



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Ngenla (somatrogon)

we wskazaniu:

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat
i starszych z zaburzeniami wzrostu
spowodowanymi niedostatecznym
wydzielaniem hormonu wzrostu

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2021

Nr: 14/2023

Data ukończenia: 03.03.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	5
1.1 Przedmiot analizy	5
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	5
1.3 Ocena populacji docelowej	5
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	6
1.5 Siła interwencji	6
1.6 Ocena ekonomiczna.....	6
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	6
2 PRZEDMIOT ANALIZY	8
2.1 Informacje podstawowe	8
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	8
2.2.1. Przeciwwskazania.....	8
2.2.2. Diagnostyka	9
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	11
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	11
3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	11
3.1.2. Oszacowanie własne Agencji YLL i DALY	12
3.1.3. Problem zdrowotny - Informacje ogólne	12
3.1.4. Kryteria populacji docelowej	14
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	14
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	15
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	16
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	16
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	16
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	16
3.6. Horizon scanning.....	17
4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	18
4.1. Szacowanie wielkości populacji	18
4.1.1. Opis metodyki	18
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	18
4.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	18
5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	18
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	18
5.2. Opis badań	19
5.3. Dodatkowe informacje o badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	20
5.4. Ocena jakości badań.....	21
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration	21

5.4.2.	Opis komparatora	21
5.4.3.	Opis punktów końcowych	22
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania	22
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	22
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	23
5.5.	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	23
6.	OCENA SIŁY INTERWENCJI	24
6.1.	Ocena skuteczności klinicznej	24
6.2.	Ocena bezpieczeństwa stosowania	26
6.3.	Podsumowanie siły interwencji	27
7.	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	29
7.1.	Dane wejściowe do modelu	29
7.2.	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	29
7.2.1.	Założenia	29
7.2.2.	Dane wejściowe	29
7.2.3.	Wyniki	29
7.3.	Model farmakoekonomiczny	29
7.3.1.	Założenia	29
7.3.2.	Dane wejściowe	30
7.3.3.	Wyniki	30
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	30
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	30
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej	31
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	32
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	32
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	32
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	32
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	32
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	32
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania	32
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	34
9.1.	Populacja docelowa	34
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności	34
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	34
10.	PIŚMIENNICTWO	35
11.	SPIS TABEL I RYSUNKÓW	37
11.1.	Spis tabel	37
11.2.	Spis rysunków	38
12.	ZAŁĄCZNIKI	38

Załącznik 1 Strategie wyszukiwania	38
Załącznik 2. Kategorie „Istotność wyniku badania pierwotnego”	39
Załącznik 3. Kategorie „Poziomów dowodów naukowych”	39

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Ngenla (somatrogen) zarejestrowany 14.02.2022 r. we wskazaniu: Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency, GHD).

Lek został zakwalifikowany do grupy ATC: H01AC08 – leki hormonalne działające ogólnie (bez hormonów płciowych). Decyzją wykonawczą KE zaliczany jest do leków sierocych od 24.01.2013 r. (EU/3/12/1087).

Ngenla jest to roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym 24/60mg. Zalecana dawka somatogonu to 0,66 mg/kg masy ciała podawane raz w tygodniu.

Przeciwwskazania do stosowania to: nadwrażliwość na substancję czynną (somatrogen) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (cytrynian trójsodowy dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyna, chlorek sodu, m-Krezol, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań), potwierdzona aktywność nowotworu, zamknięte nasady kości długich oraz ostra, zagrażająca życiu choroba (u pacjentów, u których wystąpiły powikłania po operacji na otwartym sercu lub w obrębie jamy brzusznej, obrażenia wielonarządowe, ostra niewydolność oddechowa lub podobne stany).

Diagnostyka GHD przeprowadzana jest na podstawie kompleksowych badań klinicznych, auksologicznych, radiologicznych oraz biochemicznych. Najważniejszymi markerami GHD jest poziom hormonu wzrostu (GH), stężenie w surowicy insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), stężenie białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-3).

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

GHD to stan, w którym wydzielanie hormonu wzrostu przez przysadkę mózgową jest niewystarczające. Niedobór hormonu może wynikać z zaburzonej czynności struktur mózgu – przysadki lub podwzgórza. Przyczyny GHD dzieli się na trzy kategorie: wrodzone, nabyte oraz najczęściej rozpoznawana kategoria idiopatyczna.

Główne objawy choroby to w dzieciństwie zmniejszenie dynamiki wzrastania lub jego całkowite zahamowanie, zaburzenia składu ciała (zmniejszenie masy mięśniowej, przyrost tkanki tłuszczowej, zmniejszenie gęstości mineralnej kości), hipoglikemia, hiperlipidemia. Choroba może wpływać na długość życia i ma znaczny wpływ na jego jakość.

Występowanie niskorosłości związanej z GHD oszacowano na ok. 1:4000 do 1:10 000 (EPAR Ngenla). Brak jest wiarygodnych danych dotyczących występowania GHD w Polsce ze względu.

Zgodnie z oszacowaniem Agencji GHD odpowiada w Polsce za 0,7 DALY/100 tyś. Oszacowanie obciążenia populacyjnego stanem klinicznym wg metodologii GBD oparto o dane najbliższe ocenianemu problemowi zdrowotnemu „Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne”, wynoszące ogółem dla Polski w 2019 r. odpowiednio 200,6 DALY/100 tyś. oraz 38,4 YLL/100 tyś. ludności.

Odnaleziono dwie wytyczne kliniczne leczenia niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów pediatrycznych (Pediatric Endocrine Society 2016, GH Research Society 2000). W odnalezionych wytycznych zalecana jest terapia GHD z zastosowaniem hormonu wzrostu, jednakże wytyczne nie odnosiły się bezpośrednio do somatogonu (najpewniej spowodowane jest to niedawną rejestracją ocenianej technologii).

Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne stanowią produkty lecznicze zawierające krótko-działającą, tj. podawaną raz dziennie somatropinę. Somatropina jest rekomendowanym złotym standardem leczenia niedoborów hormonu wzrostu i prowadzi do wyleczenia choroby. Długodziałające produkty somatropiny (lonapegsomatropina, somatrogen, itp.) nie były dotychczas rozpatrywane przez Agencję w ocenianej populacji.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na ok. 1 100 nowych przypadków rocznie. Oszacowana zapadalność na podstawie danych NFZ (SWIAD) jest niższa niż oszacowanie EPAR Ngenla. Przyjęto, że w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu wszyscy pacjenci będą stosować somatrogen raz na tydzień (zamiast dostępnej opcji terapeutycznej, tj. somatropiny, stosowanej raz na dzień). Szacunkowa populacja kwalifikująca się do leczenia w pierwszym i drugim roku po objęciu refundacją to ok. 5 280 pacjentów.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Do analizy włączono dwa badania RCT: badanie CP-4-006, porównujące somatrogon z somatropiną (Deal 2022) oraz badanie w schemacie crossover z sekwencyjnym podaniem somatrogonu i somatropiny (Maniatis 2022).

Ocenę jakości badań przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzi RoB 2.0 (Deal 2022) oraz RoB 2.0 for crossover trials (Maniatis 2022). Ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie dla badania Deal 2022 i wysokie ryzyko błędu systematycznego wskazujące na niepewność wyników dla badania Maniatis 2022. Kategorie w ramach, których stracono najwięcej pozytywnych ocen, to: (1) brak wskazania metody przydzielania interwencji uczestnikom, (2) świadomość otrzymywanej terapii oraz jej możliwy wpływ na ocenę samopoczucia.

1.5 Siła interwencji

Wyniki oceny skuteczności zaprezentowano dla badania Deal 2022 oraz Maniatis 2022.

W badaniu rejestracyjnym CP-4-006 (Deal 2022) odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy somatrogonem a somatropiną. Oceniano wyłącznie surogatowe punkty końcowe (AHV, ang. *annual height velocity*).

Na podstawie badania Maniatis 2022, somatrogon w porównaniu z somatropiną wpłynął na istotną statystycznie poprawę jakości życia, odnoszącą się do: (1) zmniejszenia poziomu ingerencji w życie pacjenta według miernika LI: -15,49 (95%CI -19,71 do -11,27) ($p < 0,0001$); (2) poprawy w wykonywaniu czynności życia codziennego według miernika PGIS-IDA: -14,58 (95%CI: -18,72 do -10,44), $p < 0,0001$). Na niepewność wyników wskazuje brak walidacji skal użytych do oceny skuteczności.

Profil bezpieczeństwa stosowania somatrogonu i somatropiny w obu badaniach (Deal 2022, Maniatis 2022) był podobny i akceptowalny. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w obu badaniach były: ból w miejscu iniekcji, zapalenie nosogardzieli krwiak w miejscu iniekcji, ból głowy oraz gorączka. W badaniach nie odnotowano zgonów. W obydwu badaniach po jednym pacjencie z grupy somatrogonu przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Leczenie somatrogonem w ocenianym wskazaniu nie stanowi postępu terapeutycznego – brak istotnych statystycznie różnic względem aktualnie finansowanej terapii (testowano hipotezę typu non-inferiority).

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z brakiem oceny w badaniach klinicznych punktów końcowych związanych z przeżyciem oraz oceną skuteczności interwencji w odniesieniu punktów końcowych związanych z jakością życia (dla których nie zidentyfikowano walidacji skal) odstąpiono od wykonania modelu ekonomicznego. W związku z porównywalną skutecznością interwencji oraz komparatora, porównywano koszty terapii.

Somatrogon wiąże się z dodatkowymi kosztami terapii [redacted] na pacjenta przy porównywanej skuteczności do somatropiny.

Odnaleziono dwa raporty HTA oraz dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne z Kanady (CADTH 2022) oraz Wielkiej Brytanii (NICE 2022). Zgodnie z oszacowaniami CADTH 2022 ICUR wyniósł 107 714 CA\$/QALY (355 164 PLN/QALY). Oszacowania NICE wskazują ICUR na poziomie od 23 482 GBP/QALY (126 645 PLN/QALY) do 39 484 GBP/QALY (212 927 PLN/QALY). Obie rekomendacje wskazywały na konieczność zrównania kosztów terapii somatrogonem z kosztami najtańszej dostępnej na rynku somatropiny.

Zgodnie z danymi bazy EURIPID somatrogon jest finansowany ze środków publicznych w Belgii, Czechach, Słowenii, Szwecji, Finlandii, Wielkiej Brytanii, Irlandii oraz Szwajcarii.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji i innowacyjności technologii jest ograniczone. Najistotniejsze ograniczenia dotyczące wnioskowania to:

- brak oceny skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych związanych z jakością życia z użyciem walidowanych skal,
- brak walidacji wyników dla surogatowych punktów końcowych,
- wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Maniatis 2022 zgodnie z oceną z zastosowaniem narzędzia Cochrane RoB 2 (brak wskazania metody przydzielania interwencji uczestnikom, świadomość otrzymywanej terapii oraz jej możliwy wpływ na ocenę samopoczucia),
- inne ograniczenia wynikające z metodyki badań Deal 2022, Maniatis 2022 (brak zaślepienia, niewielka liczebność grup badanych, krótki czas obserwacji).

- brak analizy ekonomicznej wynikający z ograniczeń badania klinicznego oraz braku wiarygodnych danych kosztowych.
- ryzyko niedoszacowania liczebności populacji z uwagi na zaniżony wskaźnik zapadalności względem danych EPAR.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

Ocena wskazuje na niezasadne finansowanie somatogonu w ramach TLI (brak potencjału innowacyjnego). Lek powinien być oceniany w ramach standardowej procedury refundacyjnej (na wniosek producenta o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu), podobnie jak wcześniej oceniane produkty somatropiny.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej lek mógłby być włączony do obecnie istniejącego programu lekowego B.19 Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnnością przysadki (ICD-10: E 23).

2 PRZEDMIOT ANALIZY

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

Wystąpiono o przedstawienie opinii jednego eksperta klinicznego – Konsultanta krajowego w dziedzinie endokrynologii – Pana prof. dr hab. A. Lewińskiego.

