



Skytrofa (lonapegsomatropina)

we wskazaniu:

Zaburzenia wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do 18 lat z powodu niewystarczającego wydzielania endogennego hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu; GHD)

Opracowanie analityczne

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

Nr: 24/2023

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 Ocena siły 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.....	9
2.2.1. Przeciwwskazania.....	9
2.2.2. Diagnostyka	9
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	12
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	12
3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	12
3.1.2. Oszacowanie własne Agencji YLL i DALY	13
3.1.3. Problem zdrowotny - Informacje ogólne	13
3.1.4. Kryteria populacji docelowej	15
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	16
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	16
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	17
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	17
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	17
3.6. Horizon scanning.....	18
4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	19
4.1. Szacowanie wielkości populacji	19
4.1.1. Opis metodyki	19
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	19
4.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	19
5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	20
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	20
5.2. Opis badań	20
5.3. Dodatkowe informacje o badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	21
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.....	22
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.....	23
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.....	28
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.....	33
9.1. Populacja docelowa.....	33
9.2. Wskaźniki oceny efektywności.....	33
9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne.....	33
10. PIŚMIENNICTWO.....	34
11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW.....	35
11.1. Spis tabel.....	35
11.2. Spis rysunków.....	35
12. ZAŁĄCZNIKI.....	36

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania	36
Załącznik 2. Kategorie „Istotność wyniku badania pierwotnego”	37
Załącznik 3. Kategorie „Poziomów dowodów naukowych”	37

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Skytrofa (lonapegsomatropina) zarejestrowany 11.01.2022r. we wskazaniu: zaburzenia wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do 18 lat z powodu niewystarczającego wydzielania endogennego hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu, ang. growth hormone deficiency, GHD) Kod ICD-10: E23 – Niedoczynność i inne zaburzenia przysadki.

Lek został zakwalifikowany do grupy: ATC: H01AC09 - Hormony przysadki oraz podwzgórza i ich analogi, somatropina i agoniści somatropiny. Decyzją wykonawczą KE z dnia 17.10.2019 r. (EU/3/19/2213). Skytrofa (3mg; 3,6mg; 4,3mg; 5,2mg; 6,3mg; 7,6mg; 9,1mg; 11mg; 13,3mg) to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wkładzie raz na tydzień.

Przeciwwskazania do stosowania to: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas bursztynowy; trehaloza dwuwodna; trometamol.

Diagnostyka GHD obejmuje kompleksowe badania kliniczne, auksologiczne, radiologiczne oraz biochemiczne. 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 Skytrofa). Brak jest wiarygodnych danych dotyczących występowania choroby 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 lonapegsomatropiny (najpewniej spowodowane jest to niedawną rejestracją ocenianej technologii).

Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne stanowią produkty lecznicze zawierające krótko-działającą, tj. podawaną raz dziennie somatropinę. Somatropina rekomendowanym złotym standardem leczenia niedoborów hormonu wzrostu i prowadzi do wyleczenia choroby. Długodziałające produkty somatropiny (lonapegsomatropina, somatogon, 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 Skytrofa. Przyjęto, że w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu wszyscy pacjenci będą stosować lonapegsomatropinę 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 jedno badanie randomizowane heiGHt (Thornton 2021) porównujące lonapegsomatropinę z somatropiną. Wybór komparatora był uzasadniony. Na niepewność wyników badania heiGHt (Thornton 2021) wskazuje umiarkowane ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (zgodnie z oceną w skali RoB 2.0). Kategoria w ramach, której stracono najwięcej pozytywnych ocen to randomizacja (brak wskazania metody/systemu przydzielania interwencji uczestnikom).

1.5 Ocena siły interwencji

Wyniki oceny skuteczności zaprezentowano dla badania heiGHt (Thornton 2021).

Skuteczność interwencji oceniano jedynie w odniesieniu do surogatowych punktów końcowych (tj. badanie nie uwzględniło jakichkolwiek istotnych klinicznie punktów końcowych; Tabela 10); nie istnieje tym samym możliwość wyznaczania QALYG lub LYG.

Zastosowanie lonapegsomatropiny w porównaniu z somatropiną wpłynęło istotnie statystycznie na:

- wyższy wynik rocznego tempa wzrastania wg miernika AHV po 52 tygodniach (12 miesiącach) obserwacji, MD=0,9 [95%CI: 0,2; 1,5];
- wyższy wynik rocznego tempa wzrastania wg miernika AHV po 39 tygodniach obserwacji, MD=1,0 [95%CI: 0,3; 1,7] oraz po 26 tygodniach obserwacji, MD=1,4 [95%CI: 0,5; 2,3];
- wyższy wynik wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu wg miernika Ht SDS po 52 tygodniach (12 miesiącach) obserwacji, MD=0,14 [95%CI: 0,03; 0,26];
- wyższy wynik wskaźnika odchylenia standardowego insulinopodobnego czynnika wzrostu (somatomedyny) wg miernika IGF-1 SDS po 52 tygodniach (12 miesiącach) obserwacji, MD=0,74 [95%CI: 0,49; 1,0];

W badaniu przyjęto margines dla hipotezy non-inferiority $-2,0$ cm/rok (Thornton 2021). Interpretując wyniki dotyczące oceny równoważności interwencji, przyjmujemy założenie o symetryczności marginesu. Ponieważ wartości MD dla AHV, zarówno pierwszorzędowego punktu końcowego po 52 tygodniu obserwacji, jak i drugorzędowych punktów końcowych po 39 i 26 tygodniu obserwacji, nie przekraczają wartości $+2,0$, wyniki na korzyść lonapegsomatropiny (pomimo iż są istotne statystycznie) nie są istotne klinicznie.

Ocenę bezpieczeństwa stosowania lonapegsomatropiny przeprowadzono na podstawie ChPL Skytrofa, badania RCT heiGHt 2021 (Thornton 2021) oraz jednoramiennego badania enliGHten (Maniatis 2022). Profil bezpieczeństwa stosowania lonapegsomatropiny i somatropiny był podobny. Wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. W żadnym z badań nie odnotowano zdarzeń prowadzących do przerwania udziału w badaniu lub związanych ze zgonem.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku brakiem oceny w badaniach klinicznych istotnych klinicznie punktów końcowych (przeżycia) odstąpiono od wykonania modelu ekonomicznego. W związku z porównywalną skutecznością interwencji oraz komparatora, porównywano koszty terapii. Lonapegsomatropina wiąże się z istotnymi dodatkowymi kosztami terapii rzędu ok 251 mln zł rocznie na pacjenta przy porównywanej skuteczności do somatropiny. Wiarygodność oszacowania jest niska z uwagi na brak danych cenowych z krajów europejskich. Zgodnie z danymi bazy EURIPID lonapegsomatropina aktualnie nie jest finansowana ze środków publicznych w Europie.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

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

- brakiem oceny skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych,
- brakiem walidacji wyników dla surogatowych punktów końcowych,
- innymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki (brakiem zaślepienia, niewielką liczebnością grup badanych, krótkim czasem obserwacji).
- testowaniem hipotezy non-inferiority przy założonym marginesie: $-2,0$ cm/rok,
- brakiem oceniony efektów klinicznych u pacjentów między 13 a 18 rokiem życia (do badania włączono pacjentów między 3 a 12 rokiem życia),

- znacznie przeważającym udziałem mężczyzn w obu ramionach badania (wg EPAR Skytrofa znaczna przewaga udziału mężczyzn wśród dzieci i młodzieży w stosunku 2:1 może powodować błędy).

Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

Ocena wskazuje na niezasadne finansowanie lonapegsomatropiny 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 niedoczynnością 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 Skytrofa).

