacjentów z AGHD, którzy ukończyli 34-tygodniową fazę główną badania, wzięło również udział w 53-tygodniowym otwartym badaniu rozszerzającym. Okres leczenia w ramach badania jest ograniczony. Należy mieć na uwadze, że pacjenci z AGHD wymagają stosowania hormonu wzrostu przez całe życie.

Pacjenci otrzymujący somatropinę w badaniu głównym zostali ponownie zrandomizowani m.in. do grupy leczonej somapacitanem (somatropina/somapacitan) i stanowili oni subpopulację pacjentów stosujących wcześniej produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu podawany codziennie. Ze względu na małą liczebność grup, wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Średnia wieku pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego wyniosła 45,1 lat (23-77 lat). W badaniu włączano pacjentów z AGHD w wieku od 23 lat do 79 lat, zatem nie oceniano efektów klinicznych u pacjentów w wieku poniżej 23 lat oraz powyżej 80 lat. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lek został zarejestrowany u dorosłych pacjentów, a populacja włączona do badania obejmuje wnioskowaną populację chorych.

Ze względu na małą liczebność grup: somapacitan/somapacitan (n=120), somatropina/somatropina (n=52), placebo/somapacitan: (n=61), somatropina/somapacitan (n=51), wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Na podstawie EPAR podkreślono, że Wnioskodawca wskazał, że schemat dawkowania somapacitanu w badaniu nie był odpowiedni. Docelowy zakres IGF-I SDS wynoszący od -0,5 do +1,75 nie został osiągnięty u 22% badanych pacjentów w głównej fazie leczenia. Odsetek ten był wyższy w podgrupach pacjentów z AGHD, którzy są mniej wrażliwi na leczenie hormonem wzrostu, takich jak kobiety leczone doustnie estrogenami (42%) i pacjenci z AGHD o początku w dzieciństwie (34%). W związku z powyższym, można przypuszczalnie wytłumaczyć fakt odnośnie niższej skuteczności somapacitanu w porównaniu z somatropiną w odniesieniu do niektórych parametrów w badaniu. Zgodnie z dokumentem EPAR pacjenci, którzy są mniej wrażliwi na leczenie hormonem wzrostu, mogli być nierówno podzieleni między ramiona leczenia.

Zgodnie z EAPR na podstawie ograniczonych dostępnych danych, krótkoterminowy profil bezpieczeństwa dla somapacitanu jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa dla somatropiny, jednakże istnieją ograniczone informacje na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania somapacitanu.

Uwzględniając powyższe ograniczenia wnioskowanie na podstawie zebranych danych i oszacowań może być obciążone niepewnością.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

Do badania rejestracyjnego włączano pacjentów z 92 ośrodków z 16 krajów. Na podstawie www.clinicaltrials.gov w badaniu uczestniczyło 5 ośrodków z Polski. Na podstawie EPAR 2021 pacjenci z Polski stanowili 3,7% analizowanej populacji w badaniu.

Na podstawie EPAR odsetek pacjentów pochodzących z USA wynosił 26,3%, a z Japonii 15,3%. Wśród całej populacji 67% stanowili pacjenci rasy białej, 28,7% pacjenci rasy azjatyckiej, a 2,3% pacjenci rasy czarnej/afroamerykańskiej. U 69,7% pacjentów niedobór hormonu wzrostu wystąpił w wieku dorosłym.

Do badania rejestracyjnego włączani byli pacjenci z 16 krajów, jednakże kryteria kwalifikacji były inne dla pacjentów z Japonii. Zgodnie z EPAR 2021 Wnioskodawca przeanalizował pierwszorzędowy punkt końcowy oddzielnie dla Japonii i reszty krajów.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań zawierających inne dane o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na wnioskowanie.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wyniki przedstawione w badaniu rejestracyjnym były raportowane w okresie obserwacji 87 tygodni (34-tygodniowy okres leczenia w głównej fazie badania, następnie 53-tygodniowe badanie rozszerzające). Według EMA leczenie niedoboru hormonu wzrostu w przypadku AGHD często wymaga leczenia przez wiele lat lub przez całe życie.

Ocenę jakości badania rejestracyjnego przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu oceniono jako wysokie w dwóch z pięciu domena (ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) oraz ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego). W pozostałych domenach ryzyko błędu oceniono jako niskie. W związku z powyższym ocena ogólnego ryzyka błędu jest wysoka.

Do badania rejestracyjnego w fazie głównej włączonych było 301 nieleczonych wcześniej pacjentów dorosłych z GHD. W sumie 272 pacjentów z AGHD, którzy ukończyli 34-tygodniową fazę główną badania, wzięło również udział w 53-tygodniowym otwartym badaniu rozszerzającym. Okres leczenia w ramach badania jest ograniczony. Należy mieć na uwadze, że pacjenci z AGHD wymagają stosowania hormonu wzrostu przez całe życie.

W badaniu włączano pacjentów z AGHD w wieku od 23 do 79 lat, zatem nie oceniano efektów klinicznych u pacjentów w wieku poniżej 23 lat i powyżej 80 lat.

Ze względu na małą liczebność grup: somapacitan/somapacitan (n=120), somatropina/somatropina (n=52), placebo/somapacitan: (n=61), somatropina/somapacitan (n=51), wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Na podstawie EPAR podkreślono, że Wnioskodawca wskazał, że schemat dawkowania somapacitanu w badaniu nie był odpowiedni. Docelowy zakres IGF-I SDS wynoszący od -0,5 do +1,75 nie został osiągnięty u 22% badanych pacjentów w głównej fazie leczenia.

Zgodnie z EAPR na podstawie ograniczonych dostępnych danych, krótkoterminowy profil bezpieczeństwa dla somapacitanu jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa dla somatropiny, jednakże istnieją ograniczone informacje na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania somapacitanu.