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego (ChPL Ngenla)

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Ngenla 24 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym. Ngenla 60 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym.
Substancja czynna	somatogon
Oceniane wskazanie	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency, GHD). Kod ICD-10: E23 – Niedoczynność i inne zaburzenia przysadki.
Kryteria diagnostyczne	Diagnostyka GHD przeprowadzana jest na podstawie kompleksowych badań klinicznych, auksologicznych, radiologicznych oraz biochemicznych. Najważniejszymi markerami GHD jest poziom hormonu wzrostu (GH), stężenie w surowicy insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), stężenie białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-3).
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Zalecana dawka to 0,66 mg/kg masy ciała podawane raz w tygodniu.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne.
Mechanizm działania	Somatogon wiąże się z receptorem hormonu wzrostu (GH, growth hormone) i inicjuje kaskadę sygnałową, której kulminacją są zmiany we wzroście i metabolizmie. Zgodnie ze szlakami sygnałowymi GH wiązanie somatogonu prowadzi do aktywacji szlaku sygnałowego STAT5b i zwiększenia stężenia IGF-1 w surowicy. Stwierdzono, że stężenie IGF-1 wzrasta w sposób zależny od dawki podczas leczenia somatogonem, pośrednicząc częściowo w efekcie klinicznym. W rezultacie GH i IGF-1 stymulują zmiany metaboliczne, wzrost liniowy oraz zwiększają tempo wzrostu u dzieci i młodzieży z GHD.
Grupa ATC	H01AC08 – leki hormonalne działające ogólnie (bez hormonów płciowych)
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE z dnia 24.01.2013 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady (znak sierocy: EU/3/12/1087).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Somatogon został dopuszczony do obrotu pod warunkiem przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do raportowania określone są w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach.
Data dopuszczenia do obrotu	14.02.2022 r., EU/1/21/1617/001; EU/1/21/1617/002.
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Europe MA EEIG Belgia

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu są:

- Nadwrażliwość na somatogon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (cytrynian trójsodowy dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyna, chlorek sodu, m-Krezol, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań),
- Potwierdzona aktywność nowotworu u pacjenta,
- Zamknięte nasady kości u pacjentów pediatrycznych.

Ponadto, pacjenci z ostrą, zagrażającą życiu chorobą, u których wystąpiły powikłania po operacji na otwartym sercu lub w obrębie jamy brzusznej, obrażenia wielonarządowe, ostra niewydolność oddechowa lub podobne stany, nie mogą być leczeni somatogonem (ChPL Ngenla).

2.2.2. Diagnostyka

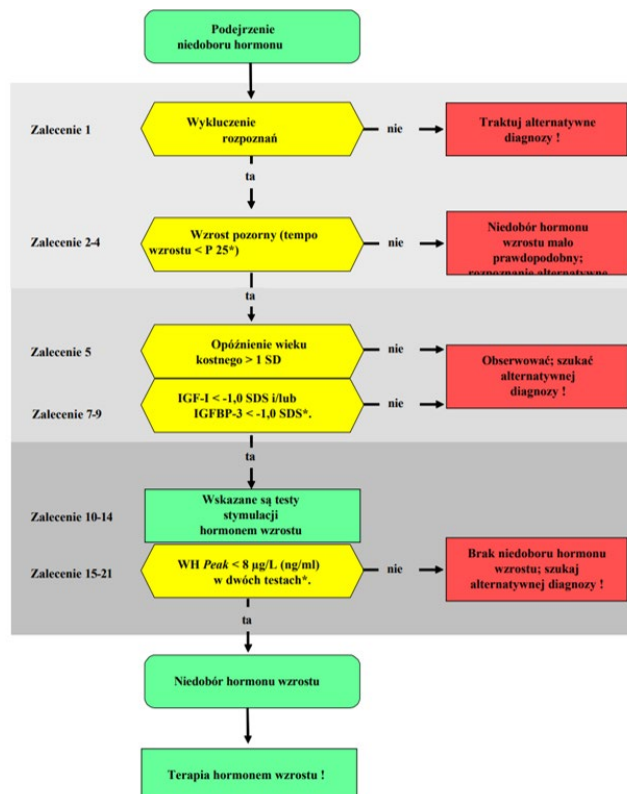
2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Diagnostyka niedoboru hormonu wzrostu jest procesem wieloaspektowym, który początkowo łączy dokładne badanie kliniczne i auksologiczne (wzrost ciała) z badaniami radiologicznymi i biochemicznymi. Obejmuje ona:

- 1) Przed badaniem wydzielania hormonu wzrostu należy wykluczyć inne endokrynologiczne, organiczne, chromosomalne, zespołowe, metaboliczne, kostne i psychospołeczne przyczyny zaburzeń wzrostu.
- 2) Przed wykonaniem inwazyjnych i złożonych testów stymulacji hormonem wzrostu należy oznaczyć w surowicy lub osoczu stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (IGF-1) oraz białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu-3 (IGFBP-3)
- 3) Wykrywanie niedoboru hormonu wzrostu wymaga pomiaru hormonu wzrostu w surowicy lub osoczu. Nie należy wykonywać pojedynczego oznaczenia podstawowego hormonu wzrostu, ponieważ pulsacyjne uwalnianie hormonu wzrostu powoduje silne fizjologiczne wahania stężenia tego hormonu, tak że indywidualne oznaczenia nie mają sensu
- 4) Rozpoznanie niedoboru hormonu wzrostu powinno być postawione tylko w przypadku wystąpienia dwóch patologicznych testów stymulacji hormonem wzrostu, gdy spełnione są powyższe kryteria auksologiczne, kliniczne, radiologiczne i laboratoryjne.
- 5) W okresie noworodkowym i niemowlęcym niedobór hormonu wzrostu często wiąże się z patologiczną tendencją do hipoglikemii, żółtaczką przedłużoną i mikropenisem. Testów stymulacji hormonem wzrostu nie należy stosować w okresie noworodkowym i niemowlęcym, ponieważ nie zostały one ustalone dla tego wieku.
- 6) Dzieci i młodzież z niedoborem hormonu wzrostu powinny być badane pod koniec wzrostu po przerwaniu terapii hormonem wzrostu w celu ustalenia, czy występuje ciężki niedobór hormonu wzrostu u dorosłych (ponowne badanie). Wyklucza się młodzież z ciężką wrodzoną niedoczynnością przysadki lub ciężką nabytą niedoczynnością przysadki. U tych pacjentów leczenie należy kontynuować bez przerwy i bez ponownej diagnostyki.

Pierwsze sygnały o niedoborze hormonu wzrostu uzyskuje się zwykle na podstawie wyników badań auksologicznych i klinicznych. Niedobór hormonu wzrostu w dzieciństwie i młodości powinien być diagnozowany przede wszystkim na podstawie parametrów auksologicznych i klinicznych, które w drugiej kolejności powinny być uzupełnione laboratoryjnymi parametrami chemicznymi i radiologicznymi (AWMF 2022).

Rysunek 1. Schemat postępowania u dzieci i młodzieży z podejrzeniem niedoboru hormonu (AWMF 2022).



2.2.1.2 Monitorowanie

Monitorowanie leczenia opisano poniżej na podstawie programu lekowego B.19. „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10 E.23)”.

Tabela 2. Monitorowanie leczenia w ramach programu lekowego B.19. „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10 E.23)”

Częstotliwość	Badania
Po 90 dniach	Pomiar stężenia IGF-1.
Co 90 dni	Próba zagęszczenia moczu z ewentualną korektą dawki hormonu antydiuretycznego (dotyczy niektórych świadczeniobiorców z WNP - najczęściej po zabiegach neurochirurgicznych z moczówką prostą).
	Test stymulacji wydzielania gonadotropin (z użyciem preparatu do stymulacji wydzielania gonadotropin - 4 pomiary stężeń FSH i LH oraz 1 pomiar stężeń estrogenów i androgenów) - dotyczy świadczeniobiorców z opóźnionym lub przedwczesnym pokwitaniem).
Co 180 dni	Pomiar stężenia glukozy we krwi z pomiarem odsetka glikowanej hemoglobiny A _{1c} lub co 365 dni.
	Test obciążenia glukozą z pomiarem glikemii i insulinemii.
Co 180 dni	Pomiar stężenia TSH
	Pomiar stężenia IGF-1
	Pomiar stężenia fT ₄
	W zależności od potrzeb: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie witaminy 25OH wit. D lub wit. 1,25(OH)2D3; • jonogram w surowicy krwi (co najmniej pomiar stężenia Na⁺, fosforanów oraz Ca całkowitego i Ca²⁺); • stężenie fosforanów w moczu; • stężenie wapnia w moczu.
Co 365 dni	RTG śródreżcza z bliższą przynasadą kości przedramienia (do oceny wieku kostnego)
	Przy podejrzeniu złuszczenia głowy kości udowej: <ul style="list-style-type: none"> • konsultacja ortopedyczna, • RTG lub USG stawów biodrowych, • poszerzone o TK lub MRI stawów biodrowych.
	W przypadku wystąpienia objawów pseudo-tumor cerebri: <ul style="list-style-type: none"> • konsultacja okulistyczna, • konsultacja neurologiczna, • obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego TK z kontrastem lub MRI.
	W przypadku podejrzenia lub wznowy choroby rozrostowej lub innych poważnych powikłań: <ul style="list-style-type: none"> • konsultacja okulistyczna, • konsultacja neurologiczna, • konsultacja neurochirurgiczna, • morfologia krwi z rozmazem, • TK z kontrastem lub MRI OUN, • inne konsultacje i badania w zależności od potrzeb.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

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.

3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Nie odnaleziono danych szacujących obciążenie kliniczne wywołane GHD. Oszacowanie DALY oparto o dane najbliższe ocenianemu problemowi zdrowotnemu, tj. o oszacowanie DALY dla „Zaburzeń endokrynologicznych, metabolicznych, krwi i immunologicznych”.

Zgodnie z badaniem GBD 2019 prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) GHD klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: „Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne” (ICD-10: 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**). Kategoria nie jest jednak specyficzna dla ocenianego wskazania.

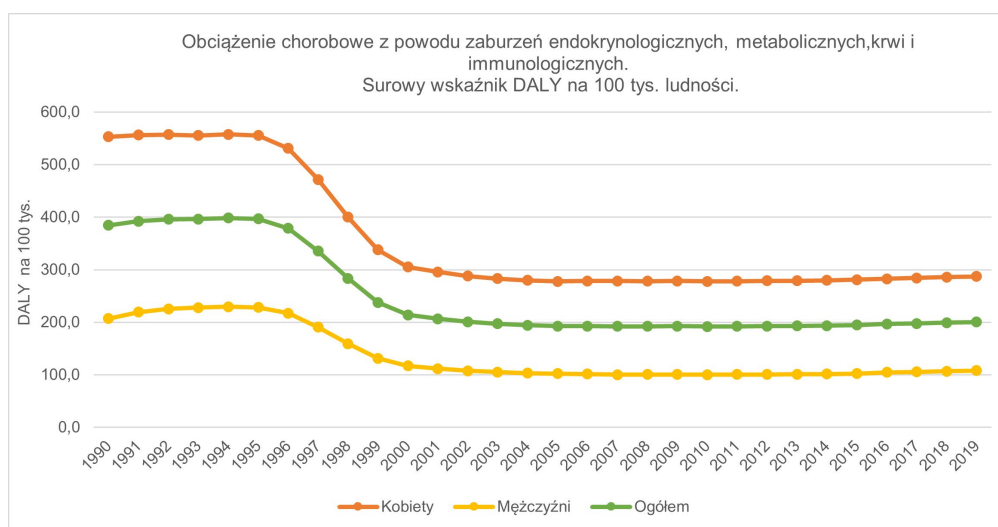
W Polsce w 2019 roku nie odnotowano nowych przypadków osób z „Zaburzeniami endokrynologicznymi, metabolicznymi, krwi i immunologicznymi” (zapadalność wg. danych GBD wskazuje 0/100 tys. u obu płci), chorobowość związana z tą kategorią schorzenia wynosiła 4 834,4/100 tys. u obu płci.