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Skytrofa proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, we wkładzie; dostępny w dawkach: 3 mg; 3,6 mg; 4,3 mg; 5,2 mg; 6,3 mg; 7,6 mg; 9,1 mg; 11mg; 13,3mg																										
Substancja czynna	lonapegsomatropina																										
Oceniane wskazanie	Zaburzenia wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do 18 lat z powodu niewystarczającego wydzielania endogennego hormonu wzrostu (niedobór 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, aukuologicznych, 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	<p>Dawkowanie i podawanie powinno zostać zindywidualizowane dla każdego pacjenta. Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Skytrofa wynosi <u>0,24 mg</u> somatropiny/kg masy ciała, przyjmowana raz w tygodniu Zalecana dawka u pacjentów według masy ciała, gdy przepisano dawki 0,24 mg somatropiny/kg/tydzień.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa (kg)</th> <th>Moc dawki somatropiny</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>11,5-13,9</td> <td>3 mg</td> </tr> <tr> <td>14-16,4</td> <td>3,6 mg</td> </tr> <tr> <td>16,5-19,9</td> <td>4,3 mg</td> </tr> <tr> <td>20-23,9</td> <td>5,2 mg</td> </tr> <tr> <td>24-28,9</td> <td>6,3 mg</td> </tr> <tr> <td>29-34,9</td> <td>7,6 mg</td> </tr> <tr> <td>35-41,9</td> <td>9,1 mg</td> </tr> <tr> <td>42-50,9</td> <td>11 mg</td> </tr> <tr> <td>51-60,4</td> <td>13,3 mg</td> </tr> <tr> <td>60,5-69,9</td> <td>15,2 mg (wykorzystując dwa dwukomorowe wkłady po 7,6 mg)</td> </tr> <tr> <td>70-84,9</td> <td>18,2 mg (wykorzystując dwa dwukomorowe wkłady po 9,1 mg)</td> </tr> <tr> <td>85-100</td> <td>22 mg (wykorzystując dwa dwukomorowe wkłady po 11 mg)</td> </tr> </tbody> </table>	Masa (kg)	Moc dawki somatropiny	11,5-13,9	3 mg	14-16,4	3,6 mg	16,5-19,9	4,3 mg	20-23,9	5,2 mg	24-28,9	6,3 mg	29-34,9	7,6 mg	35-41,9	9,1 mg	42-50,9	11 mg	51-60,4	13,3 mg	60,5-69,9	15,2 mg (wykorzystując dwa dwukomorowe wkłady po 7,6 mg)	70-84,9	18,2 mg (wykorzystując dwa dwukomorowe wkłady po 9,1 mg)	85-100	22 mg (wykorzystując dwa dwukomorowe wkłady po 11 mg)
Masa (kg)	Moc dawki somatropiny																										
11,5-13,9	3 mg																										
14-16,4	3,6 mg																										
16,5-19,9	4,3 mg																										
20-23,9	5,2 mg																										
24-28,9	6,3 mg																										
29-34,9	7,6 mg																										
35-41,9	9,1 mg																										
42-50,9	11 mg																										
51-60,4	13,3 mg																										
60,5-69,9	15,2 mg (wykorzystując dwa dwukomorowe wkłady po 7,6 mg)																										
70-84,9	18,2 mg (wykorzystując dwa dwukomorowe wkłady po 9,1 mg)																										
85-100	22 mg (wykorzystując dwa dwukomorowe wkłady po 11 mg)																										
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne.																										
Mechanizm działania	<p>Lonapegsomatropina jest długo działającym „prolekiem” somatropiny. Lonapegsomatropina zawiera lek macierzysty, somatropinę, która jest przejściowo sprzężona z nośnikiem glikolu metoksy-polietylenowego (4 x 10 kDa mPEG) poprzez zastrzeżony łącznik TransCon. Nośnik ma działanie osłaniające, które minimalizuje wydalanie nerkowe oraz klirens lonapegsomatropiny za pośrednictwem receptora. Po podaniu podskórnym, lonapegsomatropina uwalnia w pełni aktywną somatropinę za pośrednictwem autoodszczepienia łącznika TransCon. Somatropina (191 aminokwasów) ma taki sam sposób działania i dystrybucji jak somatropina przyjmowana codziennie, ale podawana raz w tygodniu w wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Somatropina wiąże się z dimerycznym receptorem hGH w błonie komórkowej komórek docelowych, powodując transdukcję sygnału i szereg skutków farmakodynamicznych. Somatropina ma bezpośredni wpływ na tkankę i metabolizm oraz pośredni wpływ, w którym pośredniczy IGF-1, w tym stymulację różnicowania i proliferacji chondrocytów, stymulację produkcji glukozy w wątrobie, syntezę białek i lipolizę. Somatropina stymuluje wzrost kości u pacjentów pediatrycznych z GHD jako skutek oddziaływań na płytki wzrostowe (nasady) kości.</p>																										
Grupa ATC	Kod ATC: H01AC09 - Hormony przysadki oraz podwzgórza i ich analogii, somatropina i agoniści somatropiny																										

Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE z dnia 17.10.2019 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady” (znak sierocy: EU/3/19/2213)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak
Data dopuszczenia do obrotu	11.01.2022 r. (EU/1/21/1607/001, EU/1/21/1607/002, EU/1/21/1607/003, EU/1/21/1607/004, EU/1/21/1607/005, EU/1/21/1607/006, EU/1/21/1607/007, EU/1/21/1607/008, EU/1/21/1607/009)
Podmiot odpowiedzialny	Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S Dania

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas bursztynowy; trehaloza dwuwodna; trometamol.

Somatropiny nie wolno stosować, jeśli istnieją jakiegokolwiek dowody aktywności guza. Przed rozpoczęciem terapii hormonem wzrostu guzy śródczaszkowe muszą być nieaktywne, a terapia przeciwnowotworowa musi być zakończona. Leczenie należy przerwać w razie jakichkolwiek dowodów wzrostu guza.

Lonapegsomatropiną nie wolno leczyć pacjentów z ostrymi stanami krytycznymi, u których występują powikłania po operacji na otwartym sercu, operacji jamy brzusznej, urazie wielokrotnym, ostrej niewydolności oddechowej lub podobnych stanach (dotyczy pacjentów poddawanych terapii substytucyjnej).

Lonapegsomatropiny nie wolno stosować do ułatwiania wzrostu u dzieci z zamkniętymi nasadami kości (ChPL Skytrofa).

2.2.2. Diagnostyka

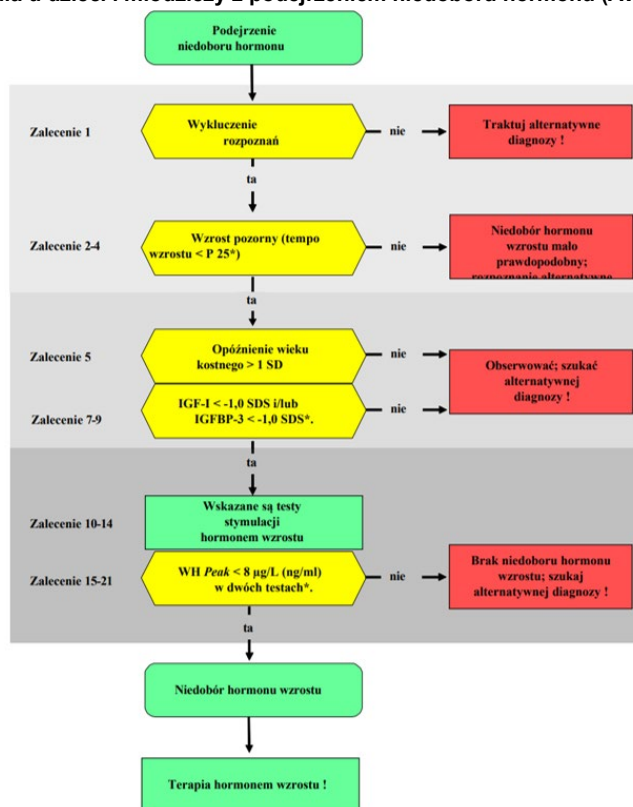
2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

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)”. Według ChPL Skytrofa w trakcie leczenia zalecane jest rutynowe monitorowanie wartości SDS IGF-1 w surowicy (zwłaszcza w trakcie dojrzewania), ponieważ wartości SDS IGF-1 mogą różnić się w czasie.