Do badania rejestracyjnego włączano pacjentów z 92 ośrodków z 16 krajów. Na podstawie www.clinicaltrials.gov w badaniu uczestniczyło 5 ośrodków z Polski. Na podstawie EPAR 2021 pacjenci z Polski stanowili 3,7% analizowanej populacji w badaniu. Na podstawie EPAR odsetek pacjentów pochodzących z USA wynosił 26,3%, a z Japonii 15,3%. Wśród całej populacji 67% stanowili pacjenci rasy białej, 28,7% pacjenci rasy azjatyckiej, 2,3% pacjenci rasy czarnej/afroamerykańskiej. U 69,7% pacjentów niedobór hormonu wzrostu wystąpił w wieku dorosłym. Do badania rejestracyjnego włączani byli pacjenci z 16 krajów, jednakże kryteria kwalifikacji były inne dla pacjentów z Japonii. Zgodnie z EPAR 2021 Wnioskodawca przeanalizował pierwszorzędowy punkt końcowy oddzielnie dla Japonii i reszty krajów.

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań zawierających inne dane o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na wnioskowanie.

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z niedoborem endogennego hormonu wzrostu w terapii zastępczej hormonem wzrostu.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

Zmiana procentowej zawartości tłuszczu trzewnego po 34 tyg. i po 87 tyg. w porównaniu z wartością wyjściową.

Pomiary składu ciała: masa tłuszczowa ciała, masa tkanki tłuszczowej trzewnej, powierzchnia trzewnej tkanki tłuszczowej, masa androidalna tkanki tłuszczowej, masa gynooidalna tkanki tłuszczowej, beztłuszczowa masa ciała, przyrost masy mięśni szkieletowych, całkowita beztłuszczowa masa ciała.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Po 87 tygodniach w stosunku do wartości początkowej:

- zmniejszenie zawartości tłuszczu trzewnego o minimum 1,63 %
- zmniejszenie masy tłuszczowej ciała o minimum 118,07 g
- zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej trzewnej o minimum 196,8 g
- zmniejszenie powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej o minimum 6,71 cm²
- zmniejszenie masy androidalnej tkanki tłuszczowej o minimum 39,76 g
- zwiększenie beztłuszczowej masy ciała o minimum 1 152,79 g
- przyrost masy mięśni szkieletowych o minimum 538,45 g
- zwiększenie całkowitej beztłuszczowej masy ciała o minimum 1 719,87 g

10. PIŚMIENICTWO

Tabela 12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Johannsson 2020	Johannsson G., Gordon M.B., Rasmussen M.H., Håkonsson I.H., Karges W., Sværke C., Tahara S., Takano K., Biller B.M.K. "Once-weekly somapacitan is effective and well tolerated in adults with GH deficiency: a randomized phase 3 trial. Endocrine Society 2020. jc.2019-40640. ClinicalTrials.gov NCT02229851."
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NICE 2003	Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. Technology appraisal guidance Published: 27 August 2003.
PTE 2018	Lewiński A., Smyczyńska J., Stawerska R., Hilczer M., Stasiak M. Wytoczne/Guidelines. "Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po Zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie." Endokrynologia Polska Tom/Volume 69; Numer/Number 5/2018 ISSN 0423-104X
AACE/ACE 2019	American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. 2019 AACE growth hormone task force. ENDOCRINE PRACTICE Vol 25 No. 11 November 2019, 1191.
Endocrine Society 2011	Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Clin Endocrinol Metab, June 2011, 96(6):1587-1609
GHRS 2007	Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. European Journal of Endocrinology (2007) 157 695-700. DOI: 10.1530/EJE-07-0631.
PS/ENA 2008	Guidelines for the treatment of growth hormone excess and growth hormone deficiency in adults. J. Endocrinol. Invest. 31: 820-838, 2008
Pozostałe publikacje	
RP 2019 Omnitrope (somatropinum)	Rekomendacja nr 17/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Omnitrope (somatropina) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)” (BIP 19/2019, strona https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/019/REK/rp_17_2019_omnitrope_ap.pdf)
EPAR Sogroya 2021	Assessment report Sogroya. International non-proprietary name: somapacitan Procedure No. EMEA/H/C/005030/0000. 28 January 2021 EMA/95144/2021 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
SRP 2019 Omnitrope (somatropinum)	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Omnitrope (somatropinum) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)” (BIP 19/2019, strona: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5886-19-2019-zlc)
RP 2020 Genotropin (somatropina)	Rekomendacja nr 1/2020 z dnia 17 stycznia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Genotropin (somatropina) we wskazaniu: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)” (BIP

	nr 260/2019, strona https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/260/REK/RP_1_2020_Genotropin_zaczernione.pdf)
SRP 2020 Genotropin (somatropina)	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Genotropin (somatropinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)” (BIP nr 260/2019, strona https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/260/SRP/u_2_5_200113_s_1_genotropin_somatropinum_w_ref_zacz.pdf)
ChPL Sogroya	Charakterystyka produktu leczniczego Sogroya (somapacitan)
Szczeklik 2021	Strona internetowa: https://www.mp.pl/endokrynologia/wytyczne/173471_niedobor-wzrostu-niskoroslosc
GUS 2021	Baza Demografii GUS z 2021. https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_05_k2.zip&sys=lud [dostęp: 24.01.2022 r.]

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1 Załącznik nr 1

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

[Otwórz](#)

11.2 Załącznik nr 2

Diagram PRISMA

[Otwórz](#)

11.3 Załącznik nr 3

Strategia wyszukiwania

[Otwórz](#)

11.4 Załącznik nr 4

EPAR Sogroya

[Otwórz](#)