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).

Wykresy trendu dla DALY i YLL znajdują się poniżej.

Rysunek 2. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990–2019



Rysunek 3. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990–2019

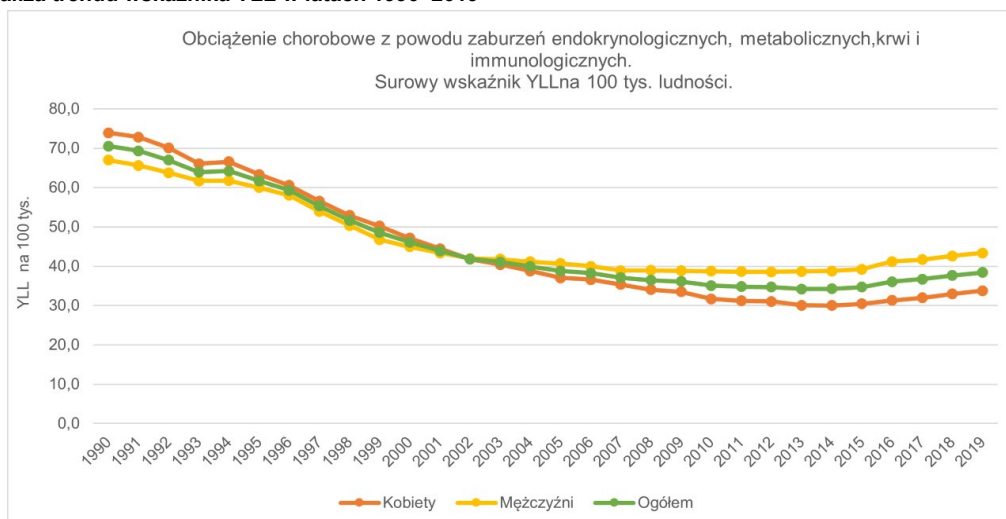


Tabela 3. Wagi niesprawności

Problem zdrowotny	Stan ciężkości	Opis stanu	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne	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: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp 28.02.2023 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi, metabolicznymi, krwi i immunologicznymi.

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	6 691,4	8 074,2	14 765,6
DALY	56 944,2	20 144,0	77 088,2

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp 28.02.2023 r.]

3.1.2. Oszacowanie własne Agencji YLL i DALY

Dodatkowo przeprowadzono oszacowanie DALY w populacji zgodnej z wnioskowaną. Posłużono się danymi NFZ dotyczącymi szacowanej populacji. Oszacowanie komponenty YLD dla DALY oparto również o wagę niesprawności kategorii: „Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków”. Przyjęte założenia wskazują oszacowanie minimalne (założono brak wpływu na przeżycie pacjentów).

Tabela 5. Oszacowanie własne YLL i DALY dla pacjentów z GHD

Parametr	YLL	YLL / 100 tys	DALY	DALY/ 100 tys
Wartość	-	-	259	0,7

3.1.3. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Definicja

Kod ICD-10: ICD-10: E.23 - Niedoczynność i inne zaburzenia przysadki.

Niedobór hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency, GHD)

GHD to stan, w którym wydzielanie hormonu wzrostu przez przysadkę mózgową jest niewystarczające. Niedobór hormonu może wynikać z zaburzonej czynności struktur mózgu – przysadki lub podwzgórza. Ponieważ często nie udaje się ustalić przyczyny, zwykle używa się określenia „idiopatyczny niedobór hormonu wzrostu”.

We wrodzonym niedoborze hormonu wzrostu objawy pojawiają się już w okresie noworodkowym. Należą do nich:

- objawowa hipoglikemia (zmniejszenie stężenia glukozy we krwi),
- przedłużająca się żółtaczka w okresie noworodkowym,
- niedorozwój prącia u chłopców,

- deficyt wzrostu występujący od pierwszych lat życia,
- nadmierne gromadzenie podskórnej tkanki tłuszczowej w starszym wieku, przy istotnym niedoborze wzrostu,
- dziecięce proporcje i wyraz twarzy (m.in. drobna twarzoczaszka z uwypuklonymi guzami czołowymi – wypukłe czoło),
- wysoki tembr głosu,
- często towarzyszące opóźnione występowanie lub brak cech dojrzewania płciowego.

Nabyta somatotropinowa niedoczynność przysadki może wystąpić w każdym wieku. Do jej objawów należą:

- w dzieciństwie zmniejszenie dynamiki wzrastania lub jego całkowite zahamowanie,
- zaburzenia składu ciała: zmniejszenie masy mięśniowej, przyrost tkanki tłuszczowej,
- zmniejszenie gęstości mineralnej kości (np. osteoporoza),
- hipoglikemia (zmniejszenie stężenia glukozy we krwi),
- hiperlipidemia (zwiększone stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi) (MP 2022).

Typowym objawem GHD u dzieci jest zaburzenie wzrostu, objawiające się wolniejszym tempem wzrastania niż można by się spodziewać na podstawie wykresu wzrostu dla danego obszaru geograficznego. GHD jest podstawowym wskazaniem do leczenia hormonem wzrostu dzieci.

Istnieją różne przyczyny GHD, które można podzielić na różne kategorie:

- 1) Wrodzone (przyczyny organiczne, takie jak aplazja przysadki mózgowej, pierwotny zespół pustego siodła itp. lub genetyczne, w tym różne mutacje),
- 2) Nabyte (guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, najczęściej czaszkomogłok, uraz głowy, infekcja itp., uraz głowy, zakażenie itp.),
- 3) Idiopatyczna (brak jednoznacznej etiologii).

Etiologia dziecięcej GHD jest zwykle pochodzenia podwzgórzowego z upośledzonym wydzielaniem somatoliberyny (GHRH), przy czym najczęstszym rozpoznaniem jest izolowany idiopatyczny GHD.

U noworodków objawy kliniczne wrodzonej GHD przysadki obejmują głęboką hipoglikemię, napady hipoglikemiczne, przedłużającą się żółtaczkę oraz małopłytkowość i wnetrostwo u chłopców. Pacjenci zdiagnozowani w młodszym wieku mają zazwyczaj cięższą postać GHD, częściej cierpią z powodu mnogich niedoborów hormonów przysadki i zwykle mają więcej komplikacji po urodzeniu. Znaczne zmniejszenie wzrostu może być widoczne w ciągu pierwszych kilku miesięcy. Jest to czasami związane z opóźnieniem zamknięcia ciemiączka.

Chociaż najbardziej oczywistą cechą GHD może być niski wzrost, choroba ma szerokie implikacje zdrowotne. Dzieci z GHD mogą mieć małą twarz, ręce i stopy, nadmiar podskórnej tkanki tłuszczowej, zmniejszoną masę mięśniową, cienkie włosy i paznokcie, wysoki głos, opóźnione dojrzewanie szkieletowe i zębowe oraz opóźnione dojrzewania. Ponadto, GHD może wpływać na funkcje poznawcze i ogólne samopoczucie. Gdy towarzyszą jej inne niedobory przysadki, mogą wystąpić dalsze objawy kliniczne.

Epidemiologia

Występowanie niskorostłości związanej z GHD oszacowano na ok. 1:4000 do 1:10 000 (EPAR Ngenla).

Brak jest wiarygodnych danych dotyczących występowania GHD u dzieci i młodzieży w Polsce ze względu na brak kompleksowych badań epidemiologicznych w tym wskazaniu.

Rokowanie

Pacjenci z wczesnie zdiagnozowanym GHD, mają duże szanse na poprawę wzrostu. Według EPAR, mężczyźni są bardziej wrażliwi na leczenie hormonem wzrostu, przez co mają szansę na szybsze efekty leczenia w porównaniu do kobiet.

Gdy wzrost liniowy pacjentów z GHD osiągnie swój limit, nie będzie wymagana kontynuacja leczenia za pomocą GH. Nie wszystkie zdiagnozowane dzieci będą odczuwać skutki choroby w dorosłym życiu (EPAR Ngenla).

Leczenie GHD musi być stosowane od momentu rozpoznania, aż do momentu zakończenia procesu wzrastania, który określa się na podstawie wieku kostnego (ocenianego na podstawie badania Rtg kośćca nadgarstka i ręki lewej) oraz tempa wzrastania. Leczenie często trwa wiele lat, nawet kilkanaście. Codzienne iniekcje są dla dziecka problemem, związanym zarówno z bolesnością codziennych iniekcji, jak i funkcjonowaniem w grupie rówieśniczej, szczególnie w okresie wyjazdów wakacyjnych (lek trzeba przechowywać w lodówce). Z tego powodu – jak dowodzą badania naukowe – stosowanie się do zaleceń (*compliance*) systematycznie spada wraz z czasem trwania leczenia (wg. opinii eksperckiej).

3.1.4. Kryteria populacji docelowej

Zgodnie z ChPL, początkowo wnioskodawca (Pfizer Europe MA EEIG) wystąpił o następujące wskazanie dla produktu leczniczego Ngenla: „długotrwałe leczenie pacjentów pediatrycznych z zaburzeniem wzrostu spowodowanym niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu”. W późniejszym czasie podjęto jednak decyzję o aktualizacji wskazania i ostatecznie wnioskowane wskazanie brzmi następująco: „leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu”. Nie wskazano szczegółowej diagnostyki.

Poniżej zaprezentowano kryteria włączenia populacji docelowej w badaniach klinicznych (Deal 2022, Maniatis 2022).

Tabela 6. Kryteria włączenia populacji docelowej w badaniach klinicznych

Badanie	Kryteria populacji docelowej
Deal 2022	Kryteria włączenia: pacjenci w wieku przedpokwitaniowym (chłopcy: 3-11 lat, dziewczynki: 3-10 lat) ze zdiagnozowanym GHD, o HV zawierającym się poniżej 25 percentyla dla wieku chronologicznego (HV < -0,7 SDS), z wyjściowym poziomem IGF-1 poniżej standaryzowanego średniego poziomu (IGF-1 SDS \leq -1) oraz którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą rhGH.
Maniatis 2022	Kryteria włączenia: pacjenci pediatryczni w wieku od >3 do <18 lat (w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu) ze stwierdzoną izolowaną postacią GHD lub GHD o podłożu wielokrotnych niedoborów hormonów przysadki, o IGF SDS <2 jeszcze przed rozpoczęciem terapii rhGH, którzy leczeni byli somatropiną (iniekcja podskórna raz na dobę) oraz stosowali stabilną dawkę (\pm 10%) przez \geq 3 miesiące przed badaniem przesiewowym.

PODSUMOWANIE:

Kryteria populacji docelowej GHD w ChPL Ngenla są zgodne z kryteriami stosowanymi w badaniach klinicznych, przy czym w ChPL nie wskazano szczegółowej diagnostyki.

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu GHD przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą wyszukiwarki internetowej.

Przeszukano również następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>; data dostępu: 23.02.2023 r.);
- National Guideline Clearinghouse, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, www.guideline.gov; data dostępu: 23.02.2023r.);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>; data dostępu: 23.02.2023 r.);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>; data dostępu: 23.02.2023 r.);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au>; data dostępu: 23.02.2023 r.);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>; data dostępu: 23.02.2023 r.);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search; data dostępu: 23.02.2023 r.);
- Wyszukiwarka Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.02.2023 r., stosując słowa kluczowe: " growth hormone deficiency guidelines", " growth hormone deficiency treatment", " growth hormone deficiency treatment standard". Z powodu niedawnej rejestracji, nie znaleziono wytycznych klinicznych, w których znalazłoby się odniesienie do ocenianej technologii (somatogon). Odnaleziono dwa dokumenty wytycznych dotyczących GHD. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót rok, kraj	Rekomendowane interwencje
Pediatric Endocrine Society PES 2016 Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none">• PES zaleca stosowanie hormonu wzrostu u dzieci i młodzieży ze stwierdzonym niedoborem hormonu wzrostu (GHD) w celu uniknięcia znacznej niskorosłości (jakość wysoka, silne zalecenie).• Rekomendowana dawka początkowa wynosi 0,16-0,24 mg/kg/tydz.(22-35 μg/kg/dzień), przy czym wysokość kolejnych dawek powinna być ustalana indywidualnie (jakość niska, silne zalecenie).• W celu monitorowania pacjenta, należy badać poziom IGF-I w surowicy, a w przypadku gdy jego stężenie przekroczy zakres normy ściśle określony dla wieku pacjenta, wymagane jest obniżenie dawki GH (jakość bardzo niska, słabe zalecenie).• Leczenie hormonem wzrostu nie powinno być kontynuowane po osiągnięciu przez pacjenta prędkości wzrostu poniżej 2- 2,5 cm/rok (jakość niska, silne zalecenie).