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 gl kemii 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.

Częstotliwość	Badania
	<p>W przypadku wystąpienia objawów pseudo-tumor cerebri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konsultacja okulistyczna, • konsultacja neurologiczna, • obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego TK z kontrastem lub MRI.
	<p>W przypadku podejrzenia lub wznowy choroby rozrostowej lub innych poważnych powikłań:</p> <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.

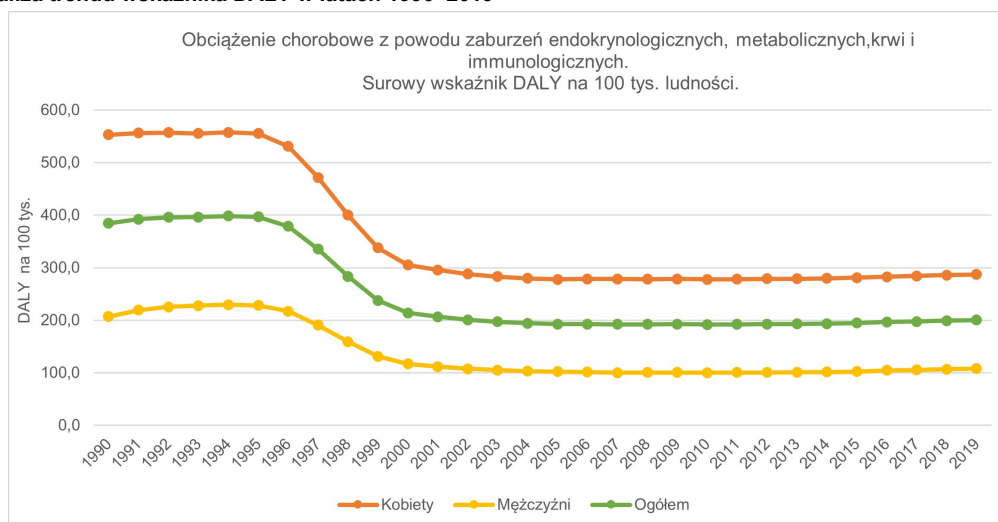
W Polsce w 2019 roku nie odnotowano nowych przypadków osób z „Zaburzeniami endokrynologicznymi, metabolicznymi, krwi i immunologicznymi” (zapadalność wg. danych GBD wskazuje 0/100 tyś. u obu płci), chorobowość związana z tą kategorią schorzenia wynosiła 4 834,4/100 tyś. u obu płci.

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 tyś.: 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 tyś.: 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

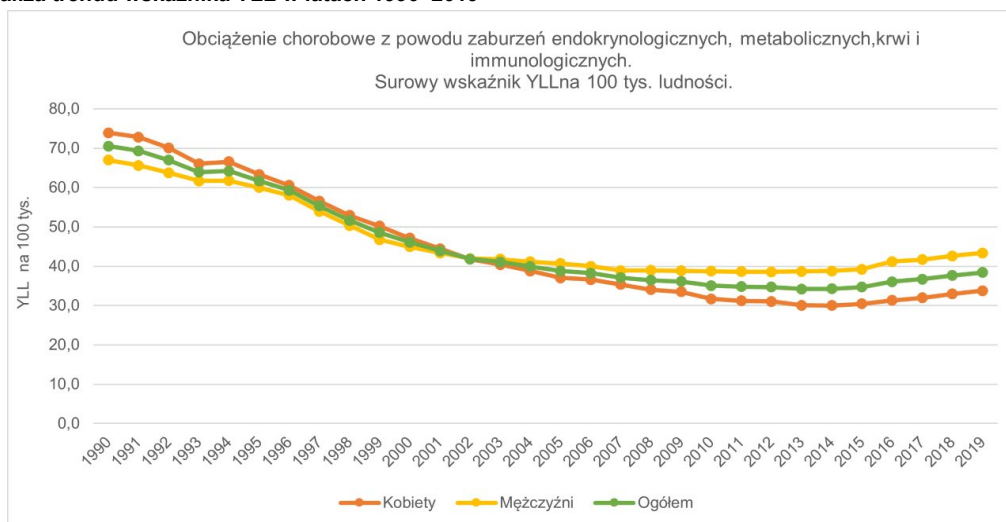


Tabela 3. Wagi niesprawności

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

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 wypukłymi 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 budowy 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 czaszkomogdla, 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 niskorosłości związanej z GHD oszacowano na ok. 1:4000 do 1:10 000 (EPAR Skytrofa).

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 wcześniej 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.

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

Według ChPL wskazanie do produktu leczniczego Skytrofa brzmi następująco: zaburzenia wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do 18 lat z powodu niewystarczającego wydzielania endogennego hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu [ang. growth hormone deficiency, GHD]).

Kryteria włączenia populacji docelowej w badaniu klinicznym Thornton 2021, obejmowały:

- Dzieci w wieku 3 do 12 lat w 1 stadium Tannera z izolowaną postacią GHD lub GHD jako części wielorakich niedoborów hormonów przysadki mózgowej.
- Pacjentów z wysokim wynikiem SDS ≤ -2.0 , IGF-1 SDS ≤ -1.0 , BMI $\pm 2,0$ SD od średniej, wiek kostny opóźniony o ≥ 6 miesięcy w stosunku do wieku chronologicznego.

PODSUMOWANIE:

Kryteria populacji docelowej GHD w ChPL Skytrofa 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: 23.02.2023 r.);
- 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 (lonapegsomatropina). Odnaleziono dwa dokumenty wytycznych dotyczących GHD. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. 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).
GH Research Society, GHRH 2000 Stany Zjednoczone	<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 lonapegsomatropiny jako rekomendowanej opcji terapeutycznej w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do 18 lat z powodu niewystarczającego wydzielania endogennej 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

Skytrofa (lonapegsomatropina) 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 7. 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 endogennej 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 endogennej 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. lonapegsomatropina) nie były dotychczas rozpatrywane w ocenianej populacji (zaburzenia wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do 18 lat z powodu niewystarczającego wydzielania endogennej 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 Skytrofa (lonapegsomatropina).

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 Skytrofa). 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 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.

Nie odnaleziono jakichkolwiek wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia GBD, w których rekomendowane byłoby stosowanie lonapegsomatropiny (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 Skytrofa (lonapegsomatropina) do leczenia mogą zostać zakwalifikowani pacjenci z zaburzeniem wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do 18 lat z powodu niewystarczającego wydzielania endogennego hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu, ang. growth hormone deficiency, GHD).

Informacje na temat zapadalności na GHD zidentyfikowano na podstawie EPAR Skytrofa. 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 (EPAR Skytrofa na podstawie Murray 2016) do 1:10 000 (EPAR Skytrofa na podstawie Rona 1977).

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 8. 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; ŚWIAD) 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 (ŚWIAD) 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 lonapegsomatropinę (zamiast dostępnej opcji terapeutycznej, tj. somatotropiny). 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 (ŚWIAD) i GUS (2021) jest niższa niż dane epidemiologiczne wskazywane w EPAR Skytrofa, przy czym dane źródłowe pochodzą z doniesień historycznych (Rona 1977, Murray 2016).

5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących lonapegsomatropiny we wskazaniu zaburzenia wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do 18 lat z powodu niewystarczającego wydzielania endogennego hormonu wzrostu (niedoboru 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 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy.

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Populacja zgodna z ocenianym wskazaniem: zaburzenia wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do 18 lat z powodu niewystarczającego wydzielania endogennego hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu)	Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	Oceniana interwencja: Skytrofa (lonapegsomatropina) wstrzyknięcie podskórne.	Interwencja niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia.
Komparator	somatropina (refundowane produkty) lub somatrogon (nierefundowany, ale oceniany 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; badania jednoramienne tylko w zakresie oceny bezpieczeństwa stosowania).	
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 jedno pierwotne badania z randomizacją (RCT), porównujące lonapegsomatropinę z somatropiną (heiGHt 2021) oraz jedno badanie jednoramienne oceniające bezpieczeństwo stosowania lonapegsomatropiny (enliGHten 2022), (patrz rozdział 6.2). Charakterystykę badania z publikacji heiGHt 2021 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
heiGHt 2021 <i>Thornton 2021</i> <u>Źródło finansowania:</u> Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S (podmiot odpowiedzialny)	<u>Rodzaj badania:</u> międzynarodowe, wieloośrodkowe, badanie kliniczne 3 fazy. <u>Randomizacja:</u> badanie randomizowane (2:1) <u>Zaślepienie:</u> brak	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci w wieku 3 do 12 lat w 1 stadium Tannera z izolowaną postacią GHD lub GHD jako części wielorakich niedoborów hormonów przysadki mózgowej. Pacjenci, z wysokim wynikiem SDS ≤ -2.0, IGF-1 SDS ≤ -1.0, BMI $\pm 2,0$ SD od średniej, wiek kostny opóźniony o ≥ 6 miesięcy w stosunku do wieku chronologicznego. 	<u>Interwencja:</u> Grupa A: lonapegsomatropina (0,24 mg hGH/kg/tydzień) <u>Komparator:</u> Grupa B: somatropina (0,034 mg hGH/kg/dzień)	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Roczne tempo wzrastania (AHV) w 12 miesiącu. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wartość wskaźnika tempa wzrastania (ang. height velocity SDS, HV SDS) Wartość wskaźnika odchylenia standardowego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p><u>Typ hipotezy:</u> Non-inferiority (założony margines: - 1,8 cm/rok)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie (12 miesięcy)</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza terapia GH lub IGF-1, • wcześniejsza choroba nowotworowa (dopuszczano przypadki z klinicznie wyleczonym guzem), • dowody na jednoczesne niedożywienie, idiopatyczną niskorosłość, dzieci małe jak na swój wiek ciążowy lub inne przyczyny niskorosłości niezwiązane z GHD, • wcześniejsza diagnoza lub leczenie innych poważnych stanów w których choroba i/lub leczenie może mieć wpływ na wzrost. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 105 Grupa B: 56</p>		<p>wzrostu (ang. height SDS, Ht SDS) w 12 miesiącu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Średni poziom odchylenia standardowego insulino podobnego czynnika wzrostu (ang. average IGF-1 SDS) w 12 miesiącu; <p>Wskaźniki oceniane we wcześniej zdefiniowanych punktach czasowych, przed podaniem i po podaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AHV • Zmiana w wartości wskaźnika IGFBP-3 • Zmiana w wartości wskaźnika odchylenia standardowego IGFBP-3 SDS • Zmiana w wartości wskaźnika wieku kostnego (ang. bone age).

Skróty: GHD, niedobór hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency); GH, hormonu wzrostu (ang. growth hormone); AHV, annual height velocity; hGH, ludzki hormon wzrostu (ang. human growth hormone); IGF-1, insulino podobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor 1); SDS, standard deviation score; IGFBP-3, białko wiążące insulino podobny czynnik wzrostu- somatomedynę.

5.3. Dodatkowe informacje o badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Nie odnaleziono jakichkolwiek informacji o trwających badaniach klinicznych lonapegsomatropiny w analizowanej populacji. Informacje na temat badań dotyczących lonapegsomatropiny w innych populacjach zestawiono poniżej.

Tabela 11. Badania kliniczne dotyczące lonapegsomatropiny w populacji osób dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu.

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data zakończenia	Liczba pacjentów
NCT05171855	III	Rekrutuje	Grudzień 2021	Grudzień 2024	240
NCT04615273	III	Rekrutuje	Grudzień 2020	Grudzień 2024	240

Tabela 12. Badania kliniczne dotyczące lonapegsomatropiny w populacji pacjentów z zespołem Turnera.

Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Data rozpoczęcia	Data zakończenia	Liczba pacjentów
NCT05690386	II	Rekrutuje	Styczeń 2023	Październik 2025	48

PODSUMOWANIE:

Nie odnaleziono jakichkolwiek informacji o trwających badaniach klinicznych lonapegsomatropiny w analizowanej populacji. Lonapegsomatropina jest aktualnie przedmiotem badań klinicznych w populacji pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu oraz w populacji pacjentów z zespołem Turnera.

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 RoB 2.0. W związku z brakiem wyników dla istotnych statystycznie punktów końcowych cenę ograniczono wyłącznie do pierwszorzędnego punktu końcowego badania uwzględnionego w przeglądzie (Thornton 2021).

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 (Thornton 2021).

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

Tabela 14. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 (Thornton 2021).

Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Parametr (waga)	D1	D2	D3	D4	D5	Ocena końcowa
lonapegsomatropina	somatropina	AHV (Annualized height velocity, cm/year)	0,9	!	+	+	+	+	!

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:

Na niepewność wyników badania heiGHt (Thornton 2021) wskazuje umiarkowane ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (zgodnie z oceną w skali Risk of bias Tool 2.0). Kategoria w ramach, której stracono najwięcej pozytywnych ocen to randomizacji (brak wskazania metody/systemu przydzielania interwencji uczestnikom).

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

Charakterystykę punktów końcowych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Charakterystyka punktów końcowych w badaniu heiGHt 2021.

Kategoria	Punkt końcowy		Charakterystyka	Interpretacja
	Nazwa	Obserwacja		
Surogat	AHV (ang. Annual height velocity)	52, 39, 26, 13 i 5 tydzień	Roczna wartość tempa wzrastania, tj. AHV (po 12 miesiącach) została określona na podstawie wzoru: $AHV = (\Delta \text{wzrost [cm]} \div \Delta \text{czas [dni]}) \times 365 \text{ dni}$. Pomiaru dokonano przy użyciu skalibrowanego, zamontowanego na ścianie stadiometru.	Wyższy wynik wskazuje na poprawę
Surogat	Ht SDS (ang. height SDS)	52 tydzień (12 miesiąc)	Wartość wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu. Odchylenie standardowe jest miarą zmienności od średniej. $HtSDS = (\text{wzrost rzeczywisty} - \text{średni wzrost dzieci tej samej płci i wieku}) / (\text{SD wzrostu dzieci tej samej płci i wieku})$	Wyższy wynik wskazuje na poprawę
Surogat	HV SDS (ang. height velocity SDS)	52 tydzień (12 miesiąc)	Wartość wskaźnika odchylenia standardowego tempa wzrastania. $\text{Prędkość wzrostu SDS} = AB(e^{-cx})$, gdzie A, B i C są stałymi, a x jest miarą spontanicznego wydzielania GH	Wyższy wynik wskazuje na poprawę
Surogat	IGF-1 SDS (ang. Average IGF-1 SDS)	52 tydzień (12 miesiąc)	Średni poziom odchylenia standardowego insulinopodobnego czynnika wzrostu (somatomedyny).	Wyższy wynik wskazuje na poprawę