<p>GH Research Society, GHRH 2000 Stany Zjednoczone</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z potwierdzonym GHD powinni zacząć terapię rekombinowanym hGH jak najszybciej po postawieniu diagnozy; • Hormon wzrostu powinien być podawany w godzinach wieczornych; • Pacjenci powinni uczęszczać na wizyty kontrolne co 3-6 miesięcy, rutynowa kontrola powinna być prowadzona przez pediatrę endokrynologa lub lekarza pierwszego kontaktu (we współpracy z lekarzem pediatrą); • Bardzo ważne jest, aby zmaksymalizować wzrost za pomocą terapii jeszcze przed rozpoczęciem dojrzewania. Jeśli uda się to osiągnąć, zwiększenie dawki w tym okresie może nie być konieczne.
---	---

Skróty: GHD – niedobór hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*); IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*); GH – hormon wzrostu (ang. *growth hormone*); hGH – ludzki hormon wzrostu (ang. *human growth hormone*).

Dodatkowo zasięgnięto opinii eksperta klinicznego. W opinii wskazano, iż: „Leczenie dzieci z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu (somatotropinowa niedoczynność przysadki, SNP) jest w Polsce stosowane od ponad 30 lat. Standardy postępowania klinicznego są zbieżne ze światowymi - nie są dostępne krajowe zalecenia postępowania klinicznego w tej jednostce chorobowej.

Leczenie GHD w Polsce jest objęte programem lekowym Ministerstwa Zdrowia (B19) i jest w pełni refundowane dla wszystkich dzieci spełniających kryteria włączenia leczenia. Kryteria te są zbieżne z kryteriami zawartymi w charakterystyce produktu lekowego z wyłączeniem grupy dzieci poniżej 3 roku życia. Dotychczas stosowanym i refundowanym lekiem była somatotropina (ludzki rekombinowany hormon wzrostu, rhGH) podawana w codziennych iniekcjach podskórnych (1 x dziennie wieczorem, podskórnie)”.

PODSUMOWANIE:

Odnaleziono dwa dokumenty zawierające wytyczne dotyczące leczenia niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów pediatrycznych. W odnalezionych wytycznych zalecane jest stosowanie hormonu wzrostu. Obecnie dostępne wytyczne nie uwzględniają somatogonu jako rekomendowanej opcji terapeutycznej w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu (najpewniej spowodowane jest to niedawną rejestracją ocenianej technologii). W wytycznych PES 2016 podkreślono, że wysokość dawek tGH powinny być ustalane indywidualnie w przebiegu terapii. GH Research Society rekomenduje jak najszybszy początek terapii hGH (po postawieniu diagnozy) oraz wizyty kontrolne w przebiegu terapii co 3-6 miesięcy.

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Ngenla (somatogon) nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Wcześniejsze oceny Agencji dotyczą innych terapii stosowanych u pacjentów GHD.

Odnaleziono jedną wcześniejszą ocenę Agencji w ramach TLI w zakresie długodziałających produktów somatropiny w odmiennej populacji pacjentów: Sogroya (somapacitan) w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych.

Tabela 8. Wcześniejsze oceny Agencji w zakresie długodziałających produktów somatropiny.

Dokument i data wydania	Wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności	Niedobór endogennego hormonu wzrostu, w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD).	Rada Przejrzystości nie rekomenduje uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności: Sogroya (somapacitan) we wskazaniu: niedobór endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD), w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych.

Somatropina podawana raz dziennie (Genotropin, Omnitrope, Norditropin NordiFlex) była oceniana w Agencji i jest aktualnie dostępna w ramach następujących programów lekowych:

- B.19. Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)
- B.38. Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (ICD-10: N.18)
- B.41. Leczenie Zespołu Prader – Willi (ICD-10: Q.87.1)
- B.42. Leczenie niskorosłych dzieci z Zespołem Turnera (ZT) (ICD-10: Q.96)
- B.64. Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10: R.62.9)
- B.111. Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie ICD-10: E.23.0)

PODSUMOWANIE:

Długodziałające produkty somatropiny (np. somatogon) nie były dotychczas rozpatrywane w ocenianej populacji (leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu).

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: somatropina
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: somatropina
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: somatropina.

Spśród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 20 lutego 2023 roku w niedoborze hormonu wzrostu refundowane są następujące produkty somatropiny:

- Genotropin 12, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 (36 j.m.) mg
- Genotropin 5,3, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 (16 j.m.) mg
- Norditropin NordiFlex, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 10 mg/1,5 ml
- Norditropin NordiFlex, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 5 mg/1,5 ml
- Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.)
- Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.)

Dostępne w ramach następujących programów lekowych:

- B.19. Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)
- B.38. Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (ICD-10: N.18)
- B.41. Leczenie Zespołu Prader – Willi (ICD-10: Q.87.1)
- B.42. Leczenie niskorosłych dzieci z Zespołem Turnera (ZT) (ICD-10: Q.96)
- B.64. Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10: R.62.9)
- B.111. Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E.23.0).

Ww. programy lekowe obejmują dodatkowe wskazania, które nie są jeszcze zarejestrowane dla leku Ngenla (somatogonu).

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Brak uwag

PODSUMOWANIE:

Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne stanowią produkty lecznicze zawierające krótko-działającą, tj. podawaną raz dziennie somatropinę. Somatropina podawana raz dziennie jest rekomendowanym złotym standardem leczenia niedoborów hormonu wzrostu.

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Niedobór hormonu wzrostu (GHD, ang. *growth hormone deficiency*) to stan, w którym wydzielanie hormonu wzrostu przez przysadkę mózgową jest niewystarczające. Niedobór hormonu może wynikać z zaburzonej czynności struktur mózgu – przysadki lub podwzgórza. Istnieją różne przyczyny GHD, które można podzielić na trzy kategorie: wrodzone, nabyte oraz najczęściej rozpoznawana kategoria idiopatyczna.

Główne objawy choroby to w dzieciństwie zmniejszenie dynamiki wzrastania lub jego całkowite zahamowanie, zaburzenia składu ciała (zmniejszenie masy mięśniowej, przyrost tkanki tłuszczowej, zmniejszenie gęstości mineralnej kości), hipoglikemia, hiperlipidemia.

Występowanie niskorosłości związanej z GHD oszacowano na ok. 1:4000 do 1:10 000 (EPAR Ngenla). Brak jest wiarygodnych danych dotyczących występowania GHD u dzieci i młodzieży w Polsce ze względu na brak kompleksowych badań epidemiologicznych w tym wskazaniu.

Zgodnie z oszacowaniem Agencji GHD odpowiada w Polsce za 0,7 DALY/100 tys. Oszacowanie obciążenia populacyjnego stanem klinicznym wg metodologii GBD oparto o dane najbliższe ocenianemu problemowi zdrowotnemu „Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne”, wynoszące ogółem dla Polski w 2019 r. odpowiednio 200,6 DALY/100 tys. oraz 38,4 YLL/100 tys. ludności.

Nie odnaleziono jakichkolwiek wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia GBD, w których rekomendowane byłoby stosowanie somatogonu (najpewniej spowodowane jest to niedawną rejestracją ocenianej technologii).

3.6. Horizon scanning

W celu odnalezienia badań klinicznych dla GHD przeprowadzono przeszukiwanie w bazie clinicaltrials.gov. Odnaleziono łącznie 152 badania kliniczne prowadzone w populacji pediatrycznej (tj. w populacji pacjentów do 18 r.ż.). Większość badań, szczególnie zakończonych dotyczyła somatropiny podawanej codziennie. Najnowsze badania dotyczą głównie długodziałających produktów somatropiny zarówno dotyczących nowych produktów leczniczych jak i nowych subpopulacji.

4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1. Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z ChPL Ngenla (somatrogon) do leczenia mogą zostać zakwalifikowane dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starsze z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency, GHD).

Informacje na temat zapadalności na GHD zidentyfikowano na podstawie EPAR Ngenla. Nie zidentyfikowano wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących występowania GHD u dzieci i młodzieży w Polsce. W celu oszacowania wielkości populacji korzystano z baz danych NFZ (za lata 2015-I połowa 2022) oraz GUS (2021).

Zgodnie z informacją wskazaną w EPAR częstość występowania niskorosłości związanej z GHD została oszacowana na około 1:4 000 do 1:10 000 (EPAR Ngenla).

Liczby pacjentów korzystających z programu lekowego „B.19. Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)” w latach 2015-I połowa 2022 zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Liczba pacjentów korzystających z programu lekowego „B.19. Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)” w latach 2015-I połowa 2022 (NFZ, ŚWIAD)

Program lekowy	Liczebność	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I połowa)
B.19.	Nowi pacjenci	868	866	944	1 344	1 421	1 108	1 036	665
	Wszyscy pacjenci	4 270	4 519	4 831	5 511	6 047	5 935	5 867	5 255

Chorobowość oszacowana na podstawie danych NFZ (ICD-10: E23; do I połowy 2022; SWIAD) wynosi 15 441 pacjentów. Zapadalność oszacowana na podstawie zarejestrowanych przypadków dla roku 2021 (NFZ) wynosi w Polsce 1: 36 591. Nowe przypadki rocznie oszacowano na podstawie średniej liczby nowych pacjentów, włączonych do programu B.19. na podstawie danych NFZ (SWIAD) za lata 2015-I połowa 2022. Dla mianownika przyjęto wartość 7,5 roku z uwagi na dostępność danych w roku 2022 wyłącznie do I połowy. Liczbę osób leczonych rocznie oraz docelową liczebność populacji w skali roku również oszacowano na podstawie średniej wszystkich pacjentów włączonych do programu B.19. w latach 2015-I połowa 2022.

Ponieważ nie zaobserwowano trendu wzrostowego dla liczebności nowych przypadków (pacjentów korzystających z programu B.19.) odstąpiono od przygotowania prognozy na kolejne lata dla ocenianej jednostki chorobowej. Przyjęto, że w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu wszyscy pacjenci będą stosować somatrogon raz na tydzień (zamiast dostępnej opcji terapeutycznej, tj. somatropiny, stosowanej raz na dzień). Według opinii eksperta klinicznego przejście rynku może być mniejsze i sięgać 30-40%.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: ok. 1 100

Liczba osób leczonych rocznie: ok. 5 280

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: ok. 5 280

Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 5 280

Szacowana populacja w drugim roku: ok. 5 280

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej w pierwszym i drugim roku (potencjalnej refundacji ocenianej technologii) oszacowano na ok. 5 280 pacjentów. Oszacowana zapadalność na podstawie danych NFZ (SWIAD) i GUS (2021) jest niższa niż dane epidemiologiczne wskazywane w EPAR Ngenla.

5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących somatrogonu we wskazaniu leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu

wzrostu, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 20 lutego 2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w Załączniku nr 1. Strategie 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. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Populacja zgodna z ocenianym wskazaniem: dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.	Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Oceniana interwencja: Ngenla (somatogon) wstrzyknięcie podskórne.	Interwencja niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia.
Komparator	somatropina (refundowane produkty) lub lonapegsomatropina (nierefundowana, ale oceniana równolegle w ramach TLI)	Brak leczenia
Punkty końcowe	Brak ograniczeń	
Typ badań	Poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności: 1) przeglądy systematyczne literatury lub 2) badania pierwotne oceniające skuteczność/efektywność (badania randomizowane z grupą kontrolną; badania z grupą kontrolną, jeśli brak jest badań randomizowanych).	
Inne	Publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	Publikacje w innych językach, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i> , badania oceniające wyłącznie farmakokinetykę.