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (RCT) o umiarkowanym ryzyku błędu systematycznego. W związku z brakiem innych badań klinicznych nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodności zewnętrznej wyników. Średnia wieku pacjentów w badaniu klinicznym Thornton 2021 wyniosła 8,5 roku i była niższa od mediany wieku pacjentów w Polsce leczonych w ramach programu lekowego B.19 – 13 lat. Mimo, tej różnicy skuteczność lonapegsomatropiny w warunkach polskich powinna być porównywalna do obecnie stosowanej somatropiny.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Główne ograniczenia wynikające z metodyki badania obejmują:

- brak oceny klinicznie istotnych punktów końcowych (wszystkie oceniane w badaniu punkty końcowe to surogaty)
- brak walidacji wyników dla surogatowych punktów końcowych,
- zastosowaniem metody otwartej próby (open-label),
- stosunkowo niewielka liczebność grup badanych,
- krótki okres obserwacji,
- testowanie hipotezy non-inferiority przy założonym marginesie: -2,0 cm/rok,
- brak oceniony efektów klinicznych u pacjentów między 13 a 18 rokiem życia (do badania włączono pacjentów między 3 a 12 rokiem życia),
- znacznie przeważający udział mężczyzn w obu ramionach badania (wg EPAR Skytrofa znaczna przewaga udziału mężczyzn wśród dzieci i młodzieży w stosunku 2:1 może powodować błędy).

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Główne ograniczenie stanowi:

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

5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane heiGHt (Thornton 2021) porównujące lonapegsomatropinę z somatropiną. Wybór komparatora był uzasadniony.

Na niepewność wyników badania heiGHt (Thornton 2021) wskazuje umiarkowane ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (zgodnie z oceną w skali Risk of bias Tool 2.0). Kategoria w ramach, której stracono najwięcej pozytywnych ocen to randomizacji (brak wskazania metody/systemu przydzielania interwencji uczestnikom).

Ograniczenia wynikające z badania w kontekście ocenianego problemu zdrowotnego, to: (1) brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów, (2) brak walidacji wyników dla surogatowych punktów końcowych, (3) zastosowaniem metody otwartej próby (open-label), (4) stosunkowo niewielka liczebność grup badanych, (5) krótki okres obserwacji, (6) testowanie hipotezy non-inferiority przy założonym marginesie: -2,0 cm/rok, (7) brak oceniony efektów klinicznych u pacjentów między 13 a 18 rokiem życia, (8) znacznie przeważający udział mężczyzn w obu ramionach badania (wg EPAR Skytrofa znaczna przewaga udziału mężczyzn wśród dzieci i młodzieży w stosunku 2:1 może powodować błędy).

6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Do analizy włączono jedno RCT, heiGHt 2021, porównujące lonapegsomatropinę podawaną raz na tydzień z somatropiną podawaną raz na dzień (Thornton 2021).

Skuteczność interwencji oceniano jedynie w odniesieniu do surogatowych punktów końcowych (tj. badanie nie uwzględniło jakichkolwiek istotnych klinicznie punktów końcowych; Tabela 10); nie istnieje tym samym możliwość wyznaczenia QALYG lub LYG.

Zastosowanie lonapegsomatropiny w porównaniu z somatropiną wpłynęło istotnie statystycznie na:

- wyższy wynik rocznego tempa wzrastania wg miernika AHV po 52 tygodniach (12 miesiącach) obserwacji, MD=0,9 [95%CI: 0,2; 1,5];
- wyższy wynik rocznego tempa wzrastania wg miernika AHV po 39 tygodniach obserwacji, MD=1,0 [95%CI: 0,3; 1,7] oraz po 26 tygodniach obserwacji, MD=1,4 [95%CI: 0,5;2,3];
- wyższy wynik wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu wg miernika Ht SDS po 52 tygodniach (12 miesiącach) obserwacji, MD=0,14 [95%CI: 0,03; 0,26];
- wyższy wynik wskaźnika odchylenia standardowego insulino podobnego czynnika wzrostu (somatomedyny) wg miernika IGF-1 SDS po 52 tygodniach (12 miesiącach) obserwacji, MD=0,74 [95%CI: 0,49; 1,0];

oraz nieistotnie statystycznie na:

- wyższy wynik rocznego tempa wzrastania wg miernika AHV po 13 tygodniach obserwacji, MD=1,1 [95%CI: -0,3; 2,4] oraz po 5 tygodniach obserwacji, MD=0, [95%CI: -2,3; 3,7];
- wyższy wynik wskaźnika odchylenia standardowego tempa wzrastania wg miernika HV SDS po 52 tygodniach (12 miesiącach) obserwacji, MD=0,82 [95%CI: -0,04; 1,67] (Tabela 17).

W badaniu przyjęto margines dla hipotezy non-inferiority -2,0 cm/year (Thornton 2021). Interpretując wyniki dotyczące oceny równoważności interwencji, przyjmujemy założenie o symetryczności marginesu. Ponieważ wartości MD dla AHV, zarówno pierwszorzędowego punktu końcowego po 52 tygodniu obserwacji, jak i drugorzędowych punktów końcowych po 39 i 26 tygodniu obserwacji, nie przekraczają wartości +2,0, wyniki na korzyść lonapegsomatropiny (pomimo iż są istotne statystycznie) nie są istotne klinicznie.

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

Tabela 16. 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
heiGHt 2021	C	Surogat	Pierwszorzędowy	AHV	52 tydzień (12 miesiąc)	MD	0,9	0,2	1,5	-	p = 0.0088	IS różnice na korzyść interwencji*
heiGHt 2021	C	Surogat	Drugorzędowy	AHV	39 tydzień	MD	1,0	0,3	1,7	-	p = 0.0061	IS różnice na korzyść interwencji*
heiGHt 2021	C	Surogat	Drugorzędowy	AHV	26 tydzień	MD	1,4	0,5	2,3	-	p = 0.0017	IS różnice na korzyść interwencji*
heiGHt 2021	C	Surogat	Drugorzędowy	AHV	13 tydzień	MD	1,1	-0,3	2,4	-	p = 0.1286	Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
heiGHt 2021	C	Surogat	Drugorzędowy	AHV	5 tydzień	MD	0,7	-2,3	3,7	-	p = 0.6402	Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
heiGHt 2021	C	Surogat	Drugorzędowy	Ht SDS	52 tydzień (12 miesiąc)	MD	0,14	0,03	0,26	-	p = 0.0149	IS różnice na korzyść interwencji
heiGHt 2021	C	Surogat	Drugorzędowy	HV SDS	52 tydzień (12 miesiąc)	MD	0,82	-0.04	1.67	-	p = 0.0616	Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
heiGHt 2021	C	Surogat	Drugorzędowy	IGF-1 SDS	52 tydzień (12 miesiąc)	MD	0,74	0,49	1,0	-	p<0.0001	IS różnice na korzyść interwencji

*UWAGA: Pomimo, iż wyniki dla MD są istotne statycznie, wartości nie przekraczają marginesu przyjętego dla hipotezy non-inferiority (-2,0 cm/year) (Thornton 2021).

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej na podstawie ChPL Skytrofa oraz odnalezionych dowodów naukowych, tj. badania RCT heiGHt 2021 (Thornton 2021) oraz jednoramiennego badania enliGHten (Maniatis 2022).

Według ChPL Skytrofa najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych z użyciem lonapegsomatropiny były: ból głowy (11,1%), artralgia (4,6%), wtórna niedoczynność tarczycy (2,6%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (1,6%). Na ogół reakcje te miały charakter przemijający, a ich nasilenie było łagodne do umiarkowanego.

Tabela 17. Działania niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (ChPL Skytrofa)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ¹	Bardzo często (≥ 1/10)
Zaburzenia endokrynologiczne	Wtórna niedoczynność tarczycy	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Wtórna niewydolność kory nadnerczy	Niezbyt często (≥ 1/10)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często (≥ 1/10)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Artralgia	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Związane ze wzrostem bóle stawów i skolioza	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania ²	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
1 – Reakcje anafilaktyczne zgłaszane w związku ze stosowaniem lonapegsomatropiny obejmowały obrzęk naczynioruchowy		
2 – Reakcje w miejscu podania obejmują przekrwienie, atrofię w miejscu podania, ból w miejscu podania, pokrzywkę w miejscu podania i miejscowy obrzęk. Reakcje w miejscu podania obserwowane w przypadku lonapegsomatropiny były na ogół łagodne i przemijające		

Na podstawie heiGHt 2021 (Thornton 2021) nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych związanych z lekiem (1 pacjent z grupy lonapegsomatropiny wymagał chirurgicznego usunięcia wyrostka robaczkowego oraz 1 pacjent z grupy somatropiny hospitalizowany był z powodu wstrząsu mózgu). Nie odnotowano również żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia lub zgonu. Działania niepożądane odnotowano u 81 (77,1%) pacjentów stosujących lonapegsomatropinę i 39 (69,6%) pacjentów stosujących somatropinę, przy czym odpowiednio 11,4% i 17,9% uznano za związane z badanymi lekami. Zmniejszono dawkę leku u 2 (1,9%) pacjentów leczonych lonapegsomatropiną raz w tygodniu z powodu podwyższonego poziomu IGF-1 (bezbobjawowo) oraz u 1 (1,8%) pacjenta otrzymującego somatropinę codziennie z powodu obrzęku twarzy.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (hiGHt 2021)

Zdarzenia niepożądane	Lonapegsomatropina (N=105) n (%)	Somatropina (N=56) n (%)
Liczba zdarzeń AEs	81 (77,1)	39 (69,6)
Jakiegokolwiek AEs związane z podaniem leku	12 (11,4)	10 (17,9)
Przynajmniej jedno AEs prowadzące do zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania udziału w badaniu	2 (1,9)	1 (1,8)
Przynajmniej jedno AEs prowadzące do przerwania udziału w badaniu	0 (0,0)	0 (0,0)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	39 (37,1)	23 (41,4)
Gorączka	16 (15,2)	5 (8,9)
Ból głowy	13 (12,4)	7 (12,5)
Wtórna niedoczynność tarczycy	7 (6,7)	4 (7,1)
Wtórna niedoczynność nadnerczy	2 (1,9)	1 (1,8)
Ból w miejscu iniekcji	2 (1,9)	1 (1,8)
Cukrzyca	1 (1,0)	1 (1,8)

W dalszej części zaprezentowano wyniki włączonego do przeglądu systematycznego badania jednoramiennego, oceniającego bezpieczeństwo stosowania lonapegsomatropiny (enliGHten 2022). Charakterystykę badania z publikacji enliGHten 2022 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Skrótowa charakterystyka badania dodatkowo włączonego do przeglądu systematycznego (enliGHten 2022)

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
enliGHten 2022 (rozszerzone badanie heiGHt 2021) Maniatis 2022 Źródło finansowania: Pharma Endocrinology Division A/S (podmiot odpowiedzialny)	Rodzaj badania: jednoramienne, międzynarodowe, wielośrodkowe, badanie 3 fazy Randomizacja: brak Zaślepienie: brak Typ hipotezy: nie dotyczy Okres obserwacji: do 104 tygodnia po badaniu heiGHt; do 78 tygodnia po badaniu fliGHt.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Dzieci z izolowaną postacią GHD lub GHD jako części wielorakich niedoborów hormonów przysadki mózgowej, które ukończyły badanie 3 fazy z zastosowaniem lonapegsomatropiny (heiGHt albo fliGHt¹). Uczestnicy, którzy nie odstawili na stałe leków w badaniu i, u których nie stwierdzono zamkniętych nasad (zdefiniowanych jako wiek kostny >14,0 lat dla kobiet lub >16,0 lat dla mężczyzn). Uczestnicy, którzy spełniali wszystkie kryteria włączenia do badań (heiGHt albo fliGHt). Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> Słabo kontrolowana cukrzyca. Pow kłania związane z cukrzycą Ciąża. Liczba pacjentów: 298 (158 uczestników badania heiGHt; 140 uczestników badania fliGHt).	Interwencja: lonapegsomatropina (0,24 mg hGH/kg/tydzień; początkowo w stężeniu po odtworzeniu 11 ng/ml hGH, a następnie w stężeniu 11 ng/ml hGH lub 22 ng/ml hGH).	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania (ang. long-term safety) Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> Roczne tempo wzrastania (AHV) w 104 tygodniu i w 78 tygodniu. Farmakodynamika (IGF-1 SDS). Ocena dogodności i akceptowalności przez pacjentów i opiekunów.

Odnosiniki: fliGHt 2021 – badanie jednoramienne, międzynarodowe, wielośrodkowe, 3 fazy. Okres obserwacji: 26 tygodni. Kryteria włączenia: Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat z GHD. Liczba pacjentów: 146. Interwencja: lonapegsomatropina (0,24 mg hGH/kg/tydzień). Punkty końcowe: HV, Δ Ht SDS, IGF-I SDS.

Profil zdarzeń niepożądanych pozostał zgodny z tym, co obserwowano w badaniach macierzystych heiGHt 2021 i fliGHt 2021, bez nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

Na podstawie enliGHten 2021 nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych związanych z lekiem, poważnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu. Zareportowane, najczęstsze zdarzenia niepożądane, to: infekcje dróg oddechowych (21,1%); zapalenie nosogardła (11,1%); kaszel (8,7%). Wskazane zdarzenia zostały ocenione przez badaczy jako łagodne (41,3%) lub umiarkowane (21,5%). Spośród zdarzeń ocenionych przez badaczy jako związane z lonapegsomatropiną, większość była związana z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (enliGHten)

Zdarzenia niepożądane	Lonapegsomatropina (N=298) n (%)
Przynajmniej jedno AEs związane z leczeniem (TEAE, ang. treatment-emergent adverse events)	195 (65,4)
Infekcja górnych dróg oddechowych	63 (21,1)
Zapalenie nosogardła	33 (11,1)
Kaszel	26 (8,7)
Pyreksja	25 (8,4)
Grypa	23 (7,7)
Ból głowy	21 (7,0)
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	21 (7,0)
Paciorkowcowe zapalenie gardła	19 (6,4)
Zapalenie żołądka i jelit	15 (5,0)

WNIOSKI:

- W żadnym z badań nie odnotowano zdarzeń prowadzących do przerwania udziału w badaniu lub związanych ze zgonem.

- Do najczęściej pojawiających się zdarzeń niepożądanych należą: infekcja górnych dróg oddechowych (37,1% w badaniu highGt oraz 21,1 % w badaniu enliGHten), gorączka (15,2% vs. 8,9%), ból głowy (12,4% vs. 12,5%).
- Według ChPL Skytrofa bardzo często ($\geq 1/10$) zgłaszane działania niepożądane po leczeniu lonapegsomatropiną to: reakcja anafilaktyczna, ból głowy, a często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): reakcje w miejscu podania, wtórna niedoczynność tarczycy, artralgia.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją, porównujące lonapegsomatropinę z somatropiną. Skuteczność interwencji oceniano jedynie w odniesieniu do surogatowych punktów końcowych (tj. badanie nie uwzględniło jakichkolwiek istotnych klinicznie punktów końcowych; nie istnieje tym samym możliwość wyznaczenia QALYG lub LYG).

Zastosowanie lonapegsomatropiny w porównaniu z somatropiną wpłynęło istotnie statystycznie na wyższy wynik rocznego tempa wzrastania wg miernika AHV po 52 tygodniach (12 miesiącach) obserwacji, MD=0,9 [95%CI: 0,2; 1,5]. Wyniki nie jest jednak istotny klinicznie, ze względu na przyjęty margines dla hipotezy non-inferiority +/-2,0 cm/rok (Thornton 2021).

Ocenę bezpieczeństwa stosowania lonapegsomatropiny przeprowadzono na podstawie ChPL Skytrofa, badania RCT heiGHt 2021 (Thornton 2021) oraz jednoramiennego badania enliGHten (Maniatis 2022). Profil bezpieczeństwa stosowania lonapegsomatropiny i somatropiny był podobny. Wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. W żadnym z badań nie odnotowano zdarzeń prowadzących do przerwania udziału w badaniu lub związanych ze zgonem.

7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1. Dane wejściowe do modelu

W związku brakiem oceny w badaniach klinicznych istotnych klinicznie punktów końcowych 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 zgodnie z danymi badania dla lonapegsomatropiny, tj. 21,08 kg.

7.2.2. Dane wejściowe

Koszty:

- Średni koszt substancji czynnej interwencji na poziomie 943,82 zł/mg na podstawie danych drugs.com.
- Średni koszt substancji czynnej komparatora na poziomie 10,23 zł/mg na podstawie danych NFZ.

Zużycie:

- Średnie zużycie lonapegsomatropiny, zgodnie z zalecanym dawkowaniem u pacjentów o masie ciała 21,08 kg na poziomie 5,2 mg/tydzień.
- 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 lonapegsomatropiny w porównaniu z somatropiną.

Tabela 21. Koszt terapii

substancja	preparat	Dawka; średnia/tydzień	Koszt terapii na cykl; średnia	Roczny koszt terapii; średnia	Koszt terapii w horyzoncie badania; średnia
Oceniana technologia:					
lonapegsomatropina	Skytrofa	5,2	4 907,88 zł	255 209,65 zł	510 419,31 zł
Komparator					
somatropina	Refundowane leki	6,1147	62,55 zł	3 252,77 zł	6 505,54 zł
Różnica	-	-	-	251 956,89 zł	503 913,77 zł

Kurs walut na dzień 14.12.2020 r.: 1 USD = 4,401 PLN

PODSUMOWANIE:

Lonapegsomatropina wiąże się z istotnymi dodatkowymi kosztami terapii rzędu ok 251 mln zł rocznie na pacjenta przy porównywanej skuteczności do somatropiny.

7.3. Model farmakoekonomiczny

W związku 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 lonapegsomatropiny we 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 lonapegsomatropiny 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 słowa kluczowego Skytrofa oraz lonapegsomatropin. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji refundacyjnych dla lonapegsomatropiny.

Odnaleziono natomiast dwie rekomendacje refundacyjne, obie pozytywne (NICE 2022 i CADTH 2022), dla alternatywnego produktu długodziałającej somatropiny: Ngenla (somatrogen) w ocenianej populacji. Szczegóły rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Kolejny lek Sogroya (somapacitan) jest w trakcie oceny.

Tabela 22. Rekomendacje refundacyjne długodziałających produktów somatropiny

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.

Organizacja, kraj, źródło	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			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:

Brak opublikowanych raportów HTA najprawdopodobniej wynika z niedawnej rejestracji leku.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku brakiem oceny w badaniach klinicznych istotnych klinicznie punktów końcowych odstąpiono od wykonania modelu ekonomicznego. W związku z porównywalną skutecznością interwencji oraz komparatora, porównywano koszty terapii. Lonapegsomatropina wiąże się z istotnymi dodatkowymi kosztami terapii rzędu ok 251 mln zł rocznie na pacjenta przy porównywanej skuteczności do somatropiny.

Zgodnie z danymi bazy EURIPID lonapegsomatropina aktualnie nie jest finansowana ze środków publicznych w Europie.

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,
- brakiem walidacji wyników dla surogatowych punktów końcowych,
- innymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki (brakiem zaślepienia, niewielką liczebnością grup badanych, krótkim czasem obserwacji).
- testowaniem hipotezy non-inferiority przy założonym marginesie: -2,0 cm/rok,
- brakiem oceniony efektów klinicznych u pacjentów między 13 a 18 rokiem życia (do badania włączono pacjentów między 3 a 12 rokiem życia),
- znacznie przeważającym udziałem mężczyzn w obu ramionach badania (wg EPAR Skytrofa znaczna przewaga udziału mężczyzn wśród dzieci i młodzieży w stosunku 2:1 może powodować błędy).

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

Do badania włączono pacjentów z 73 ośrodków w 15 krajach. Większość (ponad 90%) stanowiły osoby rasy białej. W grupie interwencji populacja europejska obejmowała 60% całej populacji. Polska była jednym z państw w których prowadzone było badanie.

W związku z powyższym 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 farmakoeconomicznego

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

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

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

- brakiem oceny skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych,
- brakiem walidacji wyników dla surogatowych punktów końcowych,
- innymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki (brakiem zaślepienia, niewielką liczebnością grup badanych, krótkim czasem obserwacji).
- testowaniem hipotezy non-inferiority przy założonym marginesie: -2,0 cm/rok,
- brakiem oceniony efektów klinicznych u pacjentów między 13 a 18 rokiem życia (do badania włączono pacjentów między 3 a 12 rokiem życia),
- znacznie przeważającym udziałem mężczyzn w obu ramionach badania (wg EPAR Skytrofa znaczna przewaga udziału mężczyzn wśród dzieci i młodzieży w stosunku 2:1 może powodować błędy).

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 zaburzeń wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do 18 lat z powodu niewystarczającego wydzielania endogennego hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu; ang. growth hormone deficiency, GHD).

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

- Maniatis 2021** Maniatis AK, Nadgir U, Saenger P, Reifschneider KL, Abuzzahab J, Deeb L, Fox LA, Woods KA, Song W, Mao M, Chessler SD, Komirenko AS, Shu AD, Casella SJ, Thornton PS. Switching to Weekly Lonapegsomatropin from Daily Somatropin in Children with Growth Hormone Deficiency: The flIGHT Trial. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(3):233-243. doi: 10.1159/000524003. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263755; PMCID: PMC9501775. Pozyskano z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35263755/> [data dostępu: 02.03.2023 r.]
- Maniatis 2022** Maniatis AK, Casella SJ, Nadgir UM, Hofman PL, Saenger P, Chertock ED, Aghajanova EM, Korpala-Szczyrska M, Vlachopapadopoulou E, Malievskiy O, Chaychenko T, Cappa M, Song W, Mao M, Mygind PH, Smith AR, Chessler SD, Komirenko AS, Beckert M, Shu AD, Thornton PS. Safety and Efficacy of Lonapegsomatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: enlIGHTen Trial 2-Year Results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jun 16;107(7):e2680-e2689. doi: 10.1210/clinem/dgac217. PMID: 35428884; PMCID: PMC9202697. Pozyskano z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35428884/> [data dostępu: 02.03.2023 r.]
- Thornton 2021** Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E, Chertok E, Vlachopapadopoulou E, Lin Z, Song W, Christoffersen ED, Breinholt VM, Kovalenko T, Giordagze E, Korpala-Szczyrska M, Hofman PL, Karpf DB, Shu AD, Beckert M. Weekly Lonapegsomatropin in Treatment-Naïve Children With Growth Hormone Deficiency: The Phase 3 heiGHT Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Oct 21;106(11):3184-3195. doi: 10.1210/clinem/dgab529. PMID: 34272849; PMCID: PMC8530727. Pozyskano z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34272849/> [data dostępu: 02.03.2023 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- GH Research Society 2000** Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):3990-3. doi: 10.1210/jcem.85.11.6984. PMID: 11095419. Pozyskano z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11095419/> [data dostępu: 02.03.2023 r.]
- NICE 2022** <https://www.nice.org.uk/guidance/ta863>, [data dostępu: 02.03.2023 r.]
- PES 2016** Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, Murad MH; Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. 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. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-397. doi: 10.1159/000452150. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27884013. Pozyskano z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884013/> [data dostępu: 02.03.2023 r.]

Pozostałe publikacje

- <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [data dostępu: 02.03.2023]
- 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/174-002_S2e_Diagnostik-des-Wachstumshormonmangels-im-Kindes-und-Jugendalter_2022-04.pdf [data dostępu: 02.03.2023 r.]
- EMA 2022** European Medicines Agency (2022) Skytrofa: EPAR – Product Information. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skytrofa-previously-lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-product-information_en.pdf [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/lonapegsomatropin-ascendis-pharma-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 02.03.2023 r.]
- GBD 2019** <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [data dostępu: 02.03.2023]
- 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-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2022-r-stan-w-dniu-30-czerwca-2022,6,33.html> <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2019,6,27.html>[data dostępu: 02.03.2023 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-somatotropinowa-niedoczynnosc-przysadki> [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. Pozyskano z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26153506/> [data dostępu: 02.03.2023 r.]
- MZ 2023** Programy lekowe. 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.]
- 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. Pozyskano z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/848998/> [data dostępu: 02.03.2023 r.]

11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

11.1. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego (ChPL Skytrofa).....	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	13
Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi, metabolicznymi, krwi i immunologicznymi.....	13
Tabela 5. Oszacowanie własne YLL i DALY dla pacjentów z GHD.....	13
Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	15
Tabela 7. Wcześniejsze oceny Agencji w zakresie długodziałających produktów somatotropiny.....	16
Tabela 8. 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).....	19
Tabela 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy.....	20
Tabela 10. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	20
Tabela 11. Badania kliniczne dotyczące lonapegsomatropiny w populacji osób dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu.....	21
Tabela 12. Badania kliniczne dotyczące lonapegsomatropiny w populacji pacjentów z zespołem Turnera.	21
Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 (Thornton 2021).	22
Tabela 14. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 (Thornton 2021).	22
Tabela 15. Charakterystyka punktów końcowych w badaniu heiGHt 2021.....	22
Tabela 16. Wyniki badań włączonych do przeglądu	25
Tabela 17. Działania niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (ChPL Skytrofa)	26
Tabela 18. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (highHGt 2021).....	26
Tabela 19. Skrótowa charakterystyka badania dodatkowo włączonego do przeglądu systematycznego (enliGHten 2022).....	27
Tabela 20. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ocenianej technologii (enliGHten).....	27
Tabela 21. Koszt terapii	29
Tabela 23. Rekomendacje refundacyjne długodziałających produktów somatotropiny	30
Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Skytrofa w bazie Embase.....	36
Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Skytrofa w bazie Cochrane	36
Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Skytrofa w bazie PubMed.....	36
Tabela 27. Istotność wyniku badania pierwotnego	37
Tabela 28. Poziomy dowodów naukowych.	37

11.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat postępowania u dzieci i młodzieży z podejrzeniem niedoboru hormonu (AWMF 2022).	10
Rysunek 2. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990–2019.....	12
Rysunek 3. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990–2019.....	13
Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji.....	36

12. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania

Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Skytrofa w bazie Embase

ID	Kwerenda	Wyniki
#3	#1 OR #2	34
#2	Lonapegsomatropin af.	34
#1	Skytrofa af.	5

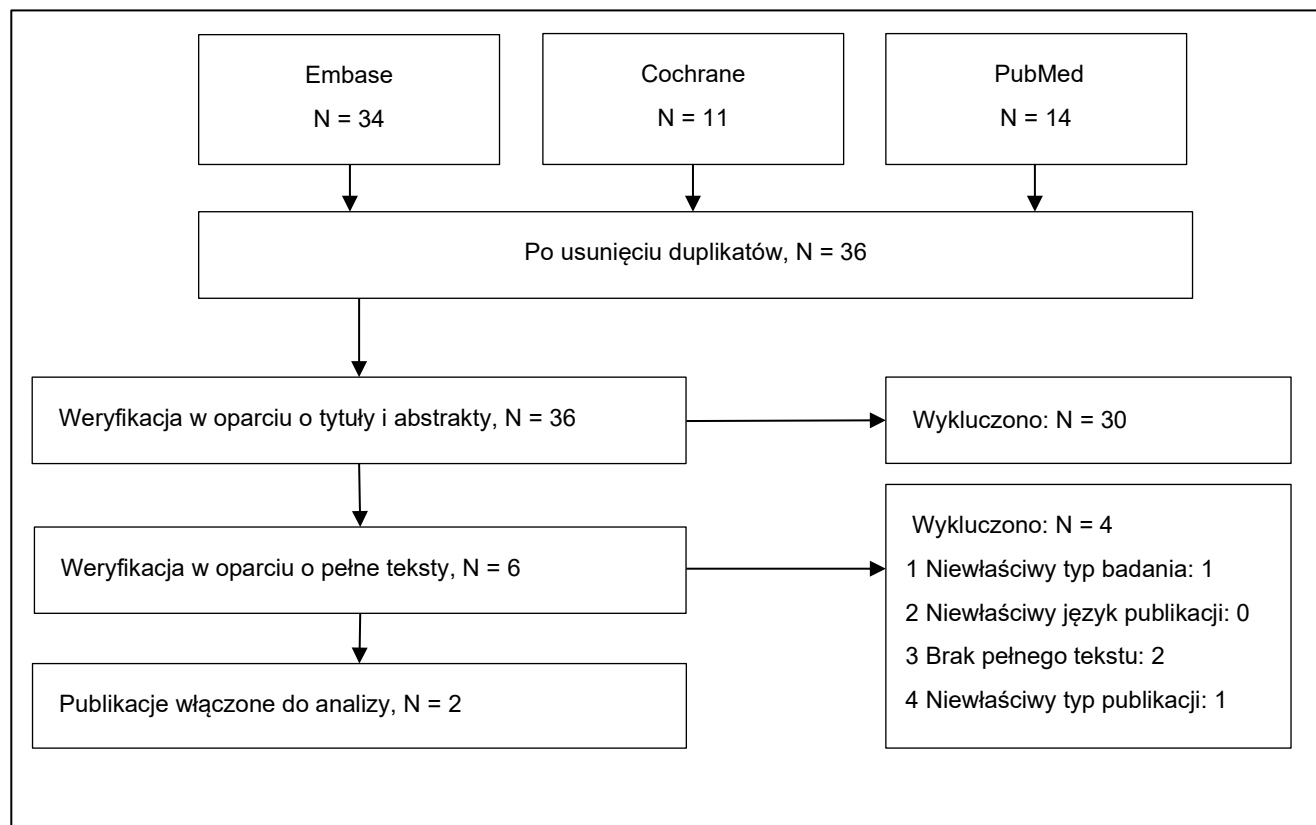
Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Skytrofa w bazie Cochrane

ID	Kwerenda	Wyniki
#3	#1 OR #2	11
#2	Skytrofa	0
#1	Lonapegsomatropin	11

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Skytrofa w bazie PubMed

ID	Kwerenda	Wyniki
#3	#1 OR #2	14
#2	Lonapegsomatropin	14
#1	skytrofa	14

Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji



Załącznik 2. Kategorie „Istotność wyniku badania pierwotnego”

Tabela 26. 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 27. 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 zaprojektowane 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