5.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono dwa pierwotne badania z randomizacją (RCT). W publikacji Deal 2022 zaprezentowano wyniki porównania somatogonu (podawanego raz na tydzień) z somatropiną podawaną raz dziennie (Deal 2022). W publikacji Maniatis 2022 przedstawiono wyniki badania dotyczącego obciążenia chorobą i preferencji pacjentów przyjmujących somatropiną i somatogon w dwóch grupach sekwencyjnych. Charakterystykę badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka odnalezionych badań klinicznych.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/ Komparator	Punkty końcowe
Deal 2022 (CP-4-006) <u>Źródło finansowania:</u> OPKO Health (badanie); Pfizer Inc (wsparcie z opracowaniu treści)	<u>Rodzaj badania:</u> Międzynarodowe, wielośrodkowe, badanie kliniczne 3 fazy <u>Randomizacja:</u> badanie randomizowane (1:1). <u>Zaślepienie:</u> brak <u>Typ hipotezy:</u> Non-inferiority (założony margines: -1,8 cm/rok) <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> Dzieci w wieku przedpokwitaniowym (chłopcy w wieku od 3 do 11 lat; dziewczynki w wieku od 3 do 10 lat), u których rozpoznano GHD, z zaburzeniami wzrost i HV. Brak wcześniejszej terapii rhGH. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza choroba nowotworowa, wcześniejsza radioterapia lub chemioterapia, wskaźnik masy ciała (BMI) < -2 SDS (standaryzowany względem wieku i płci), przeciwciała anty-RhGH podczas badania przesiewowego, karłowatość psychospołeczna, wystąpienie nieprawidłowości chromosomalne lub dzieci po narodzeniu małe jak na swój wiek ciążowy, cukrzyca typu 1 lub typu 2. 	<u>Interwencja:</u> Grupa A: somatogon podawany raz na tydzień (0.66 mg/kg/tydzień) <u>Komparator:</u> Grupa B: somatropina podawana raz dziennie (0.24 mg/kg/tydzień)	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Roczne tempo wzrastania (AHV) w 12 miesiącu. <u>Drużorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Tempo wzrastania (HV) w 6 miesiącu, Zmiana w wartości wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu (ΔHTSDS) w 6 i 12 miesiącu, Zmiana dojrzałości kości (ang. bone maturation, ΔBM) w 12 miesiącu, Zmiana poziomu insulinopodobnego czynnika wzrostu (ΔIGF-1), Zmiana poziomu odchylenia standardowego czynnika wzrostu (ΔIGF-1 SDS).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/ Komparator	Punkty końcowe
		<u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 109 Grupa B: 115		
Maniatis 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.	<u>Rodzaj badania:</u> Międzynarodowe, wielośrodkowe, badanie kliniczne typu crossover 3 fazy <u>Randomizacja:</u> badanie randomizowane (1:1) <u>Zaślepienie:</u> brak <u>Typ hipotezy:</u> brak <u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 3 do 18 lat z izolowaną postacią GHD lub GHD jako części wielorakich niedoborów hormonów przysadki mózgowej, • Pacjenci, u których IGF-1 w SDS < 2 (przed rozpoczęciem terapii rhGH), • Pacjenci poddani leczeniu stabilną dawką ($\pm 10\%$) somatropiny raz dziennie przez ≥ 3 miesiące przed badaniem przesiewowym. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza choroba nowotworowa, • wcześniejsza radioterapia lub chemioterapia, • karłowatość psychospołeczna, • dzieci małe jak na swój wiek ciążowy z masą urodzeniową i/lub wzrostem po narodzeniu ≤ 2 SDS w stosunku do wieku ciążowego, • wystąpienie nieprawidłowości chromosomalne (włączając zespół Turnera), • obecność innych znanych przyczyn niskorosłości, • cukrzyca, • w przeszłości, terapia GHD inna niż Somatropin Pen, Somatropin GoQuick Pen, HumatroPen lub Omnitrope, lub otrzymanie długo działających preparatów rhGH; • zamknięte nasady kości długich. <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A (sekwencja 1): 43 Grupa B (sekwencja 2): 44	<u>Interwencja:</u> somatrogon podawany raz na tydzień (0.66 mg/kg/tydzień) <u>Komparator:</u> somatropina podawana raz dziennie (dawka równoważna dziennej dawce rhGH przed rozpoczęciem badania) <u>Grupa A (sekwencja 1):</u> somatropina → somatrogon <u>Grupa B (sekwencja 2):</u> somatrogon → somatropina	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Poziom niedogodności w życiu (LI, ang. overall life interference). oceniany za pomocą kwestionariusza DCOA 1 (ang. Dyad Clinical Outcome Assessment Questionnaire). <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PGIS-IDA (ang. Patient Global Impression Severity Scale-Impact on Daily Activities) - wynik kwestionariusza, • DCOA 1 – wyniki dla pozostałych pytań kwestionariusza (poza LI), • DCOA 2 – wyniki kwestionariusza.

Skróty: GHD, niedobór hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency); GH, hormony wzrostu (ang. growth hormone); HV, height velocity; AHV, annual height velocity; rhGH, rekombinowany ludzki hormon wzrostu (ang. recombinant human growth hormone); IGF-1, insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor 1); SDS, standard deviation score; PGIS-IDA, Patient Global Impression Severity Scale - Impact on Daily Activities; DCOA, Dyad Clinical Outcome Assessment Questionnaire.

5.3. Dodatkowe informacje o badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Odnaleziono dwa badania kliniczne oceniające długoterminowe bezpieczeństwo somatrogonu w populacji pediatrycznej (patrz Tabela 8). Dodatkowo odnaleziono informację o badaniach oceniających skuteczność somatrogonu w populacji pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu (patrz Tabela 9).

Tabela 12. Badania kliniczne dotyczące somatrogonu w populacji zgodnej z ocenianą.

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data zakończenia	Liczba pacjentów
NCT05602766	IV	Jeszcze nie rekrutuje	Grudzień 2022	Czerwiec 2028	229
NCT05509894	IV	Jeszcze nie rekrutuje	Listopad 2023	Czerwiec 2028	565

Tabela 13. Badania kliniczne dotyczące somatrogonu w populacji pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu.

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data zakończenia	Liczba pacjentów
NCT01225666	II	Zakończone	Sierpień 2010	Sierpień 2011	52
NCT01909479	III	Zakończone	Czerwiec 2013	Sierpień 2016	202

PODSUMOWANIE:

Odnaleziono informację o dwóch badaniach klinicznych oceniających długoterminowe bezpieczeństwo somatrogonu w ocenianej populacji (planowane ukończenie w czerwcu 2028). Somatrogon był również przedmiotem badań klinicznych w populacji pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu.

5.4. Ocena jakości badań

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

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0. W związku z brakiem wyników w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach klinicznych, ocenę jakości badań ograniczono wyłącznie do pierwszorzędowych punktów końcowych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie, tj. Deal 2022 oraz Maniatis 2022.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 (Deal 2022, Maniatis 2022)

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako pewne zastrzeżenia	
	Deal 2022	Maniatis 2022
Badanie		
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z czasu stosowania interwencji oraz potencjalnego przeniesienia efektu w wyniku zmiany terapii	Nie dotyczy	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Wysokie
Ogólne ryzyko błędu	Niskie	Niskie

Tabela 15. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 (Deal 2022)

Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	waga	D1	D2	D3	D4	D5	Ocena końcowa
somatrogon	somatropina	roczne tempo wzrastania (AHV) w 12 miesiącu	1,0						

Skróty: D1 - Randomisation process; D2 - Deviations from the intended interventions; D3 - Missing outcome data; D4 - Measurement of the outcome; D5 - Selection of the reported results. Kolor zielony – niskie; Kolor żółty – pewne zastrzeżenia; Kolor czerwony – wysokie.

Tabela 16. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 for crossover trials (Maniatis 2022)

Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	waga	D1	S	D2	D3	D4	D5	Ocena końcowa
somatrogon	somatropina	LI (ang. overall life interference)	1,0							

Skróty: D1 - Randomisation process; D2 - Deviations from the intended interventions; D3 - Missing outcome data; D4 - Measurement of the outcome; D5 - Selection of the reported results. Kolor zielony – niskie; Kolor żółty – pewne zastrzeżenia; Kolor czerwony – wysokie.

WNIOSKI:

Niskie ryzyko błędu systematycznego pozytywnie wpływa na wiarygodność wyników badania Deal 2022 (zgodnie z oceną w skali Risk of bias Tool).

Z kolei na niepewność wyników badania Maniatis 2022 wskazuje wysokie ryzyko błędu systematycznego. Kategorie w ramach, których stracono najwięcej pozytywnych ocen, to:

- 1) brak wskazania metody przydzielania interwencji uczestnikom,
- 2) świadomość otrzymywanej terapii oraz jej możliwy wpływ na ocenę samopoczucia.

5.4.2. Opis komparatora

W badaniach jako komparator zastosowano somatropinę, która jest refundowana w Polsce (zgodnie z informacjami w rozdziale 3.4). Somatropina jest złotym standardem leczenia niedoborów wzrostu – nie ma konieczności charakteryzowania naturalnego przebiegu choroby.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Charakterystyka punktów końcowych w ocenie skuteczności przedmiotowej technologii została przedstawiona w poniższej tabeli opracowanej na podstawie publikacji Deal 2022 oraz Maniatis 2022. W opisywanych badaniach nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych. Brak walidacji wyników zaprezentowanych surogatowych punktów końcowych HV, LI utrudnia jednoznaczną interpretację wyników.

Drugorzędowe punkty końcowe wskazane w publikacjach Deal 2022 (Δ HTSDS, Δ BM, Δ IGF-1, Δ IGF-1 SDS) oraz Maniatis 2022 (DCOA 1 poza LI, DCOA 2) były surogatami, a wyniki dla tych punktów nie były komparatywne.

Tabela 17. Charakterystyka punktów końcowych

Badanie	Kategoria	Punkt końcowy		Charakterystyka i procedura	Interpretacja wyników
		Nazwa	Obserwacja		
Deal 2022	Surogat	AHV (ang. Annual height velocity)	12 mies.	Roczna wartość tempa wzrastania, tj. AHV (po 12 miesiącu) została wyrażona w cm/rok. Pomiaru dokonano przy użyciu skalibrowanego, zamontowanego na ścianie stadiometru. Przy każdej wizycie rejestrowano 3 niezależne odczyty. HV w ujęciu rocznym została obliczona jako zmiana w wysokości od wizyty 2 (stan wyjściowy) do wizyty 6 (6 miesięcy) i wizyty 8 (12 miesięcy).	Wyższy wyn k wskazuje na poprawę
		HV (ang. height velocity)	6 mies.		
Maniatis 2022	Jakość życia	LI (ang. life interference) na podstawie kwestionariusza DCOA 1 (ang. Dyad Clinical Outcome Assessment Questionnaire 1)	6 mies.	LI, tj. poziom odczuwanej niedogodności w życiu, jest miarą obciążenia pacjentów leczeniem (<i>treatment burden</i>). Poziom LI oceniany za pomocą kwestionariusza DCOA 1 (ang. Dyad Clinical Outcome Assessment Questionnaire 1). LI wyrażone jest w postaci MD, jako różnica w całkowitej liczbie punktów pomiędzy raz w tygodniu podawanym somatrogenem a raz dziennie podawaną somatropiną po każdym 12-tygodniowym okresie leczenia. Całkowity liczb punktów LI jest oparty na 7 domenach: (1) wpływ na codzienne czynności, (2) czynności społeczne, (3) rekreacja /rozrywka, (4) spędzanie nocy poza domem, (5) podróże, (6) zmiany w rutynie życia, (7) niepokój spowodowany iniekcjami. Pozostałe pytania DCOA 1 były oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe.	Wyższy wyn k wskazuje na mniejszy komfort życia
	Jakość życia	PGIS-IDA (ang. Patient Global Impression Severity Scale-Impact on Daily Activities)	6 mies.	Kwestionariusz zawierający pytania nt. wpływu codziennego i tygodniowego podawania leków na czynności życia codziennego. Pytania oceniane są w 7-punktowej skali od „nie występuje” do „wyjątkowo silny”.	Wyższy wyn k wskazuje na mniejszy komfort życia.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (RCT) o niskim ryzyku błędu systematycznego. W związku z brakiem innych badań klinicznych oceniających te same punkty końcowe nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodności zewnętrznej wyników. Średnia wieku pacjentów w badaniu klinicznym Deal 2022 wyniosła 7,7 lat i była niższa od mediany wieku pacjentów w Polsce leczonych w ramach programu lekowego B.19 – 13 lat. Mimo, tej różnicy skuteczność somatrogonu w warunkach polskich powinna być porównywalna do obecnie stosowanej somatropiny.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Główne ograniczenia wynikające z metodyki badań obejmują:

- brak walidacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych (szczególnie związanych z oceną jakości życia),
- brak walidacji wyników dla surogatowych punktów końcowych,
- zastosowaniem metody otwartej próby (open-label) (przy czym wg EPAR EMA wskazuje, że ponieważ zarówno interwencja jak i komparator są przeznaczone do iniekcji podskórnej ale różnią się częstotliwością dawkowania, akceptowalne jest przeprowadzenie otwartego badania),
- stosunkowo niewielka liczebność grup badanych,
- krótki okres obserwacji.

Ograniczenia metodyczne zidentyfikowane w badaniu RCT Deal 2022:

- testowano hipotezę non-inferiority przy założonym marginesie: -1,8 cm/rok,

- brak oceny efektów klinicznych u pacjentów między 12 a 18 rokiem życia (do badania włączono pacjentów między 3 a 11 rokiem życia).

Ograniczenia metodyczne zidentyfikowane w badaniu RCT Maniatis 2022:

- interwencja i komparator różniły się sposobem dawkowania – świadomość na temat stosowanej terapii mogła wpływać na końcową ocenę samopoczucia przez pacjentów,
- skrócone wyniki oceny bezpieczeństwa: nie podano liczby wszystkich zdarzeń niepożądanych które wystąpiły w przebiegu badania, a tabela zbiorcza zawierała jedynie zdarzenia niepożądane o częstotliwości $\geq 5\%$. Zdarzenia niepożądane przypisywane były do stosowanej interwencji lub komparatora, niezależnie od sekwencji (ze względu na charakter crossover badania).

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Główne ograniczenie stanowi:

- brak wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych dla przeżycia całkowitego,
- brak wyników oceny skuteczności w oparciu o zwalidowane skale wykorzystywane do oceny punktów końcowych.

5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Do analizy włączono dwa badania RCT: badanie rejestracyjne CP-4-006, porównujące somatrogon z somatropiną (Deal 2022) oraz badanie crossover z sekwencyjnym podaniem somatrogonu i somatropiny (Maniatis 2022). Wybór komparatora był uzasadniony.

Ocenę jakości badania Deal 2022 przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie. Ocena ta pozytywnie wpływa na wiarygodność wyników badania Deal 2022 (zgodnie z oceną w skali Risk of bias Tool).

Badanie Maniatis 2022 oceniono za pomocą zmodyfikowanego narzędzia „RoB 2.0 for crossover trials”. Na podstawie oceny ustalono wysokie ryzyko błędu systematycznego, wskazujące na niepewność wyników badania Maniatis 2022. Kategorie w ramach, których stracono najwięcej pozytywnych ocen, to: (1) brak wskazania metody przydzielania interwencji uczestnikom, (2) świadomość otrzymywanej terapii oraz jej możliwy wpływ na ocenę samopoczucia.

Ograniczenia wynikające z badań w kontekście ocenianego problemu zdrowotnego, to:

- brak walidacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych (szczególnie związanych z oceną jakości życia),
- brak walidacji wyników dla surogatowych punktów końcowych,
- wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Maniatis 2022,
- inne ograniczenia wynikające z metodyki (brak zaślepienia, niewielka liczebność grup badanych, krótki czas obserwacji).

6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Do analizy włączono dwa badania RCT: badanie CP-4-006, porównujące somatrogon z somatropiną (Deal 2022) oraz badanie crossover z sekwencyjnym podaniem somatrogonu i somatropiny (Maniatis 2022).

Skuteczność interwencji oceniano w odniesieniu do jakości życia oraz surogatowych punktów końcowych (Tabela 10). Nie zidentyfikowano dowodów obejmujących walidację skal użytych do oceny wyników. Nie istnieje również możliwość wyznaczania QALYG lub LYG.

Na podstawie badania Deal 2022 zastosowanie somatrogonu w porównaniu z somatropiną nie wykazało istotnych statystycznie różnic w:

- rocznym tempie wzrastania wg miernika AHV po 12 miesiącach obserwacji, MD=0,33 [95%CI: -0,24; 0,89] oraz po 6 miesiącach obserwacji, MD=0,55 [95%CI: -0,13; 1,23].

Na podstawie badania Maniatis 2022 zastosowanie somatrogonu w porównaniu z somatropiną wpłynęło istotnie statystycznie na:

- zmniejszenie poziomu ingerencji w życie pacjenta wg miernika LI (ang. *life interference* na podstawie kwestionariusza DCOA 1) po 6 miesiącach obserwacji, MD=-15,49 [95%CI: -19,71; -11,27],
- poprawę w wykonywaniu czynności życia codziennego wg miernika PGIS-IDA po 6 miesiącach obserwacji, MD=-14,58 [95%CI: -18,72; -10,44].

Odniesienia do kategorii istotności wyniku badania pierwotnego oraz kategorii poziomów dowodów naukowych zestawiono w Załącznikach.

Tabela 18. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie	Poziom wiarygodności	Kategoria punktu końcowego	Typ punktu końcowego	Punkt kliniczny	Punkt czasowy	Parametr	Wartość punktowa	Dolna granica CI	Górna granica CI	SE	P	Istotność kliniczna
Deal 2022	B	Surogat	Pierwszorzędowy	AHV	12 miesiąc	MD	0,33	-0,24	0,89	-	ns	Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
Deal 2022	B	Surogat	Drugorzędowy	AHV	6 miesiąc	MD	0,55	-0,13	1,23	-	ns	Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
Maniatis 2022	C	Jakość życia	Pierwszorzędowy	LI (DCOA 1)	6 miesiąc	MD	-15,49	-19,71	-11,27	-	p<0,001	IS różnice na korzyść interwencji
Maniatis 2022	C	Jakość życia	Drugorzędowy	PGIS-IDA	6 miesiąc	MD	-14,58	-18,72	-10,44	-	p<0,001	IS różnice na korzyść interwencji

Skróty: MD - różnica średnich (ang. mean difference); B - Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji), C - RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT)). Definicje punktów końcowych zostały wskazane w Tabeli 9.

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej na podstawie ChPL Ngenla oraz odnalezionych dowodów naukowych, tj. Deal 2022 i Maniatis 2022.

Według ChPL Ngenla często zgłaszane działania niepożądane po leczeniu somatrogonem to: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. injection site reaction, ISR) (25,1%), ból głowy (10,7%) i gorączka (10,2%).

Tabela 19. Działania niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (ChPL Ngenla)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, eozynofilia	Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)
	Niewydolność nadnerczy	Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często ($\geq 1/10$)
Zaburzenia oka	Alergiczne zapalenie spojówek	Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka uogólniona	Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, ból kończyn	Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ¹ , gorączka	Bardzo często ($\geq 1/10$)

Odnosiniki: 1 - Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują: ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień, świąd, obrzęk, stwardnienie tkanki, zasinienie, krwotok, uczucie ciepła, przerost tkanki, stan zapalny, deformację, pokrzywkę.

Na podstawie Deal 2022, ogółem zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone u 95 (87,2%) pacjentów w grupie somatrogonu podawanego raz w tygodniu i 97 (84,3%) pacjentów w grupie somatropiny podawanej raz dziennie. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie somatrogonu (84,4%) niż w grupie somatropiny (78,3%). Większość zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania somatrogonu vs. somatropiny miała łagodne (54,1% vs 60,0%) lub umiarkowane (24,8% vs 19,1%) nasilenie (Tabela 14).

Tabela 20. Stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianej technologii (Deal 2022)

Kategorie ciężkości	Somatrogon (N=109) n (%)				Somatropin (N=115) n (%)			
	Łagodne	Umiark.	Ciężkie	Total	Łagodne	Umiark.	Ciężkie	Total
Liczba uczestników z jakimkolwiek AEs	59 (54,1)	27 (24,8)	9 (8,3)	95 (87,2)	69 (60,0)	22 (19,1)	6 (5,2)	97 (84,3)

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane

* Bezpieczeństwo w 12-miesięcznym okresie obserwacji (średni czas trwania leczenia: somatrogon: 363 dni; somatropina: 355 dni).

W badaniu nie odnotowano zdarzeń związanych ze zgonem. Jeden pacjent w grupie somatrogonu przerwał udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (zaobserwowano rumień i opuchliznę w miejscu wstrzyknięcia). Częstość zmniejszania dawki lub czasowego odstawienia leku z powodu zdarzeń niepożądanych była ogólnie niska (2,2% [n = 5]) i podobna pomiędzy somatrogonem (2,8% [n = 3]) a somatropiną (1,7% [n = 2]).

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (Deal 2022)

Kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs)	somatrogon (N=109) n (%)	somatropina (N=115) n (%)
Liczba zdarzeń AEs	868	570
Jakiegokolwiek AEs	92 (84,4%)	90 (78,3%)
Przynajmniej jedno poważne AEs	3 (2,8%)	2 (1,7%)
Przynajmniej jedno ciężkie AEs	9 (8,3%)	6 (5,2%)
Przynajmniej jedno AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	1 (0,9%)	0 (0%)
Przynajmniej jedno AEs prowadzące do zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania udziału w badaniu	3 (2,8%)	2 (1,7%)
Ból w miejscu iniekcji	43 (39,4%)	29 (25,2%)
Zapalenie nosogardzieli	25 (22,9%)	29 (25,2%)
Ból głowy	18 (16,5%)	25 (21,7%)
Gorączka	18 (16,5%)	16 (13,9%)
Kaszel	9 (8,3%)	9 (7,8%)
Wymioty	8 (7,3%)	9 (7,8%)
Anemia	7 (6,4%)	7 (6,1%)

Kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs)	somatrogon (N=109) n (%)	somatropina (N=115) n (%)
Ból stawów	5 (4,6%)	8 (7,0%)
Zapalenie oskrzeli	3 (2,8%)	9 (7,8%)

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane

* Bezpieczeństwo w 12-miesięcznym okresie obserwacji (średni czas trwania leczenia: somatrogon: 363 dni; somatropina: 355 dni).

W badaniu Maniatis 2022 (crossover) raportowano zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem somatrogonu podawanego raz w tygodniu oraz somatropiny podawanej raz dziennie, niezależnie od sekwencji. Ogółem zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia somatrogonem wystąpiły u 47 (54%) oraz u 38 (44,2%) osób leczonych somatropiną. Wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.

W badaniu nie odnotowano zdarzeń związanych ze zgonem. Jeden pacjent (1,1%) w trakcie leczenia somatrogonem przerwał udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (ból i opuchlizna w miejscu iniekcji). Pacjent należał do grupy leczonej sekwencją somatrogon → somatropina, nie był leczony somatropiną. Ponadto trzech pacjentów w trakcie leczenia somatropiną tymczasowo przerwało udział w badaniu. W tych przypadkach zdarzenia niepożądane obejmowały: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, zapalenie ucha środkowego oraz ogólne zakażenie wirusowe – wszystkie określono jako łagodne oraz uznano je za niezwiązane z badaną interwencją.

Ogólna częstość występowania nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych była większa u pacjentów będących w trakcie leczenia somatropiną (brak istotności klinicznej w różnicach pomiędzy grupami).

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (Maniatis 2022)

n (%)	somatrogon (n = 87)	somatropina (n = 86)
Jakiegokolwiek AEs	47 (54%)	38 (44,2%)
Przynajmniej jedno AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	1 (1,1%)	0
Przynajmniej jedno AEs prowadzące do czasowego przerwania udziału w badaniu	0	3 (3,5%)
Najczęstsze AEs (>5% w każdym okresie leczenia)		
Ból w miejscu iniekcji	13 (14,9%)	11 (12,8%)
Krwik w miejscu iniekcji	4 (4,6%)	8 (9,3%)
Zapalenie nosogardzieli	6 (6,9%)	5 (5,8%)
Ból głowy	6 (6,9%)	5 (5,8%)

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; n – liczba pacjentów z przynajmniej jednym zdarzeniem niepożądany.

WNIOSKI:

- Profil bezpieczeństwa stosowania somatrogonu i somatropiny w obu badaniach (Deal 2022, Maniatis 2022) był podobny.
- Wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.
- AEs prowadzące do przerwania leczenia występowały tylko w grupie somatrogonu, przy czym obejmowały tylko po jednym pacjencie w każdym badaniu.
- W żadnym z badań nie odnotowano zdarzeń związanych ze zgonem.
- Według ChPL Ngenla często zgłaszane działania niepożądane po leczeniu somatrogonem to: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (25,1%), ból głowy (10,7%) i gorączka (10,2%). Najczęstsze zdarzenia raportowane w obu ramionach: (1) badania Deal 2022, to: ból w miejscu iniekcji (39,4% vs. 25,2%), zapalenie nosogardzieli (22,9% vs. 25,2%); (2) badania Maniatis 2022, to: ból w miejscu iniekcji (14,9% vs. 12,8%), krwik w miejscu iniekcji (4,6% vs. 9,3%).

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Na podstawie badania Maniatis 2022, somatrogon (Ngenla) w porównaniu z somatropiną wpłynął na istotną statystycznie poprawę jakości życia, odnoszącą się do:

- 1) **zmniejszenia poziomu ingerencji w życie pacjenta według miernika LI** (95% CI w grupie leczonej somatrogonem: 8,63 (5,05 do 12,22); w grupie leczonej somatropiną: 24,13 (20,61 do 27,65)).
- 2) **poprawy w wykonywaniu czynności życia codziennego według miernika PGIS-IDA** (95% CI: -14,58 (-18,72 do -10,44), p<0,0001).

W badaniu rejestracyjnym CP-4-006 (Deal 2022) odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do punktów końcowych.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w obu badaniach były: ból w miejscu iniekcji, zapalenie nosogardzieli krwiał w miejscu iniekcji, ból głowy oraz gorączka. W badaniach nie odnotowano zdarzeń związanych ze zgonem. W obydwu badaniach jeden pacjent z grupy leczonej somatrogonem przerwał udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1. Dane wejściowe do modelu

W związku z brakiem oceny w badaniach klinicznych punktów końcowych związanych z przeżyciem oraz oceną skuteczności interwencji w odniesieniu punktów końcowych związanych z jakością życia (dla których nie zidentyfikowano walidacji skal) odstąpiono od wykonania modelu ekonomicznego. W związku z porównywalną skutecznością interwencji oraz komparatora, porównywano koszty terapii.

7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

Przyjęto następujące założenia przy oszacowaniu kosztów interwencji i komparatora:

- Lek stosowany w monoterapii i zgodnie z dawkowaniem w ChPL w przypadku interwencji oraz średnia tygodniowa dawka/pacjenta na podstawie danych NFZ dla komparatora.
- Uwzględniono jedynie koszty zakupu substancji czynnej.
- Średnia masa ciała pacjentów została oszacowana [redacted]. Założenie przyjęto w celu umożliwienia porównania kosztów pomiędzy innymi długodziałającymi odpowiednikami hormonu wzrostu, tj. somatrogonu i lonapegsomatropiny.

7.2.2. Dane wejściowe

Koszty:

- Średni koszt substancji czynnej interwencji na poziomie [redacted] na podstawie danych EURIPID.
- Średni koszt substancji czynnej komparatora na poziomie 10,23 zł/mg na podstawie danych NFZ.

Zużycie:

- Średnie zużycie somatrogonu, zgodnie z zalecanym dawkowaniem u pacjentów o masie ciała [redacted].
- Średnie zużycie somatropiny, zgodnie z danymi NFZ dla programu lekowego B.19 Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23) na poziomie 6,1147 mg/tydzień.

7.2.3. Wyniki

Poniżej zestawiono oszacowanie kosztów somatrogonu w porównaniu z somatropiną.

Tabela 23. Koszt terapii

substancja	preparat	Dawka; mg/tydzień	Koszt terapii na cykl [zł]	Roczny koszt terapii [zł]	Koszt terapii w horyzoncie badania [zł]
Oceniana technologia:					
somatrogon	Ngenla	[redacted]	[redacted]	25 217	[redacted]
Komparator					
somatropina	Refundowane leki	6,1147	63	3 253	6 506
Różnica	-	-	-	21 964	[redacted]

Kurs walut na dzień 09.01.2023 r.: 1 EUR = 4,697 PLN

PODSUMOWANIE:

Somatrogon wiąże się z dodatkowymi kosztami terapii rzędu [redacted] ocnie na pacjenta przy porównywanej skuteczności do somatropiny.

7.3. Model farmakoekonomiczny

W związku z brakiem oceny w badaniach klinicznych istotnych klinicznie punktów końcowych odstąpiono od wykonania modelu ekonomicznego.

7.3.1. Założenia

Nie dotyczy.

7.3.2. Dane wejściowe

Nie dotyczy

7.3.3. Wyniki

Nie dotyczy

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej somatrogonu w ocenianym wskazaniu, przeprowadzono przegląd systematyczny literatury (patrz analiza kliniczna).

Nie odnaleziono jakichkolwiek analiz ekonomicznych.

WNIOSKI:

Brak opublikowanych analiz ekonomicznych najprawdopodobniej wynika z niedawnej rejestracji leku.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania somatrogonu w ocenianym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono 22 lutego 2023 przy zastosowaniu słów kluczowych somatrogon, Ngenla. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne, obie pozytywne (NICE 2022 i CADTH 2022). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, kraj, źródło	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
Canada's Drug and Health Technology Agency Kanada CADTH 2022	Długoterminowe leczenie pacjentów pediatrycznych z niewystarczającą sekrecją hormonu wzrostu	Refundacja pozytywna pod warunkami: Lek powinien być przepisany przez lekarza pediatrę endokrynologa Koszty terapii nie powinny być wyższe niż koszty terapii najtańszą somatropiną	Uzasadnienie rekomendacji: <ul style="list-style-type: none">• Wyniki dwóch badań klinicznych wykazały, iż Ngenla wiąże się z poprawą wyników związanych z wzrastaniem, takich jak zwiększenie wzrostu liniowego, bez nadmiernego wpływu na przyspieszenie wieku kostnego.• Skuteczność Ngenla była porównywalna z Genotropiną w zakresie wzrostu liniowego w 12 miesiącu obserwacji.• Nie ma dowodów uzasadniających wyższe koszty terapii Ngenla nad Genotropiną• Trzyletni wpływ na budżet płatnika nie powinien przekraczać CA\$1,965,211. W ramach analizy ekonomicznej CADTH zoptymalizował założenia analizy kosztów użyteczności przygotowanej przez wnioskodawcę. Zgodnie z oszacowaniami ICUR wyniósł 107 714 CA\$/QALY (355 164 PLN/QALY). Somatrogon był interwencją dominującą po uwzględnieniu redukcji ceny o 20%.
National Institute for Care and Health Excellence Wielka Brytania NICE 2022	Leczenie zaburzeń wzrostu u dzieci i młodzieży powyżej 3 r.ż.	Rekomendacja pozytywna	Somatrogon jest rekomendowany w zakresie wskazania rejestracyjnego. W przypadku gdy inne terapie stanowią opcje terapeutyczne powinno się stosować najtańszą z nich. Zgodnie z oszacowaniami ICUR wyniósł od 23 482 GBP/QALY (126 645 PLN/QALY) do 39 484 GBP/QALY (212 927 PLN/QALY).

WNIOSKI:

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na konieczność zrównania kosztów terapii somatrogenem z kosztami najtańszej terapii somatropiną.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z brakiem oceny w badaniach klinicznych punktów końcowych związanych z przeżyciem oraz oceną skuteczności interwencji w odniesieniu punktów końcowych związanych z jakością życia (dla których nie zidentyfikowano walidacji skal) odstąpiono od wykonania modelu ekonomicznego. W związku z porównywalną skutecznością interwencji oraz komparatora, porównywano koszty terapii.

Somatrogen wiąże się z dodatkowymi kosztami terapii [REDACTED] rocznie na pacjenta przy porównywanej skuteczności do somatropiny.

Odnaleziono dwa raporty HTA oraz dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne z Kanady (CADTH 2022) oraz Wielkiej Brytanii (NICE 2022). Obie rekomendacje wskazywały na konieczność zrównania kosztów terapii somatrogenem z kosztami najtańszej dostępnej na rynku somatropiny.

Zgodnie z danymi bazy EURIPID somatrogen jest finansowany ze środków publicznych w Belgii, Czechach, Słowenii, Szwecji, Finlandii, Wielkiej Brytanii, Irlandii oraz Szwajcarii.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Niepewność metodyki materiału dowodowego, związane jest z:

- brakiem oceny skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych związanych z jakością życia z użyciem walidowanych skal,
- brakiem walidacji wyników dla surogatowych punktów końcowych,
- innymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki (brakiem zaślepienia, niewielką liczebnością grup badanych, krótkim czasem obserwacji).

Ograniczenia metodyczne zidentyfikowane w badaniu RCT Deal 2022:

- testowano hipotezę non-inferiority przy założonym marginesie: -1,8 cm/rok,
- brak oceny efektów klinicznych u pacjentów między 12 a 18 rokiem życia (do badania włączono pacjentów między 3 a 11 rokiem życia).

Ograniczenia metodyczne zidentyfikowane w badaniu RCT Maniatis 2022:

- interwencja i komparator różniły się sposobem dawkowania – świadomość na temat stosowanej terapii mogła wpływać na końcową ocenę samopoczucia przez pacjentów,
- skrócone wyniki oceny bezpieczeństwa: nie podano liczby wszystkich zdarzeń niepożądanych które wystąpiły w przebiegu badania, a tabela zbiorcza zawierała jedynie zdarzenia niepożądane o częstotliwości $\geq 5\%$. Zdarzenia niepożądane przypisywane były do stosowanej interwencji lub komparatora, niezależnie od sekwencji (ze względu na charakter *crossover* badania).

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Do badania Deal 2022 włączono pacjentów z 83 ośrodków w 21 krajach. Badanie było realizowane m.in. w Polsce. Polscy pacjenci stanowili 8,5% całkowitej populacji badanej (19/224). Większość (ok. 74,6%) stanowiły osoby rasy białej. Istnieje przekonanie, że wyniki uzyskane w badaniu klinicznym mogą być przeniesione na warunki polskie.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Oszacowanie liczebności populacji jest ograniczone dostępnością aktualnych danych epidemiologicznych zarówno na świecie, w Europie jak i Polsce.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Główne ograniczenie stanowi oszacowanie kosztów stosowania leku na podstawie publicznie dostępnych danych cenowych, które nie uwzględniają potencjalnych mechanizmów podziału ryzyka i możliwości obniżenia kosztów leku w ramach negocjacji cenowych.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy. W związku z brakiem oceny w badaniach klinicznych punktów końcowych związanych z przeżyciem oraz oceną skuteczności interwencji w odniesieniu punktów końcowych związanych z jakością życia (dla których nie zidentyfikowano walidacji skal) odstąpiono od wykonania modelu ekonomicznego.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone. Najistotniejsze ograniczenia dotyczące wnioskowania to:

- brak oceny skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych związanych z jakością życia z użyciem walidowanych skal,
- brak walidacji wyników dla surogatowych punktów końcowych,
- wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Maniatis 2022 zgodnie z oceną z zastosowaniem narzędzia Cochrane RoB 2 (brak wskazania metody przydzielania interwencji uczestnikom, świadomość otrzymywanej terapii oraz jej możliwym wpływem na ocenę samopoczucia),
- inne ograniczenia wynikającymi z metodyki badań Deal 2022, Maniatis 2022 (brakiem zaślepienia, niewielką liczebnością grup badanych, krótkim czasem obserwacji).

- brak analizy ekonomicznej wynikający z ograniczeń badania klinicznego oraz braku wiarygodnych danych kosztowych.
- ryzyko niedoszacowania liczebności populacji z uwagi na zaniżony wskaźnik zapadalności względem danych EPAR.

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

9.1. Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

W badaniu klinicznym nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych. Biorąc pod uwagę typ hipotezy tj. non-inferiority w zakresie tempa wzrastania, wskaźniki oceny efektywności powinny obejmować tempo wzrastania oraz jakość życia mierzoną uznanym kwestionariuszem, np. EQ-5D lub SF-36 w celu oceny korzyści płynących z dawkowania leku raz w tygodniu zamiast raz dziennie.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne obejmują:

- tempo wzrastania – w zakresie marginesu non-inferiority, tj. ok. 1,8–2,0 cm, oraz
- różnicę w jakości życia mierzoną kwestionariuszem EQ-5D lub SF-36 i przekraczającą minimalną istotną klinicznie różnicę (MCID, minimally clinically important difference).

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Deal 2022** Ch. L. Deal, Joel Steelman, Elpis Vlachopapadopoulou, Renata Stawerska, Lawrence A Silverman, Moshe Phillip, Ho-Seong Kim, CheolWoo Ko, Oleg Malievskiy, Jose F Cara, Carl L Roland, Carrie Turich Taylor, Srinivas Rao Valluri, Michael P Wajnrajch, Aleksandra Pastrak, Bradley S Miller, Efficacy and Safety of Weekly Somatrogen vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 107, Issue 7, July 2022, Pages e2717–e2728, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac220>
- Maniatis 2022** Aristides K Maniatis, Mauri Carakushansky, Sonya Galcheva, Gnanagurudasan Prakasam, Larry A Fox, Adriana Dankovcikova, Jane Loftus, Andrew A Palladino, Maria de los Angeles Resa, Carrie Turich Taylor, Mehul T Dattani, Jan Lebl, Treatment Burden of Weekly Somatrogen vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Randomized Study, *Journal of the Endocrine Society*, Volume 6, Issue 10, October 2022, bvac117, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac117>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- PES 2016** Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Pozyskano z: <https://www.karger.com/Article/FullText/452150> [data dostępu: 02.03.23 r.]
- GH Research Society 2000** Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. Pozyskano z: <https://academic.oup.com/jcem/article/85/11/3990/2852253> [data dostępu: 02.03.23 r.]
- NICE 2023** Somatrogen for treating growth disturbance in children and young people aged 3 years and over. Technology appraisal guidance. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta863/resources/somatrogen-for-treating-growth-disturbance-in-children-and-young-people-aged-3-years-and-over-pdf-82613611006405> [data dostępu: 02.03.23 r.]
- CADTH 2022** CADTH Reimbursement Recommendation – Somatrogen (Ngenla). Pozyskano z: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0683%20Ngenla%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20November%2018%2C%202021%20For%20Posting.pdf> [data dostępu: 02.03.23 r.]

Pozostałe publikacje

- EMA 2022** European Medicines Agency (2022) Ngenla: EPAR – Public assessment report. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ngenla-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 02.03.23 r.]
- EMA 2022** European Medicines Agency (2022) Ngenla: Charakterystyka produktu leczniczego. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ngenla-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 02.03.23 r.]
- AWMF 2022** Awmf. Portal der wissenschaftlichen edizin. Zweite Revision der Leitlinie Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Pozyskano z: https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-002l_S2e_Diagnostik-des-Wachstumshormonmangels-im-Kindes-und-Jugendalter_2022-04.pdf [data dostępu: 02.03.2023 r.]
- MZ 2023** Programy lekowe: Program lekowy B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10 E.23)”. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r> [data dostępu: 02.03.2023 r.]
- GBD 2019** <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [data dostępu: 28.02.23 r.]
<https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [data dostępu: 28.02.23 r.]
- MP 2022** Podręcznik Interna - Medycyna Praktyczna: Niedobór hormonu wzrostu (somatotropinowa niedoczynność przysadki). Pozyskano z: <https://www.mp.pl/pacjent/endokrynologia/choroby/294186.niedobor-hormonu-wzrostu-somatropinowa-niedoczynnosc-przysadki> [data dostępu: 02.03.2023 r.]
- EMA 2022** European Medicines Agency (2022) Skytrofa: EPAR – Public assessment report. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ionapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 02.03.23 r.]
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny (2023) Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2022 r. Pozyskano z: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-rodzaj/ludnosc-rodzaj-2022-6,33.html>
<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-rodzaj/ludnosc-rodzaj-2022-6,33.html> [data dostępu: 02.03.2023 r.]
- Murray 2016** Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child*. 2016 Jan;101(1):96-100. doi: 10.1136/archdischild-2014-307228. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26153506.
- Rona 1977** Rona RJ, Tanner JM. Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales. *Arch Dis Child*. 1977 Mar;52(3):197-208. doi: 10.1136/adc.52.3.197. PMID: 848998; PMCID: PMC1546271.

11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

11.1. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego (ChPL Ngenla)	8
Tabela 2. Monitorowanie leczenia w ramach programu lekowego B.19. „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10 E.23)”	10
Tabela 3. Wagi niesprawności	12
Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi, metabolicznymi, krwi i immunologicznymi.....	12
Tabela 5. Oszacowanie własne YLL i DALY dla pacjentów z GHD.....	12
Tabela 6. Kryteria włączenia populacji docelowej w badaniach klinicznych.....	14
Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	14
Tabela 8. Wcześniejsze oceny Agencji w zakresie długodziałających produktów somatotropiny.....	15
Tabela 9. Liczba pacjentów korzystających z programu lekowego „B.19. Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)” w latach 2015-I połowa 2022 (NFZ, ŚWIAD).....	18
Tabela 10. Kryteria włączenia publikacji do analizy	19
Tabela 11. Charakterystyka odnalezionych badań klinicznych.	19
Tabela 12. Badania kliniczne dotyczące somatogonu w populacji zgodnej z ocenianą.....	20
Tabela 13. Badania kliniczne dotyczące somatogonu w populacji pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu.	20
Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 (Deal 2022, Maniatis 2022)	21
Tabela 15. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 (Deal 2022)	21
Tabela 16. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 for crossover trials (Maniatis 2022)	21
Tabela 17. Charakterystyka punktów końcowych.....	22
Tabela 18. Wyniki badań włączonych do przeglądu	25
Tabela 19. Działania niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (ChPL Ngenla).....	26
Tabela 20. Stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianej technologii (Deal 2022)	26
Tabela 21. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (Deal 2022).....	26
Tabela 22. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (Maniatis 2022).....	27
Tabela 23. Koszt terapii	29
Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego.....	30
Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ngenla w bazie Embase.....	38
Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ngenla w bazie Cochrane	38
Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ngenla w bazie PubMed	38
Tabela 28. Istotność wyniku badania pierwotnego	39
Tabela 29. Poziomy dowodów naukowych.	39

11.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat postępowania u dzieci i młodzieży z podejrzeniem niedoboru hormonu (AWMF 2022).....	9
Rysunek 2. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990–2019.....	11
Rysunek 3. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990–2019.....	12
Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji.....	38

12. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1 Strategie wyszukiwania

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ngenla w bazie Embase

ID	Query	Results
#3	#1 OR #2	42
#2	ngenla.af.	4
#1	somatrogon.af.	42

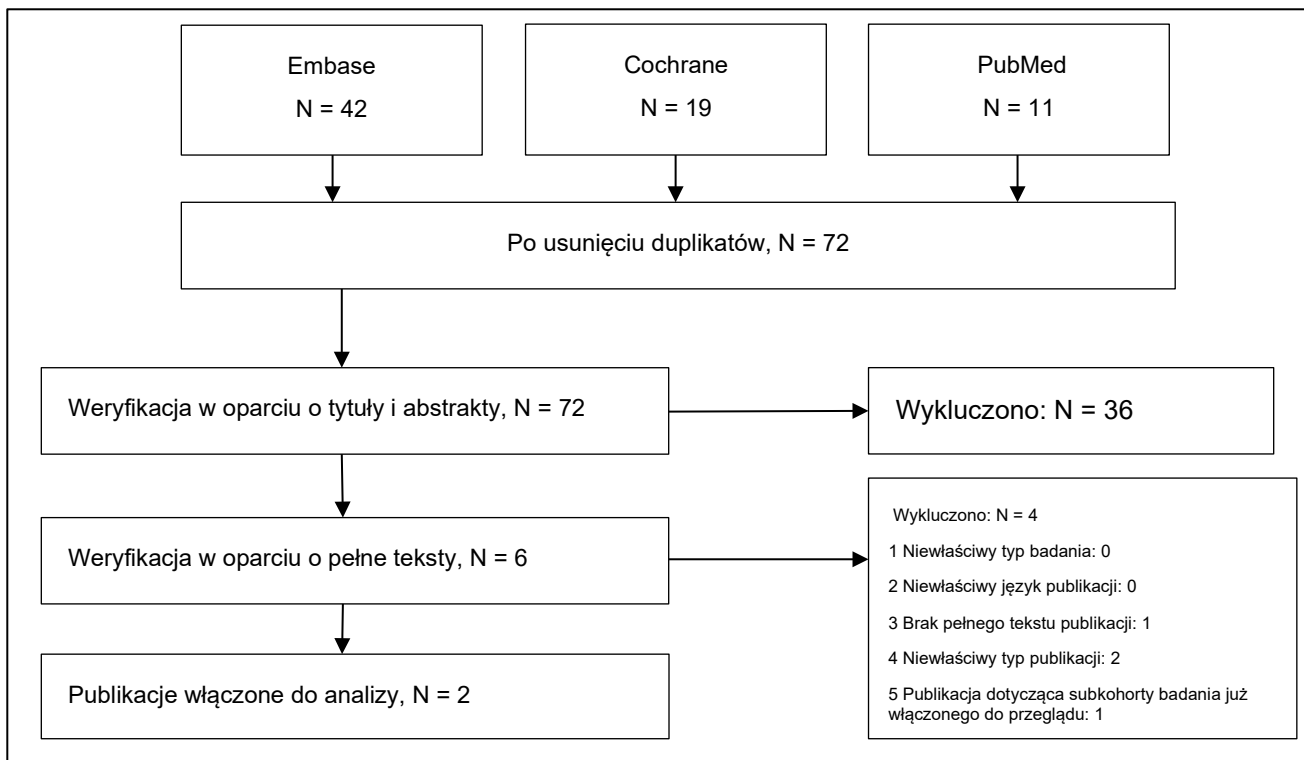
Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ngenla w bazie Cochrane

ID	Query	Results
#3	#1 OR #2	19
#2	(somatrogon):ti,ab,kw	19
#1	(ngenla):ti,ab,kw	1

Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Ngenla w bazie PubMed

ID	Query	Results
#3	Search: (ngenla) OR (somatrogon)	11
#2	Search: ngenla	2
#1	Search: somatrogon	11

Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji



Załącznik 2. Kategorie „Istotność wyniku badania pierwotnego”

Tabela 28. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Załącznik 3. Kategorie „Poziomów dowodów naukowych”

Tabela 29. Poziomy dowodów naukowych.

Poziom	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji), • Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs, • Wyniki ≥ 1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> • RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, • Poprawnie zaprojektowanie prospektywne badanie kohortowe, • Poprawnie zaprojektowany rejestr, • Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), • Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku