



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38
email: kontakt@inar.pl



**Analiza efektywności klinicznej
produktu leczniczego Omnitrope[®]
(somatropina) stosowanego u dzieci
urodzonych jako zbyt małe
w porównaniu do czasu trwania ciąży
(SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9)**

**Wersja z naniesionymi uwagami w sprawie wymagań minimalnych;
data zakończenia 22.08.2014.**





Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38
email: kontakt@inar.pl

Raport wykonano na zlecenie firmy *Sandoz Polska sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	8
2. INDEKS SKRÓTÓW	9
3. STRESZCZENIE	11
4. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	16
4.1. Definiowanie problemu decyzyjnego	16
4.1.1. Populacja	16
4.1.2. Interwencja oceniana [1]	20
4.1.3. Interwencja alternatywna	29
4.1.4. Efekty zdrowotne	30
4.1.5. Typ badania	30
4.1.6. Podsumowanie	31
5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	32
5.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	32
5.2. Pytanie kliniczne	33
5.3. Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy	34
5.4. Metody identyfikacji badań	36
5.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	36
5.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	38
5.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	39
5.6. Ocena jakości danych	40
5.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	40
5.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	42
5.7. Analiza ilościowa	42
5.7.1. Parametry efektywności klinicznej	42
5.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	42
5.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	43
5.8. Metaanaliza statystyczna	43
5.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	43
5.8.2. Analiza heterogeniczności	44
5.8.3. Wybór modelu oceny efektu	45
5.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich/częstych	45
6. WYNIKI BADAŃ OCENIAJĄCYCH BIORÓWNOWAŻNOŚĆ PREPARATÓW OMNITROPE® ORAZ GENOTROPIN®	47
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	47
6.2. Charakterystyka wyjściowa populacji	47
6.3. Charakterystyka interwencji	48
6.4. Ocena biorównoważności	49
6.5. Ocena bezpieczeństwa	51

7. WYNIKI BADANIA PORÓWNUJĄCEGO EFEKTY LECZENIA DWOMA PRODUKTAMI (OMNITROPE® VS GENOTROPIN®) ZAWIERAJĄCYMI RHGH W DAWCE 0,03 MG/KG/DOBĘ W TERAPII DZIECI Z IDIOPATYCZNYM NIEDOBOREM HORMONU WZROSTU.....	53
7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	53
7.2. Charakterystyka wyjściowa populacji [4].....	54
7.3. Charakterystyka interwencji [4].....	55
7.4. Skuteczność kliniczna [4].....	56
7.4.1. Wyniki w krótszym horyzoncie czasowym [4]	56
7.4.2. Wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym (84 miesięcy) [5].....	57
7.5. Bezpieczeństwo	58
7.5.1. Wyniki w krótszym horyzoncie czasowym[4]	59
7.5.2. Wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym (84 miesięcy) [5].....	60
8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ RHGH W DAWCE 0,033 MG/KG/DOBĘ ZAREJESTROWANEGO POD NAZWĄ GENOTROPIN® W PORÓWNIANIU Z BRAKIEM LECZENIA WŚRÓD DZIECI URODZONYCH JAKO ZBYT MAŁE W ODNIESIENIU DO CZASU TRWANIA CIĄŻY (SGA/IUGR), KTÓRE NIE NADROBIŁY ZALEGŁOŚCI W ZAKRESIE WZROSTU W OKRESIE PIERWSZYCH DWÓCH LAT ŻYCIA.....	62
8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	62
8.2. Charakterystyka odnalezionych badań	63
8.3. Charakterystyka wyjściowa populacji.....	64
8.4. Charakterystyka interwencji	67
8.5. Analiza heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań	67
8.5.1. Heterogeniczność kliniczna.....	67
8.5.2. Heterogeniczność metodologiczna.....	68
8.6. Skuteczność kliniczna.....	68
8.6.1. Przyrost wzrostu w porównaniu z grupą kontrolną (ang. <i>additional height gain</i>)	69
8.6.2. Wzrost wyrażony jako SDS	69
8.6.3. Tempo wzrastania (ang. <i>height velocity SDS - HVSDS</i>).....	73
8.6.4. Tempo wzrastania (ang. <i>height velocity - HV</i>)	73
8.6.5. Odpowiedź na leczenie	76
8.6.6. Dojrzewanie kośćca (ang. <i>bone maturation</i>)	77
8.6.7. Przyrost masy ciała (ang. <i>weight gain</i>).....	78
8.7. Bezpieczeństwo terapii.....	79
8.7.1. Utrata z badania	79
8.7.2. Zdarzenia niepożądane	79
8.7.3. Parametry laboratoryjne.....	80
9. DODATKOWE DANE DOTYCZĄCE EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ PREPARATU OMNITROPE® W POPULACJI NISKOROSŁYCH DZIECI URODZONYCH, JAKO ZBYT MAŁE W STOSUNKU DO CZASU TRWANIA CIĄŻY, KTÓRE NIE	

NADROBIŁY ZALEGŁOŚCI WZROSTOWYCH W OKRESIE PIERWSZYCH 4 LAT ŻYCIA.....	82
9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	82
9.2. Charakterystyka badania PATRO	82
9.3. Wyniki badania PATRO	83
9.3.1. Skuteczność we wnioskowanej populacji.....	83
9.3.2. Bezpieczeństwo stosowania Omnitrope®	84
9.4. Charakterystyka badania Schwarz 2012	85
9.5. Wyniki badania Schwarz 2012	85
10. DODATKOWE DANE DOTYCZĄCE DŁUGOTERMINOWEJ SKUTECZNOŚCI RHGH (GENOTROPIN®) W DAWCE 0,033 MG/KG/DOBĘ W ANALIZOWANEJ POPULACJI.....	87
10.1. Wyniki metaanalizy dla dwóch lat leczenia [11]	89
10.2. Wyniki po czterech latach leczenia [12]	89
10.3. Wyniki po sześciu latach leczenia [13]	90
10.4. Zależność efektu od dawki [14]	90
10.5. Wpływ leczenia produktem Genotropin® na wzrost ostateczny [15] .	91
11. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	94
11.1. Cel	94
11.2. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Omnitrope® (somatropina) [1]94	
11.3. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa na odnalezionych na stronach FDA, EMA oraz UPRL alertów dotyczących bezpieczeństwa preparatu Omnitrope®	97
11.4. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie raportu odnalezionego na stronach EMA, w którym prezentowano wyniki rejestru SAGhE [6].....	98
12. WNIOSKI.....	103
13. OGRANICZENIA	105
13.1. Ograniczenia wyników	107
14. DYSKUSJA	108
14.1. Wyszukiwanie.....	108
14.2. Wybór komparatora	109
14.3. Wiarygodność zewnętrzna	109
14.4. Wiarygodność wewnętrzna	111
14.5. Dyskusja z przeglądami	112
15. ANEKS	119
15.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	119
15.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	121
15.3. Diagram wyszukiwania publikacji.....	127
15.4. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	129

15.5.	Opis skali Jadad	130
15.5.1.	Ocena wiarygodności badań RCT	131
15.6.	Formularze ekstrakcji danych	133
16.	PIŚMIENNICTWO	138
16.1.	Analiza problemu decyzyjnego	138
16.2.	Metodyka	139
16.3.	Publikacje włączone do części poświęconej ocenie biorównoważności produktu Omnitrope® względem produktu referencyjnego tj. preparatu Genotropin®	140
16.4.	Publikacje włączone do rozdziału porównującego efekty leczenia hormonu wzrostu Omnitrope® z Genotropin® w populacji dzieci z idiopatycznym niedoborem hormonu wzrostu	140
16.5.	Publikacje włączone do głównej części analizy	141
16.6.	Publikacje do oceny efektywności praktycznej preparatu Omnitrope®	141
16.7.	Publikacje włączone do długoterminowej oceny skuteczności preparatu Genotropin®	141
16.8.	Publikacje włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa	142
16.9.	Publikacje opisane w dyskusji (w tym przeglądy systematyczne) ..	142
16.10.	Publikacje wykluczone	142
17.	SPIS TABEL	152
18.	SPIS WYKRESÓW	155

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Stanowisko	Zadania
██████████	Starszy specjalista ds. klinicznych	<ul style="list-style-type: none">✓ Analiza problemu decyzyjnego✓ Opracowanie strategii wyszukiwania✓ Przeszukiwanie baz danych✓ Selekcja badań do analizy✓ Metodyka✓ Analiza statystyczna✓ Podsumowanie✓ Wnioski✓ Dyskusja
██████████	Starszy specjalista ds. klinicznych	<ul style="list-style-type: none">✓ Opracowanie strategii wyszukiwania✓ Selekcja badań do analizy✓ Metodyka✓ Analiza statystyczna
██████████	Konsultant	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	Ekspert	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: sierpień 2014 r.

**Wersja z naniesionymi uwagami w sprawie wymagań minimalnych;
data zakończenia 22.08.2014.**

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38
email: kontakt@inar.pl

2. INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
ADR	Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>The Anatomical Therapeutic Chemical</i>)
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (ang. <i>area under curve</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków i Żywności (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FPG	poziom glikemii na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
GHD	Niedobór hormonu wzrostu (ang. <i>growth hormone deficiency</i>)
GRADE	System oceny jakości danych GRADE (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HbA1c	Hemoglobina glikowana typu A1c (ang. <i>hemoglobin A1c</i>)
HTA	<i>Health and Technology Assesement</i>
kg	kilogram
l	Litr
IGF-1	Insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. <i>insulin-like growth factor 1</i>)
IGFBP-3	Białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. <i>insulin-like growth factor 1</i>)
IGhD	Idiopatyczny niedobór hormonu wzrostu (ang. <i>idiopatic growth hormone deficiency</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia(ang. <i>intention to treat analysis</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
IUGR	Wewnątrzmaciczne ograniczenia wzrostu płodu (ang. <i>intrauterine growth retardation</i>)
µg	Mikrogram

MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
mg	Miligram
m-c	Miesiąc
mmol	milimol
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NS	Wynik nieistotny statystycznie (ang. <i>non-significant</i>)
OGTT	Doustny test tolerancji glukozy (ang. <i>oral glucose tolerance test</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PICOS	populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparatory (ang. <i>comparators</i>), wyniki efektów zdrowotnych (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PNN	Przewlekła niewydolność nerek
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie leku (ang. <i>periodic safety update report</i>)
RCT	Randomizowana próba kliniczna (ang. <i>randomized controlled trials</i>)
rhGH	Ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (somatropina)
r.ż.	Rok życia
SAE	Cieżkie działania niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
s.c.	Podawanie leku przez wstrzyknięcie podskórne
SD/SDS	Odchylenie standardowe/ wartość odchylenia standardowego (ang. <i>standard deviation/ standard deviation score</i>)
SGA	Dzieci urodzone, jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (ang. <i>small for gestational age</i>)
SMC	<i>The Scottish Medicines Consortium</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych
ZPW (PWS)	Zespół Pradera-Willego
ZT	Zespół Turnera

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena efektywności klinicznej somatropiny zarejestrowanej pod nazwą Omnitrope® w leczeniu niskorosłości wśród dzieci urodzonych, jako zbyt małe w odniesieniu do czasu

trwania ciąży, które nie nadrobiły zaległości wzrostu przez okres 4 lat.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Sandoz Polska sp. z o.o.

Metodyka analizy efektywności klinicznej

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego preparatu przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona

została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® 2.5.7. Poszerzoną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o informacje dostępne na stronach URPL, EMA, FDA.

Podejście do analizy efektywności klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie udało się zidentyfikować randomizowanych prób klinicznych, oceniających efektywność kliniczną preparatu Omnitrope® w wnioskowanej populacji.

Odnaleziono jedną pracę (*PATRO*), prezentującą efekty leczenia produktem Omnitrope® w populacji dzieci kwalifikujących się do leczenia rhGH, w tym w populacji dzieci z SGA. Zidentyfikowano również wstępne wyniki badania IV fazy dotyczącego efektywności praktycznej stosowania rhGH (Omnitrope®) w populacji dzieci z SGA. Wyniki te zostały przedstawione jedynie w formie streszczenia (*Szchwarz 2012*). W świetle braku badań RCT dla produktu Omnitrope® we wnioskowanym wskazaniu, uznano, iż biorąc pod uwagę fakt, że Omnitrope® został uznany jako produkt równoważny pod względem skuteczności i bezpieczeństwa z preparatem referencyjnym tj. produktem Genotropin® zdecydowano się przedstawić wyniki badań RCT dla produktu referencyjnego tj. preparatu Genotropin®. W tym celu zdefiniowano kryteria włączenia badań do niniejszej analizy, uwzględniając włączenie badań typu RCT dla produktu Genotropin®.

Takie podejście wydaje się być usprawiedliwione

i zgodne z regułami EBM. Produkt Omnitrope® został zarejestrowany w EU na podstawie wyników badań porównujących parametry farmakokinetyczne produktu Omnitrope® z produktem referencyjnym tj. preparatem Genotropin®. Dodatkowo przedstawiono wyniki badania **EP2K-99-PhIII**, porównujące efektywność kliniczną produktu Omnitrope® z produktem referencyjnym w terapii dzieci z idiopatycznym niedoborem hormonu wzrostu. Pomimo, iż brak jest badania porównującego efekty leczenia produktem Omnitrope® z Genotropin® w wnioskowanym wskazaniu, wiele agencji europejskich uznaje, iż zarówno w tym wskazaniu efekty leczenia nie będą różne [4, 18, 32]

Wyniki badań oceniających biorównoważność produktu Omnitrope® w porównaniu z produktem referencyjnym tj. preparatem Genotropin®

Odnaleziono dwie prace (*Fuhr 2010, Stanhope 2010*), z których każda prezentowała wyniki dwóch randomizowanych prób klinicznych, których celem było porównanie biorównoważności produktu Omnitrope® dostępnego w formie proszku i rozpuszczalnika z produktem referencyjnym tj. preparatem Genotropin®. Populację włączoną do badań stanowili zdrowi, dorośli ochotnicy, którym w celu zahamowania wydzielania endogennego GH podano okreotydy. Łącznie do obu badań zrekrutowano odpowiednio 35 oraz 24 ochotników.

W badaniach biorównoważności oceniana jest proporcja grupy testowanej do grupy referencyjnej (estymacja punktowa) w punktach końcowych: AUC oraz C_{max} . Przyjmuje się, że porównywane związki są biorównoważne jeśli 90% przedział ufności uzyskanej estymacji punktowej mieści się w zakresie **0,80 – 1,25**, zarówno parametru AUC, jak i C_{max} .

W obu badaniach wykazano, iż porównywane produkty tj. Omnitrope® 5 mg/ml oraz Genotropin® 5 mg/ml są równoważne. W publikacji *Fuhr 2010* przedział ufności dla parametru AUC_{last} wynosi (0,99; 1,065), podczas gdy dla parametru C_{max} (0,920; 1,019). Podobnie w pracy *Stanhope 2010* wartości te wynosiły odpowiednio dla parametru AUC_{last} (1,00; 1,08) oraz C_{max} (0,98; 1,17). Profil farmakodynamiczny porównywanych produktów był również zbliżony.

W obu publikacjach oceniano również bezpieczeństwo podania rhGH. W czasie trwania badania odnotowano najczęściej występowanie bólu głowy oraz reakcji występujących w miejscu podania. Wszystkie obserwowane zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas trwania badań miały charakter łagodny lub umiarkowany.

Wyniki analizy efektywności klinicznej hormonu wzrostu wchodzącego w skład dwóch preparatów tj. produktu Omnitrope® w porównaniu z produktem referencyjnym tj. Genotropin® w dawce 0,03 mg/kg/dobę w populacji dzieci z idiopatycznym niedoborem hormonu wzrostu

Odnaleziono jedną, randomizowaną, wielośrodkową próbę kliniczną **EP2K-99-PhIII** (*Romer 2007, Romer 2009*) przeprowadzoną w schemacie otwartym, bezpośrednio porównującą efektywność kliniczną dwóch różnych produktów zawierających w składzie hormon wzrostu (rhGH) w dawce 0,03 mg/kg/dobę wśród dzieci z idiopatycznym niedoborem hormonu wzrostu. Celem niniejszego badania było wykazanie, iż produkt Omnitrope® jest preparatem o podobnej efektywności klinicznej co „produkt referencyjny” obecny już na rynku tj. preparat Genotropin®. Do badania zakwalifikowano łącznie 89 dzieci z idiopatycznym niedoborem hormonu wzrostu (IGhD), które następnie losowo przydzielono do dwóch grup terapeutycznych: Omnitrope® w dawce 0,03 mg/kg/dobę oraz Genotropin® w dawce 0,03

mg/kg/dobę. Okres leczenia w badaniu wynosił 9 miesięcy.

Po dziewięciu miesiącach leczenia nie wykazano, aby efekty leczenia preparatem Omnitrope® różniły się w sposób znamieny statystycznie od tych raportowanych dla produktu referencyjnego. Skorygowana o wartości wyjściowe różnica średnich końcowych dla uzyskanego wzrostu wyrażonego w cm wynosi $MD_{95\% CI} = 0,23 (-0,59; 1,06)$. Podobnie, różnica w tempie wzrastania wyrażonym w cm/rok obserwowanym po 9 miesiącach leczenia jest nieistotna statystycznie $MD_{95\% CI} = -0,2 (-1,34; 1,94)$.

Profil bezpieczeństwa obu produktów był zbliżony. Łącznie w okresie 9 miesięcy trwania badania odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wynosił około 5%. Najczęściej raportowano

wystąpienie bólu głowy, podwyższonego poziomu granulocytów kwasochłonnych, krwaków w miejscu podania oraz podwyższonego poziomu HbA1c. Podanie rhGH w obu grupach wiązało się z

podwyższeniem stężenia IGF-1 oraz IGFBP-1. Zdecydowana większość obserwowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny.

Analiza efektywności klinicznej rhGH stosowanego w dawce 0,033 mg/kg/dobę zarejestrowanego pod nazwą Genotropin® w porównaniu z brakiem leczenia w terapii niskorosłości wśród dzieci urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do trwania ciąży (SGA/IUGR) które nie nadrobiły zaległości wzrostu w dwóch pierwszych latach życia

Nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych oceniających efekty leczenia hormonu wzrostu (Genotropin®) podawanego w dawce 0,033 mg/kg/dobę z brakiem leczenia w terapii zaburzeń wzrostu wśród dzieci w wieku ≥ 4 lat z niskorosłością, urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR).

Jednakże odnaleziono trzy randomizowane próby kliniczne (Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994) porównujące efekty leczenia rhGH (Genotropin®) w dawce 0,033 mg/kg/dobę w porównaniu z brakiem leczenia wśród dzieci z SGA, które nie nadrobiły zaległości wzrostu w okresie dwóch pierwszych lat życia. Okres leczenia we włączonych badaniach wynosi 2 lata. Włączone do analizy głównej prace cechują się niską wiarygodnością (ocena w skali Jadad), głównie ze względu na brak zaślepienia oraz brak informacji dotyczącej metody losowego przydziału dzieci do grup.

Wyniki analizy skuteczności wskazują, iż leczenie rhGH (Genotropin®) w dawce 0,033 mg/kg/dobę w porównaniu z brakiem leczenia w okresie terapii wynoszącym 12 miesięcy pozwala na uzyskanie istotnie lepszych wyników w zakresie:

- Wzrostu końcowego (po 12 m-c terapii) wyrażonego jako SDS: $MD_{95\%CI} = 0,60 (0,03; 1,23); p < 0,05$,
- Przyrostu wzrostu wyrażonego jako SDS: $MD_{95\%CI} = 1,02 (0,71; 1,33); p < 0,001$,
- tempa wzrastania wyrażonego jako SDS: $MD_{95\%CI} = 4,00 (2,67; 5,33); p < 0,003$,
- tempa wzrastania wyrażonego w cm/rok: $MD_{95\%CI} = 2,90 (2,41; 3,19); p < 0,0001$.

W okresie dwóch lat trwania badania, leczenie rhGH (Genotropin®) w dawce 0,033 mg/kg/dobę w porównaniu z brakiem leczenia pozwala na uzyskanie istotnie lepszych wyników w zakresie:

- Wzrostu końcowego (po 24 m-c terapii) wyrażonego jako SDS: $MD_{95\%CI} = 1,21 (0,68; 1,73); p < 0,0001$,
- Przyrostu wzrostu wyrażonego jako SDS: $MD_{95\%CI} = 0,68 (0,27; 1,09); p = 0,0012$,
- tempa wzrastania wyrażonego jako SDS: $MD_{95\%CI} = 2,50 (1,15; 3,85); p < 0,02$,
- tempa wzrastania wyrażonego w cm/rok: $MD_{95\%CI} = 1,63 (1,36; 1,91); p < 0,0001$,
- przyrostu masy ciała: $MD_{95\%CI} = 0,72 \text{ kg} (0,23; 1,21); p < 0,01$.

Dodatkowo wykazano, iż leczenie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę w porównaniu z grupą kontrolną związane jest z istotnym statystycznie wzrostem szansy wystąpienia odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako tempo wzrastania > 1 SDS) zarówno po 12 jak i 24 miesiącach terapii. Obliczony metodą Peto iloraz szans wynosi odpowiednio $OR_{95\%CI} = 30,06 (9,03; 100,0)$ oraz $OR_{95\%CI} = 14,01 (3,43; 57,24)$.

Terapia rhGH jest dobrze tolerowana. Nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które miałyby związek z zastosowanym leczeniem. Nie wykazano również poważnych zmian w obrazie krwi, znaczących zmian poziomu mocznika, kreatyniny, bilirubiny. U części pacjentów raportowano podwyższenie poziomu cholesterolu oraz trójglicerydów a także podwyższenie poziomu HbA1c. Dodatkowo, leczenie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę

wiąże się ze znamienym statystycznie wzrostem stężenia IGF-1 oraz IGFBP-3, dlatego

tak ważne jest monitorowanie stężenia tych czynników w trakcie terapii rhGH.

Ocena efektywności praktycznej preparatu Omnitrope® w populacji niskorosłych dzieci urodzonych, jako zbyt małe w stosunku do czasu trwania ciąży, które nie nadrobiły zaległości wzrostu w okresie pierwszych 4 lat życia

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie obserwacyjne PATRO opisane w wersji pełnotekstowej oraz streszczenie badania IV fazy *Swarz 2012*, prezentujące wstępne wyniki dotyczące efektywności praktycznej produktu Omnitrope® w wnioskowanej populacji dzieci z SGA.

W badaniu PATRO uczestniczyło łącznie 1 837 dzieci, z czego 26% stanowiły dzieci z SGA. W ramach leczenia podawano Omnitrope® w dawce 0,035 mg/kg/dobę. Czas leczenia wynosił 12 miesięcy.

Zastosowana terapia rhGH w grupie niskorosłych dzieci, urodzonych jako zbyt małe w stosunku do czasu trwania ciąży prowadziła do znacznego zwiększenia się wzrostu już w czasie pierwszego roku leczenia. Po 12 miesiącach terapii średni wzrost był o około 0,71 SDS wyższy niż na początku terapii. Efekt terapeutyczny był bardziej widoczny w populacji dzieci wcześniej nieleczonych rhGH. Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii podano dla populacji łącznej (n = 1837). W czasie pierwszego roku badania wystąpienie zdarzeń niepożądanych

raportowano u 380 pacjentów. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniosła 3,4. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych zaliczono: ból głowy oraz niedoczynność tarczycy. Dwa zdarzenia zostały uznane jako związane z leczeniem rhGH (jeden przypadek nadciśnienia śródczaszkowego oraz jeden przypadek ostrej niewydolności serca).

W pracy *Swarz 2012* do badania włączono 227 dzieci w wieku powyżej 4 lat. Terapię rhGH w dawce 0,036 mg/kg/dobę kontynuowano przez okres jednego roku. Po 12 miesiącach terapii średni wzrost był o około 0,8 SDS wyższy niż na początku terapii. W okresie 12 miesięcy trwania badania nastąpiło podwojenie tempa wzrostu, które z wartości 4,25 cm/rok wzrosło do wartości 8,99 cm/rok. Leczenie preparatem Omnitrope® było dobrze tolerowane. Łącznie u 69% dzieci raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, większość z nich została uznana jako niezwiązana z leczeniem.

Ocena długoterminowego stosowania somatropiny (Genotropin®) w dawce 0,033 mg/kg/dobę w terapii niskorosłości wśród dzieci urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do trwania ciąży (SGA/IUGR) które nie nadrobiły zaległości wzrostu w okresie dwóch pierwszych lat życia

Analizując dane dotyczące efektów terapii w długim okresie czasu stwierdzono, iż leczenie rhGH (preparat Genotropin®) w dawce 0,033 mg/kg/dobę prowadzi do dalszego przyrostu wzrostu. Uzyskany efekt leczenia jest największy w okresie pierwszych dwóch lat leczenia. W dłuższym horyzoncie czasowym efekt leczenia jest nadal zauważalny, jednakże nieznacznie słabszy. Porównując wyniki uzyskane po podaniu dawki rhGH wynoszącej 0,033 mg/kg/dobę a dawki dwukrotnie wyższej wynoszącej 0,066 mg/kg/dobę

dłuższym okresie leczenia (~7 lat), nie wykazano, aby zastosowanie dawki wyższej związane było z uzyskaniem znamiennej wyższej wartości wzrostu. (p = 0,057). W ocenie wpływu terapii rhGH na wzrost ostateczny wykazano, iż leczenie rhGH (Genotropin®) pozwala na uzyskanie wzrostu wynoszącego 172 cm u chłopców oraz 159 cm u dziewczynek. Dla populacji ogółem średni przyrost wzrostu wynosił 1,3 SDS. Odsetek dzieci, u których raportowany wzrost ostateczny mieścił się w zakresie wartości prawidłowych w grupie

leczonych rhGH wynosił 86%, podczas gdy w grupie dzieci nieleczonych 52% ($p < 0,001$). Zaleca się aby terapię rozpocząć stosunkowo wcześniej, gdyż dłuższy czas leczenia rhGH przed

rozpoczęciem okresu pokwitania ma pozytywny wpływ na otrzymane efekty terapii. Dodatkowo, lepsze efekty leczenia rhGH obserwuje się wśród dzieci niższych oraz lżejszych.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Celem dodatkowej oceny bezpieczeństwa jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest preparat Omnitrope® poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji.

Na podstawie informacji zawartych w CHPL leczeniu preparatem Omnitrope® może towarzyszyć wystąpienie parestezji, sztywności kończyn, bólu mięśni i stawów. Zdarzenia te występują z większą częstotliwością wśród dorosłych niż wśród dzieci. Istnieją dowody na to, iż terapia rhGH może zwiększać ryzyko cukrzycy a także chorób nowotworowych, dlatego ważnym aspektem samego leczenia jest ciągle monitorowanie poziomu HbA1c oraz stężenia IGF-1.

Wnioski

Niskorosłość jest czynnikiem negatywnie wpływającym na jakość życia, niezależnie od jej etiologii. Dzieci wyróżniające się najniższym wzrostem w grupie rówieśniczej cierpią na brak akceptacji, odrzucenie i osamotnienie, co może prowadzić do zaburzeń w rozwoju emocjonalnym i społecznym.

W Polsce leczenie rhGH finansowane jest w większości rejestracyjnych wskazań. Zastosowanie leczenia substytucyjnego rhGH pozwala poprawić tempo wzrastania w grupie dzieci z SGA, u których nie doszło do spontanicznego nadrobienia zaległości wzrostu w okresie pierwszych dwóch lat życia. Wyniki badań jednoznacznie wskazują, iż wdrożenie leczenia rhGH pozwala na osiągnięcie wzrostu ostatecznego jak najbardziej zbliżonego do wzrostu prawidłowego. Leczenie rhGH jest też dobrze tolerowane.

Ostatnie wyniki badania SAGhE, wskazują na istnienie korelacji pomiędzy leczeniem rhGH a zwiększoną śmiertelnością z powodu chorób nowotworowych (w szczególności guzów kości) oraz chorób serca. Zwiększone ryzyko zgonu jest szczególnie związane z przyjmowaniem rhGH w dawkach wyższych ($> 0,05$ mg/kg/dobę) oraz wśród pacjentów stosujących terapię rhGH w czasie krótszym (0-2 lata). Standaryzowany współczynnik umieralności wynosi odpowiednio $SMR_{95\% CI} = 3,41$ (1,25; 7,42) oraz $SMR_{95\% CI} = 1,83$ (1,22; 2,62). W obliczu licznych niedociągnięć metodologicznych cytowanej pracy wyniki te należy traktować z należytą ostrożnością. Agencje EMA oraz FDA podkreślają konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań pozwalających w sposób rzetelny oszacować ryzyko związane z terapią rhGH.

Ważne jest, aby leczenie rozpocząć stosunkowo wcześniej i kontynuować terapię rhGH do momentu osiągnięcia wzrostu ostatecznego. Wykazano, bowiem, że efekty leczenia są dużo lepsze wśród pacjentów młodszych oraz, iż przerywanie terapii, pomimo stwierdzenia odpowiedzi na leczenie może skutkować utratą uzyskanego dotychczas przyrostu wzrostu. Wydaje się, że dawkowanie wynoszące 0,033 mg/kg/dobę jest optymalne, biorąc pod uwagę wyniki prac, w których wykazano, iż w długim okresie leczenia (~ 7 lat) podanie dawki dwukrotnie wyższej (0,66 mg/kg/dobę) nie zwiększa efektów leczenia, a jedynie może być związane z zwiększeniem śmiertelności.

4. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

4.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla ocenianej interwencji terapeutycznej, którą jest preparat Omnitrope® będący ludzkim, rekombinowanym hormonem wzrostu stosowanym w leczeniu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR).

Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w stosunku do czasu trwania ciąży, przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (preparat Omnitrope®). Problem decyzyjny sformułowano zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane wyniki, rodzaj badania).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Sandoz Polska sp. z o.o.*

4.1.1. Populacja

Populację docelową stanowią **dzieci ze stwierdzoną niskorosłością¹ urodzone jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA)², które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres pierwszych czterech lat życia [2]. Definicja populacji jest zgodna z kryteriami kwalifikacji dzieci do leczenia hormonem wzrostu w ramach proponowanego Programu Lekowego.**

Problem zdrowotny

Definicja

Termin SGA (ang. *small for gestational age*) to określenie zespołu cech dziecka, które urodziło się za małe w stosunku do okresu trwania ciąży. W Polskiej literaturze termin ten często zastępowany jest terminem noworodek hipotroficzny i odnosi się do masy i/lub długości ciała noworodka. Zgodnie z rekomendacjami grupy 42 ekspertów rozpoznanie SGA stawiane jest, gdy urodzeniowa masa ciała lub/i wzrost noworodka jest mniejsza niż -2 odchylenia standardowego (ang. *standard deviation score* – SDS) dla wieku płodowego.[12]

Termin wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (ang. *intrauterine of fetal growth restriction, IUGR*) wprowadził w 1961 roku Warkany odnosząc je do określenia płodu, który nie zdołał wykorzystać swojego potencjału wzrastania w trakcie życia płodowego. [12] Ważne jest, aby

¹niskorosłość tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla (<-2 SDS) dla płci i wieku na siatkach centylowych dla populacji polskiej; upośledzone tempo wzrostu poniżej -1 SDS w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci polskich;

²urodzeniowa masa i/lub długość ciała poniżej -2 SDS dla wieku ciążowego i płci dziecka.

nie traktować terminu SGA jako równoznacznego z IUGR, gdyż w grupie dzieci z SGA mogą znaleźć się noworodki urodzone z IUGR oraz noworodki konstytucjonalnie małe. [12]

Epidemiologia

Zakładając, iż rozpoznanie SGA stawiane jest niemowlętom, których całkowita długość i/lub masa ciała w momencie urodzenia jest mniejsza niż -2SDS przyjmuje się, iż częstość występowania tego schorzenia w populacji nowonarodzonych dzieci wynosi 1% do 3%. [12] Szacuje się, że około 90% dzieci urodzonych, jako zbyt małe w stosunku do czasu trwania ciąży nadrobi braki wzrostu przed upływem 2 roku życia, podczas gdy pozostałe 10% pozostanie przetrwale niskie. [15] Biorąc pod uwagę powyższe około 10% chorych z wyjściowej wartości 3% dzieci nowonarodzonych SGA spełni kryterium kwalifikacji do Programu Lekowego przy przyjęciu założenia, iż wszystkie dzieci charakteryzują się tempem wzrastania poniżej -1SDS. (założenie konserwatywne)

Zakładając, że 10% dzieci i młodzieży powyżej 4 roku życia, ze stwierdzonym SGA spełnia kryteria rozpatrywanego wskazania rejestracyjnego produktu Omnitrope® oraz uwzględniając liczbę dzieci i młodzieży w wieku 4-17 lat w Polsce na poziomie 5 442 714 [11], prognozowana populacja wyniesie maksymalnie 16 328 osób (=5 442 714 x 3% x 10). [4]

Dokładne szacowania liczby dzieci kwalifikujących się do leczenia preparatem Omnitrope® we wnioskowanej populacji znajduje się w dokumencie „Analiza wpływu finansowania produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9) na system ochrony zdrowia” [4].

Etiologia i patogeneza

W rozwoju hipotroficzności zasadniczą rolę odgrywają następujące czynniki: płodowe, matczyne, łożyskowe, środowiskowe. Szacuje się, iż u około 40% przypadków nie udaje się zidentyfikować czynników odpowiedzialnych za chorobę. W przypadku pozostałych 60% zaburzeń aż 50% z nich związana jest z czynnikami matczynymi, 5% z czynnikami płodowymi oraz kolejne 5% z czynnikami łożyskowymi. [14]

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowo czynniki ryzyka SGA. [12, 15]

Tabela 1.
Czynniki ryzyka SGA/IUGR [12, 15]

Grupa czynników	Rodzaj
Czynniki płodowe	<ul style="list-style-type: none">• Czynniki genetyczne: zaburzenia genetyczne, zaburzenia chromosomalne, rasowe, etniczne, różnice w populacjach, płęć żeńska, wady wrodzone• Infekcje wrodzone• Wrodzone bloki metaboliczne• Ciąża mnoga
Czynniki matczyne	<ul style="list-style-type: none">• Czynniki genetyczne: niski wzrost matki

Grupa czynników	Rodzaj
	<ul style="list-style-type: none">• Choroby matki: cukrzyca, nadczynność tarczycy, choroby układu krążenia, choroby nerek, astma, toczeń układowy, zespół antyfosfolipidowy,• Terapia lekowa: beta-blokery, leki p/drgawkowe, sterydy, cyklosporyna• Nieprawidłowa budowa macicy• Wiek matki <16 lub > 35 r.ż.
Czynniki łożyskowe	<ul style="list-style-type: none">• Stan przedrzucawkowy• Nieprawidłowa budowa łożyska: odklejenie łożyska, krwiak, pojedyncza tętnica pępowinowa, nieprawidłowe usytuowanie pępowiny, zawał, zakrzepica żyły pępowinowej
Czynniki środowiskowe	<ul style="list-style-type: none">• Niski status socjoekonomiczny matki;• Nieprawidłowe odżywianie matki (niska masa ciała lub niskie BMI matki)• Uzależnienia: nikotynizm, alkoholizm, opiaty, kokaina, amfetamina.

Rozpoznanie [9]

Zgodnie z zaproponowaną definicją przyjmuje się, iż noworodek zbyt mały w stosunku do wieku ciążowego to taki, którego wzrost i/lub masa ciała wynosi poniżej -2 SDS. W praktyce pełne rozpoznanie wymaga od lekarza określenia:

- 1) dokładnego wieku ciążowego, najlepiej na podstawie ultrasonograficznych pomiarów w I trymestrze ciąży;
- 2) precyzyjnych pomiarów masy ciała, długości ciała oraz obwodu głowy noworodka po urodzeniu;
- 3) oceny ww. pomiarów za pomocą odpowiednich układów odniesienia, czyli siatek centylowych dla mierzonych cech, z uwzględnieniem przynależności do danej populacji oraz płci.

Zarazem określenie wieku ciążowego, jak również długości ciała, którą mierzy się z użyciem taśmy krawieckiej, ułożonej wzdłuż krzywizn ciała od czubka głowy, wzdłuż kręgosłupa, pośladków, tylnej strony uda i podudzia aż do pięty, może być obarczone błędem. Dodatkowo błędy mogą być wynikiem stosowania siatek centylowych zależności masy ciała oraz długości ciała od czasu trwania ciąży, które zostały stworzone dla zachodnich populacji. Jak dotychczas nie ustalono aktualnych standardów rozwoju wewnątrzmacicznego dla polskich dzieci. Standardy stworzone w ubiegłym wieku (lata siedemdziesiąte) mają obecnie wartość historyczną.

Biorąc pod uwagę powyższe, wśród dzieci z graniczną masą ciała należy zachować ostrożność, wykluczając rozpoznanie SGA i rezygnując z dalszej obserwacji, zwłaszcza gdy urodzeniowa masa ciała jest zbyt mała w stosunku do masy ciała i wzrostu matki. Oceniając masę ciała dziecka, należy uwzględnić pochodzenie etniczne rodziców.

Rokowanie [9]

Udowodnionymi skutkami zdrowotnymi obserwowanymi wśród dzieci z SGA są:

- zaburzenia rozwoju neurologicznego oraz intelektualnego, które wraz z małą masą ciała wynikającą z wcześniactwa są najczęstszą przyczyną chorobowości i umieralności w okresie niemowlęctwa i dzieciństwa;
- przetrwały niski wzrost, który dotyczy około 10% urodzonych z SGA;
- zwiększone w stosunku do populacyjnego prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń endokrynologicznych i metabolicznych, takich jak insulinooporność leżąca u podłoża zespołu metabolicznego oraz występujące w wieku dojrzałym: choroba wieńcowa serca i wylew krwi do mózgu. Ryzyko wystąpienia tych ostatnich powikłań nie jest jednak duże (maleje o 20% wraz ze zwiększeniem urodzeniowej masy ciała o 1 kg).

Praktyka i leczenie

Postępowanie diagnostyczno-lecznicze wśród dzieci z SGA powinno rozpoczynać się od próby ustalenia etiologii choroby. Kolejnym bardzo istotnym elementem jest okresowa ocena rozwoju neurologicznego oraz monitorowanie wzrastania, czyli powtarzane co trzy miesiące pomiary masy/wielkości ciała oraz obwodu głowy dziecka w pierwszym roku jego życia. Postępowanie to zaleca się przeprowadzać u starszych dzieci raz na 6 miesięcy. Wyniki pomiaru odnosi się wielkości ogólnie przyjętych poprzez zastosowanie należnych dla populacji i płci siatek centylowych. [9]

Nie jest uzasadniona rutynowa ocena czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u urodzonych z SGA, o ile u dziecka nie współistnieje obciążenie otyłością, zespołem metabolicznym w rodzinie oraz nie stosuje się leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH). [9] Do referencyjnego ośrodka endokrynologicznego należy kierować chorych, którzy nie wyrównali niedoboru wzrostu do ukończenia 2. roku życia i długość ich ciała znajduje się poniżej -2,5 SD w wieku 2–4 lat, lub poniżej -2 SD w kolejnych latach życia. Minimalny wiek pacjenta w kwalifikującego się do leczenia hormonami wzrostu został zapisany w wskazaniach do stosowania i wynosi 4 lata (rejestracja EU) a w Stanach Zjednoczonych 2 lata (rejestracja FDA). Jednakże w wielu przypadkach leczenie wdrażane jest znacznie później. Jest to o tyle istotny fakt, iż jak pokazują wyniki badań włączanie dzieci w wieku 8-10 lat nie jest już tak efektywne jak dzieci młodszych, ze względu na gorsze efekty terapii. [9]

Istniejąca praktyka i polskie wytyczne postępowania klinicznego

W Polsce leczenie hormonem wzrostu dzieci niskorosłych dzieci z SGA, które nie nadrobiły zaległości wzrostowych nie jest refundowane. Obecnie dzieci te pozostają bez leczenia. [9]

Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Hormonem Wzrostu prowadził prace dotyczące rozpoczęcia takiego leczenia w 2009 roku. [9] Minister Zdrowia pod koniec maja 2011 roku przesłał zlecenie do Agencji Oceny Technologii Medycznych, dotyczące wydania przez Prezesa Agencji rekomendacji w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia hormonem wzrostu w populacji niskorosłych dzieci

urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Jednakże do dnia dzisiejszego nie została wydana żadna decyzja w tej sprawie. [10]

Zagraniczne i polskie wytyczne postępowania klinicznego

Zalecenia postępowania w populacji dzieci z SGA – konsensus ekspertów ISPEGHPS z 2007 roku [8]

W roku 2007 Międzynarodowe Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej i Towarzystwo Badań nad Hormonem Wzrost (ang. *International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society*) opublikowało konsensus dotyczący postępowania klinicznego wśród niskorosłych dzieci z SGA.

Zgodnie z wytycznymi rozpoznanie SGA ustala się na podstawie dokładnych pomiarów antropometrycznych wykonywanych bezpośrednio po urodzeniu, tj. pomiar masy ciała, długości ciała oraz obwodu głowy. Wczesną obserwacją w ośrodkach leczących zaburzenia wzrastania należy objąć te dzieci, u których w określonym czasie nie dochodzi do wyrównania niedoboru wzrostu. Właściwa jest również wczesna ocena neurorozwojowa oraz rozpoczęcie leczenia u dzieci z grupy ryzyka. U dzieci SGA rzadko stwierdza się zaburzenia wydzielania wewnętrznego oraz metabolizmu. U 10% dzieci, u których nie dochodzi do wyrównania niedoboru wzrostu, wzrastanie może poprawić leczenie hormonem wzrostu (GH). W przypadkach ciężkiego niedoboru wzrostu (wysokość ciała < -2,5 odchylenia standardowego) w stosunku do należącego dla wieku; wiek 2–4 lat) należy rozważyć wczesne rozpoczęcie leczenia GH w dawce 35–70 µg/kg/ dobę. Konieczna jest wieloletnia obserwacja leczonych pacjentów.

Tabela 2.
Zastosowanie hormonu wzrostu w omawianej populacji [8]

Wskazanie	Wskazanie w USA (2001)	Wskazanie w EU (2003)
Min. wiek na rozpoczęcie terapii (lata)	2	4
Wzrost wyrażony jako SDS w momencie rozpoczęcia terapii	Nie ustalono	-2,5 SDS
Tempo wzrostu przed rozpoczęciem leczeniem	Brak	<0 SDS/rok
Korekta względem wzrostu rodziców	Nie ustalono	SDS>1 SD
Dawka (mg/kg/dobę)	0,070	0,035

4.1.2. Interwencja oceniana [1]

Ocenianą interwencją jest rekombinowana somatropina ludzka dopuszczona do obrotu pod nazwą Omnitrope®. Omnitrope® jest produktem leczniczym biopodobnym. Lekiem referencyjnym dla preparatu Omnitrope® jest Genotropin®.

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, hormony przedniego płata przysadki mózgowej i ich analogi; kod ATC: H01AC01.[1]

Wskazania do stosowania [1]

Niemowleta, dzieci i młodzież

- Zaburzenia wzrostu wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (GH);
- Zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera;
- Zaburzenia wzrostu związane z przewlekłą niewydolnością nerek;
- Zaburzenia wzrostu (wynik odchylenia standardowego (SDS - standard deviation score) aktualnego wzrostu $< -2,5$ i SDS skorygowany względem wzrostu rodziców < -1) u dzieci i młodzieży z masą i (lub) długością ciała urodzeniową < -2 odchylenia standardowe (SD - standard deviation), które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres 4 lat życia lub dłuższy (tempo wzrostu (HV – height velocity) podczas ostatniego roku SDS < 0);
- Zespół Pradera-Willego (PWS), w celu poprawy wzrostu i budowy ciała. Rozpoznanie zespołu PWS powinno zostać potwierdzone odpowiednimi badaniami genetycznymi.[1]

Dorośli

- Terapia zastępcza u dorosłych ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu. Dorośli pacjenci z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu są to pacjenci z rozpoznaną patologią podwzgórzowo-przysadkową i stwierdzonym niedoborem przynajmniej jednego hormonu przysadkowego niebędącego prolaktyną. U takich pacjentów należy przeprowadzić pojedynczy test dynamiczny w celu potwierdzenia lub wykluczenia niedoboru hormonu wzrostu. W przypadku pacjentów ze stwierdzonym w dzieciństwie izolowanym niedoborem hormonu wzrostu (z braku dowodów na istnienie choroby podwzgórzowo-przysadkowej lub przebytego napromieniania czaszki) należy zalecać przeprowadzenie dwóch testów dynamicznych, z wyjątkiem osób z małym stężeniem IGF-1 (SDS < -2), u których można rozważyć przeprowadzenie jednego testu. Punkt odcięcia dla testu dynamicznego powinien być dokładnie określony.[1]

Dawkowanie

Lek podaje się podskórnie, zmieniając miejsce podania w celu uniknięcia lipoatrofii. Dawkowanie i sposób podawania należy dostosowywać indywidualnie. Poniżej przedstawiono sposób dawkowania w populacji dzieci i młodzieży. [1]

Tabela 3.
Dawkowanie – produkt Omnitrope® [1]

Wskazanie	Dawka mg/kg masy ciała/dobę	Dawka mg/m ² powierzchni ciała/dobę
Niedobór hormonu wzrostu (GHD) ¹	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Zespół Pradera-Willego (ZPW) ²	0,035	1,0
Zespół Tunera (ZT)	0,045 - 0,050	1,4
Przewlekła niewydolność nerek (PNN) ³	0,045 - 0,050	1,4
Dzieci i młodzież, którzy urodzili się zbyt mali w stosunku do wieku ciążowego ⁴ (SGA)	0,035	1,0

1) stosowano nawet większe dawki; 2) leczenia nie należy prowadzić u dzieci i młodzieży, u których tempo wzrostu jest mniejsze niż 1 cm na rok i u których w niedługim czasie ma dojść do skostnienia przynasad kości; 3) może być konieczne zastosowanie większych dawek, jeśli tempo wzrostu jest zbyt wolne. Po sześciu miesiącach leczenia może być konieczna korekta dawki; 4) leczenie należy przerwać po roku, jeśli SDS dla tempa wzrostu wynosi poniżej + 1. Leczenie należy przerwać, jeśli tempo wzrostu wynosi < 2 cm/rok i, jeśli wymaga to potwierdzenia, wiek kostny wynosi > 14 lat (dziewczęta) lub > 16 lat (chłopcy), co odpowiada skostnieniu przynasad kości.

Mechanizm działania leku/interakcje z innymi produktami leczniczymi [1]

Somatropina jest hormonem silnie działającym. Hormon ten odgrywa kluczową rolę w metabolizmie lipidów, węglowodanów oraz białek. W populacji dzieci z niewystarczającą ilością endogennego hormonu wzrostu somatropina stymuluje wzrost ciała na długość i zwiększa tempo wzrostu. Zarazem u dzieci jak i dorosłych hormon ten odpowiedzialny jest za utrzymanie prawidłowej budowy ciała. Trzewna tkanka tłuszczowa jest szczególnie wrażliwa na działanie somatropiny. Obok nasilania lipolizy, somatropina pomniejsza wychwyty triglicerydów przez pokłady tkanki tłuszczowej w organizmie. Somatropina zwiększa stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (ang. IGF-I, *Insulin-like Growth Factor-I*) oraz białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu-3 (ang. IGFBP3, *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3*) w surowicy.

Dotychczas w badaniach potwierdzono następujące skutki działania somatropiny:

- u dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu stosowanie somatropiny może przyczyniać się do zwiększenia klirensu związków, o których wiadomo, że są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450. Zwiększać się może zwłaszcza klirens związków metabolizowanych przez cytochrom P450 3A4 (np. steroidów płciowych, kortykosteroidów, leków przeciwdrgawkowych i cyklosporyny), co skutkuje zmniejszeniem stężeń tych związków w surowicy. Dotychczas nie poznano znaczenia klinicznego tego faktu. [1]

Skład i postać farmaceutyczna [1]

Preparat Omnitrope® dostępny jest w postaci gotowego roztworu do wstrzykiwań w opakowaniach roztwór do wstrzykiwań 3,3 mg/ml (5 mg/1,5 ml = 15 j.m./1,5 ml) 5 wkładów 1,5 ml oraz 6,7 mg/ml (10 mg/1,5 ml = 30 j.m./1,5 ml) 5 wkładów 1,5 ml [1]

Przeciwwskazania, specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego [1]

Nie stosować preparatu Omnitrope® w przypadku:

- nadwrażliwości na somatropinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- pacjentów ze skostniałymi przynasadami kości;
- istnienia dowodów na aktywność nowotworu. Przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu należy zakończyć leczenie przeciwnowotworowe, nowotwory wewnątrzczaszkowe muszą być nieaktywne. Leczenie należy przerwać w przypadku dowodu na rozrost nowotworu;
 - pacjentów z ostrymi stanami krytycznymi, u których wystąpiły powikłania po operacjach na otwartym sercu, operacjach brzusznych, urazach wielonarządowych, ostrej niewydolności oddechowej lub podobnych stanach. [1]

Specjalne środki ostrożności [1]

Wrażliwość na insulinę

Somatropina może powodować insulinooporność, a u niektórych chorych hiperglikemię. Dlatego też należy obserwować, czy u pacjentów nie wystąpią objawy nietolerancji glukozy. U pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, u których zastosowano somatropinę, może być konieczne dostosowanie leczenia hipoglikemizującego.

Czynność tarczycy

Podczas leczenia somatropiną stwierdzono nasiloną konwersję T4 do T3, co może powodować zmniejszenie stężenia T4 i zwiększenie stężenia T3 w surowicy.

Istnieją doniesienia, że somatropina zmniejsza stężenie kortyzolu w surowicy, prawdopodobnie poprzez wpływ na białka transportowe lub poprzez zwiększenie klirensu wątrobowego. Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Omnitrope® należy jednak zoptymalizować leczenie zastępcze kortykosteroidami.

W przypadku wtórnego niedoboru hormonu wzrostu w przebiegu leczenia chorób nowotworowych zalecane jest zwracanie uwagi na objawy nawrotu nowotworu.

U pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi przebiegającymi z niedoborem hormonu wzrostu złuszczenie nasad kości udowych występuje częściej niż w populacji ogólnej. Pacjenci, którzy kuleją w trakcie leczenia somatropiną, powinni być zbadani klinicznie.

Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe

W przypadku ciężkiego lub nawracającego bólu głowy, zaburzeń widzenia, nudności i (lub) wymiotów zalecane jest wykonanie badania dna oka w celu wykrycia obrzęku tarczy nerwu wzrokowego. W przypadku potwierdzenia obrzęku tarczy nerwu wzrokowego należy wziąć pod uwagę rozpoznanie łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego i w razie potrzeby przerwać leczenie hormonem wzrostu. W przypadku wznowienia leczenia hormonem wzrostu należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy nadciśnienia śródczaszkowego.

Dzieci i młodzież [1]

Zespół Pradera-Willego

U pacjentów z zespołem Pradera-Willego leczenie należy bezwzględnie łączyć z ograniczeniem kalorii w diecie.

Istnieją doniesienia na temat przypadków zgonów związanych ze stosowaniem hormonu wzrostu u dzieci z zespołem PWS, u których występował jeden lub więcej z następujących czynników ryzyka: ciężka otyłość, zaburzenia czynności układu oddechowego w wywiadzie, bezdech we śnie lub zakażenie układu oddechowego niezidentyfikowanym drobnoustrojem. Zagrożenie u pacjentów z zespołem Pradera-Willego oraz jednym lub więcej z wymienionych czynników ryzyka może być większe.

Doświadczenie dotyczące długotrwałego leczenia osób dorosłych oraz pacjentów z zespołem Pradera-Willego jest ograniczone.

Niska masa urodzeniowa

W przypadku niskich dzieci i młodzieży, którzy urodzili się zbyt mali w stosunku do wieku ciążowego, przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć inne przyczyny medyczne lub leki, które mogłyby być przyczyną zaburzeń wzrostu.

U dzieci i młodzieży z niską masą urodzeniową zaleca się oznaczanie we krwi stężenia insuliny i glukozy na czczo przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy (np. z cukrzycą w wywiadzie rodzinnym, otyłością, nasiloną insulinoopornością, rogowaceniem ciemnym) należy wykonać test doustnego obciążenia glukozą. W przypadku wystąpienia objawowej cukrzycy nie należy podawać hormonu wzrostu.

U dzieci i młodzieży urodzonych z niską masą urodzeniową zaleca się oznaczanie stężenia IGF-I przed rozpoczęciem leczenia, a następnie dwa razy w roku. Jeżeli wyniki powtarzanych oznaczeń stężenia IGF-I odbiegają o dwa odchylenia standardowe (+2 SD) od wartości referencyjnych dla danego wieku i fazy dojrzewania, można wziąć pod uwagę stosunek IGF-I / IGFBP-3 w celu rozważenia modyfikacji dawki.

Przyrost wzrostu uzyskany dzięki leczeniu hormonem wzrostu niskich dzieci i młodzieży urodzonych z masą ciała za niską w stosunku do wieku ciążowego może zostać częściowo utracony, jeżeli leczenie zostanie przerwane przed ukończeniem procesu wzrastania.

Ostre stany krytyczne

Wpływ somatropiny na proces zdrowienia był oceniany w dwóch badaniach kontrolowanych placebo, z udziałem 522 dorosłych pacjentów w stanie krytycznym, u których wystąpiły powikłania po operacjach na otwartym sercu, operacjach brzusznych, urazach wielonarządowych lub ostrej niewydolności oddechowej. Śmiertelność w grupie pacjentów leczonych somatropiną w dawce 5,3 lub 8 mg na dobę była większa niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo: odpowiednio 42% i 19%. W oparciu o powyższe dane pacjenci tacy nie powinni być leczeni somatropiną. Ponieważ nie są dostępne żadne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leczenia [7] substytucyjnego

hormonem wzrostu u pacjentów w ostrym stanie krytycznym, w takiej sytuacji korzyści z kontynuowania leczenia należy odnieść do związanego z nim potencjalnego ryzyka.

W przypadku wszystkich pacjentów, u których wystąpią inne lub podobne ostre stany krytyczne, możliwe korzyści z leczenia somatropiną należy odnieść do potencjalnego ryzyka związanego z takim leczeniem.

Informacje dotyczące rejestracji produktu Omnitrope® [1]

Produkt Omnitrope® jest podobny do leku biologicznego, Genotropin® który został zarejestrowany na terenie EU i zawiera tę samą substancję czynną (zwaną również „lekiem referencyjnym”). Rejestracja preparatu odbyła się po spełnieniu określonych wymogów stawianych przez EMA tj. wykazaniu, iż produkt Omnitrope® jest biorównoważny z produktem referencyjnym oraz iż nie różni się pod kątem działania od produktu referencyjnego. Preparat Omnitrope® porównywano z lekiem Genotropin® u 89 dzieci, u których zdiagnozowano niedobór hormonu wzrostu (iGHD), które nie otrzymywały wcześniej leczenia. Badanie trwało dziewięć miesięcy; przy rozpoczęciu i przy zakończeniu badania mierzono wzrost i tempo wzrastania dzieci. Wyniki badań dotyczących biorównoważności obu produktów, oraz prac porównujących farmakokinetyczną skuteczność kliniczną produktów Omnitrope® oraz Genotropin® znajdują się w rozdziałach 6 oraz 7.

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje rejestracyjne biopodobnego produktu leczniczego Omnitrope®.[1]

Tabela 4.
Podstawowe informacje rejestracyjne – Omnitrope® [1]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Omnitrope®
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań
Rodzaj i zawartość opakowania	Omnitrope® 5 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań (15 j.m.) Omnitrope® 10 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań (30 j.m.)
Numer dopuszczenia do obrotu	EU/1/06/332/004 oraz EU/1/06/332/005 oraz EU/1/06/332/006 EU/1/06/332/007 oraz EU/1/06/332/008 oraz EU/1/06/332/009
Kod ATC	H01AC01

W dniu 12 kwietnia 2006 r. Europejska Agencja Leków (EMA) wydała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej produktu Omnitrope®. Kolejne pozwolenie wydano dnia 12 kwietnia 2011 r. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku jest firma *Sandoz GmbH*. [1]

Status refundacyjny produktu Omnitrope® w Polsce

Aktualnie, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r., finansowaniu przez płatnika publicznego podlegają dwa produkty lecznicze zawierające

somatropinę: Omnitrope® dostępny w dwóch opakowaniach oraz Genotropin® dostępny również w dwóch opakowaniach. Oba produkty finansowane są w innych niż wnioskowane wskazaniach.

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – produktu Omnitrope® w leczeniu zaburzeń wzrostu.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: *Agencja Oceny Technologii Medycznych* (AOTM) [16], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [17], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [19], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [20], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [22], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) i *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) [24], *Haute Autorité de Santé* (HAS) [26] i *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG).

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla produktu Omnitrope® w leczeniu niskorosłości dzieci urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA) odnaleziono na stronach Brytyjskiej, Francuskiej, Kanadyjskiej oraz Australijskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych. W większości odnalezionych rekomendacji przyjęło kryterium wieku dla rozpoczęcia leczenia na poziomie 4 roku życia (rekomendacja australijska określiła ten wiek na poziomie powyżej 3 lat). W rekomendacji NICE zaznaczono, iż nie odnaleziono badań, w których kryterium włączenia do badania zostałyby określone na poziomie powyżej 4 lat, dlatego też zostało ono obniżone do 3 lat. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż Komisja Przejrzystości Francuskiej Agencji Technologii Medycznych rekomenduje finansowanie produktu Omnitrope® wśród pacjentów z SGA i zaburzeniami wzrostu definiowanymi w następujący sposób: aktualny wzrost < -3 i SDS skorygowany względem wzrostu rodziców < -1 , podczas gdy NICE oraz SMC definicję dotyczącą ubytku wzrostu w momencie rozpoczęcia leczenia ustaliły na poziomie $< -2,5$ SDS (wzrost skorygowany względem wzrostu rodziców < -1), co prawdopodobnie zostało podyktowane zachowaniem spójności w zakresie populacji z populacją zdefiniowaną w CHPL (ubytek wzrostu zdefiniowany w ramach CHPL dla produktu Omnitrope®).

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dla Omnitrope® (somatropina) w leczeniu zaburzeń wzrostu (uwzględniono tylko wskazania dla dzieci)

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [18]	Anglia i Walia/ 2002/ Maj 2010	Zaburzenia wzrostu wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (GH) Zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera Zaburzenia wzrostu (wynik odchylenia standardowego (SDS - standard deviation score) aktualnego wzrostu ≤ -2.5 i SDS skorygowany względem wzrostu rodziców < -1) u dzieci i młodzieży z masą i (lub) długością ciała urodzeniową < -2 odchylenia standardowe (SD - standard deviation), które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres 4 lat życia lub dłuższy (tempo wzrostu (HV - height velocity) podczas ostatniego roku SDS < 0) Zespół Pradera-Willego (PWS), w celu poprawy wzrostu i budowy ciała (rozpoznanie zespołu PWS powinno zostać potwierdzone odpowiednimi badaniami genetycznymi)	Pozytywna
The Scottish Medicines Consortium (SMC) [21]	Szkocja/ styczeń 2010	Zaburzenia wzrostu wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (GH) Zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera Zaburzenia wzrostu (wynik odchylenia standardowego (SDS - standard deviation score) aktualnego wzrostu ≤ -2.5 i SDS skorygowany względem wzrostu rodziców < -1) u dzieci i młodzieży z masą i (lub) długością ciała urodzeniową < -2 odchylenia standardowe (SD - standard deviation), które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres 4 lat życia lub dłuższy (tempo wzrostu (HV - height velocity) podczas ostatniego roku SDS < 0) Zespół Pradera-Willego (PWS), w celu poprawy wzrostu i budowy ciała (rozpoznanie zespołu PWS powinno zostać potwierdzone odpowiednimi badaniami genetycznymi)	Pozytywna
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [22, 23]	Australia/ listopad 2010	Zaburzenia wzrostu wśród dzieci (powyżej 3 r.ż) wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (GH) Zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera Zaburzenia wzrostu związane z przewlekłą niewydolnością nerek	Pozytywna
Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH) [25]	Kanada/ grudzień 2009	Zaburzenia wzrostu	Pozytywna

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja
<p>Haute Autorité de Santé (HAS) [27]</p>	<p>Francja/ 2007/ponowna rekomendacja 2010</p>	<p>Zaburzenia wzrostu wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (GH) Zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera (choroba potwierdzona badaniami genetycznymi) Zaburzenia wzrostu związane z przewlekłą niewydolnością nerek Zaburzenia wzrostu związane z przewlekłą niewydolnością nerek Zaburzenia wzrostu (wynik odchylenia standardowego (SDS - standard deviation score) aktualnego wzrostu ≤ -3 i SDS skorygowany względem wzrostu rodziców < -1) u dzieci i młodzieży z masą i (lub) długością ciała urodzeniową < -2 odchylenia standardowe (SD - standard deviation), które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres 4 lat życia lub dłuższy (tempo wzrostu (HV - height velocity) podczas ostatniego roku SDS < 0) Zespół Pradera-Williego (PWS), w celu poprawy wzrostu i budowy ciała</p>	<p>Pozytywna/ utrzymana pozytywna</p>

Status finansowania ocenianej interwencji w krajach EU

Informacji dotyczących finansowania leczenia hormonem wzrostu niskorosłych dzieci w innych państwach Europejskich dostarczył Zleceniodawca. Podsumowując, leczenie hormonem wzrostu finansowane w następujących krajach Unii Europejskiej: [REDACTED]

[REDACTED] [28]

4.1.3. Interwencja alternatywna

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

W leczeniu niskorosłości wśród dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR), które nie wyrównały zaległości wzrostowych w okresie pierwszych lat życia podaje się hormon wzrostu. Optymalny czas rozpoczęcia leczenia rhGH nie został jednoznacznie określony. Bardzo często terapię rhGH rozpoczyna się w wieku zgodnym z przyjętymi w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego kryteriami wieku (EU \geq 4 lata, US > 2 lata) [8, 11]

W Polsce leczenie hormonem wzrostu w omawianej populacji nie jest finansowane ze środków publicznych. Uznano, zatem, iż komparatorem dla ocenianej technologii będzie brak leczenia.

4.1.4. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [30] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, jakość życia pacjentów, zdarzenia niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Głównym celem leczenia hormonem wzrostu jest zwiększenie tempa wzrastania w stopniu, który pozwoli na nadrobienie zaległości wzrostu (ang. *catch up growth*) do czasu pokwitania, a następnie utrzymanie uzyskanego efektu. Ostatecznym celem leczenia jest więc osiągnięcie pożądanego wzrostu ostatecznego (ang. *adult height*). [28] Uznano zatem, iż istotnymi klinicznie punktami końcowymi w ocenianej jednostce są m.in.:

- Tempo wzrastania (ang. *height velocity*);
- Wzrost (ang. *height*);
- Wzrost ostateczny (ang. *adult height*);
- Dojrzewanie kośćca (ang. *bone maturation*);
- Masa ciała (ang. *weight*);
- Jakość życia (ang. *quality of life*);
- Utrata z badania (ang. *treatment discontinuation*);
- Zdarzenia/działania niepożądane (ang. *adverse events/effects*);
- Parametry laboratoryjne (w tym stężenie IGF-1, IGFBP-3, poziom HbA1c, poziom cukru, cholesterolu oraz wartości hormonów wzrostu).

4.1.5. Typ badania

Do analizy głównej zostaną włączone randomizowane badania kliniczne (RCT).

4.1.6. Podsumowanie

Tabela 6.
Podsumowanie - schemat PICOS

Populacja	Dzieci ze stwierdzoną niskorosłością ³ urodzone jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) ⁴ , które nie uzupełniły niedoboru wzrostu w okresie pierwszych czterech lat życia lub dłuższy.
Interwencje	Omnitrope® stosowany jako wstrzyknięcie podskórne, wieczorem w dawce 0,023 - 0,061 mg/kg/dobę, optymalnie 0,036 mg/kg/dobę [2], podawany do czasu osiągnięcia przez pacjenta jednego z zdefiniowanych w programie punktów końcowych.
Komparatory	Brak leczenia
Efekty zdrowotne	Skuteczność
	Tempo wzrastania (ang. <i>height velocity</i>); Wzrost (ang. <i>height</i>); Wzrost ostateczny (ang. <i>adult height</i>); Dojrzewanie kośćca (ang. <i>bone maturation</i>); Masa ciała (ang. <i>weight</i>); Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>).
	Bezpieczeństwo
	Utrata z badania (ang. <i>treatment discontinuation</i>); Zdarzenia/działania niepożądane (ang. <i>adverse events/effects</i>); Parametry laboratoryjne (w tym poziom HbA1c, poziom cukru, cholesterolu oraz wartości hormonów wzrostu).
Typ badania	Randomizowane badania kliniczne

³niskorosłość tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla (<-2 SDS) dla płci i wieku na siatkach centylowych dla populacji polskiej; upośledzone tempo wzrostu poniżej -1 SDS w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci polskich;

⁴urodzeniowa masa i/lub długość ciała poniżej -2 SDS dla wieku ciążowego i płci dziecka.

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [30] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [37].

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - population) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - intervention) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - comparison) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - outcomes) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - study design) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w Rozdziale 4 niniejszego dokumentu.

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;

- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. evidence tables).
6. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
7. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [34].
8. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
9. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [5].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

5.2. Pytanie kliniczne

Celem opracowania jest odpowiedź na pytanie czy zastosowanie produktu leczniczego Omnitrope® będącego ludzkim, rekombinowanym hormonem wzrostu w terapii zaburzeń wzrostu wśród dzieci ze stwierdzoną niskorosłością urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) zgodnie z definicją przyjętą w proponowanym Programie Lekowym [2], które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres pierwszych czterech lat życia lub dłuższy przyniesie korzyść kliniczną w postaci wyrównania wzrostu.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy *Sandoz Polska sp. z o.o.*

5.3. Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

- **populacja:** dzieci urodzone jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR)⁵ które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres pierwszych czterech lat.
- **interwencja:** ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (rhGH) zarejestrowany pod nazwą Omnitrope® podawany podskórnie raz dziennie, wieczorem w dawce 0,023 - 0,061 mg/kg/dobę, optymalnie 0,036 mg/kg/dobę;
- **komparator:** brak leczenia (aktualnie w Polsce leczenie hormonem wzrostu we wnioskowanej populacji nie jest finansowane);
- **punkty końcowe:**
 - ✓ Wzrost (ang. *height*);
 - ✓ Tempo wzrastania (ang. *height velocity*);
 - ✓ Masa ciała (ang. *weight*);
 - ✓ Wzrost ostateczny (ang. *adult height*);
 - ✓ Dojrzewanie kośćca (ang. *bone maturation*);
 - ✓ Jakość życia (ang. *quality of life*);
 - ✓ Utrata z badania (ang. *treatment discontinuation*);
 - ✓ Zdarzenia/działania niepożądane (ang. *adverse events/effects*);
 - ✓ Parametry laboratoryjne.
- **rodzaj badań:** *head-to-head* typu RCT;
- **okres leczenia:** ≥ 1 rok;
- **dostępność danych:** badania opublikowane w postaci pełnych tekstów.

Kryteria wykluczenia z analizy:

- **nieadekwatna populacja:** dzieci w wieku poniżej 4 r.ż.; młodzież, dzieci urodzone jako wcześniaki, chorzy, którzy weszli w okres pokwitania (dojrzewania płciowego); populacja mieszana (np. leczenie hormonem wzrostu dzieci z SGA i innymi zaburzeniami wzrostu np. wynikającymi z niedoboru somatropiny etc);
- **nieadekwatna interwencja:** rhGH inny niż zarejestrowany pod nazwą Omnitrope® hormon wzrostu; nieadekwatna dawka (dawka wyższa niż ta zarejestrowana na terenie EU np. $\geq 0,066$ mg/kg/ dobę); równoczesne stosowanie rhGH oraz analogów gonadotropiny;

⁵urodzeniowa masa i/lub długość ciała poniżej -2 SD dla wieku ciążowego i płci dziecka; niskorostłość tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla płci i wieku (-2 SD) dla płci i wieku na siatkach centylowych dla populacji polskiej; upośledzone tempo wzrostu < 1 SD w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci polskich

- **nieadekwatny komparator:** np. somatropina w innej dawce;
- **rodzaj badania:** badania nierandomizowane; badania wtórne; opisy przypadków; analizy retrospektywne;
- **nieadekwatne punkty końcowe:** z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- **nieadekwatny sposób przedstawienia wyników** (uniemożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej interwencji);
- **nieadekwatny cel badania.**

Nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych, oceniających efektywność kliniczną preparatu Omnitrope® w wnioskowanej populacji. W świetle braku badań RCT dla produktu Omnitrope® w wnioskowanym wskazaniu, uznano, iż biorąc pod uwagę fakt, że Omnitrope® został uznany jako produkt równoważny pod względem skuteczności i bezpieczeństwa z preparatem referencyjnym tj. produktem Genotropin® [31] zdecydowano się przedstawić wyniki badań RCT dla produktu referencyjnego tj. preparatu Genotropin®. W tym celu przededefiniowano kryteria włączenia badań do niniejszej analizy, uwzględniając włączenie badań typu RCT dla produktu Genotropin®.

Biorąc pod uwagę doświadczenia NICE [22] gdzie podkreślono, iż nie odnaleziono badań, w których kryterium włączenia obejmowałyby wyłącznie dzieci w wieku > 4 roku życia a tempo wzrastania zostało określone na poziomie < -1 SDS, kryteria włączenia badań do przeglądu odnośnie populacji zostało poszerzone.

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

- **populacja:** dzieci urodzone jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR)⁶ które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres pierwszych 2 lat życia.
- **interwencja:** Genotropin® ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (rhGH) podawany podskórnie raz dziennie, wieczorem w dawce 0,023 - 0,061 mg/kg/dobę, optymalnie 0,036 mg/kg/dobę;
- **komparator:** brak leczenia(aktualnie w Polsce leczenie hormonem wzrostu we wnioskowanej populacji nie jest finansowane);
- **punkty końcowe:**
 - ✓ Wzrost (ang. *height*);
 - ✓ Tempo wzrastania (ang. *height velocity*);
 - ✓ Masa ciała (ang. *weight*);
 - ✓ Wzrost ostateczny (ang. *adult height*);

⁶urodzeniowa masa i/lub długość ciała poniżej -2 SD dla wieku ciążowego i płci dziecka; niskorosłość tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla płci i wieku (-2 SD) dla płci i wieku na siatkach centylowych dla populacji polskiej; upośledzone tempo wzrostu (bez definicji) w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci polskich

- ✓ Dojrzewanie kośćca (ang. *bone maturation*);
 - ✓ Jakość życia (ang. *quality of life*);
 - ✓ Utrata z badania (ang. *treatment discontinuation*);
 - ✓ Zdarzenia/działania niepożądane (ang. *adverse events/effects*);
 - ✓ Parametry laboratoryjne.
- **rodzaj badań:** typu RCT;
 - **okres leczenia:** ≥ 1 rok
 - **dostępność danych:** badania opublikowane w postaci pełnych tekstów.

Kryteria wykluczenia z analizy:

- **nieadekwatna populacja:** dzieci w wieku poniżej 2 r.ż; młodzież, dzieci urodzone jako wcześniaki, chorzy, którzy weszli w okres pokwitania; populacja mieszana (np. leczenie hormonem wzrostu dzieci z SGA i innymi zaburzeniami wzrostu np. wynikającymi z niedoboru somatropiny, etc);
- **nieadekwatna interwencja:** rhGH inny niż zarejestrowany pod nazwą Genotropin® lub Omnitrope® hormon wzrostu; nieadekwatna dawka (dawka wyższa niż ta zarejestrowana na terenie EU np. $\geq 0,066$ mg/kg/ dobę); równoczesne stosowanie rhGH oraz analogów gonadotropiny;
- **nieadekwatny komparator:** np. somatropina w innej dawce
- **rodzaj badania:** badania nierandomizowane; badania wtórne; opisy przypadków, analizy retrospektywne;
- **nieadekwatne punkty końcowe:** z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- **nieadekwatny sposób przedstawienia wyników:** np. uniemożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej interwencji;
- **nieadekwatny cel badania.**

5.4. Metody identyfikacji badań

5.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [30] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność kliniczną somatropiny zarejestrowanej pod nazwą Omnitrope® i/lub Genotropin® w omawianej populacji.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- o elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*) złożoną z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*); NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*); *Health Technology Assessment (HTA) Database*;

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przeprowadzono w oparciu o strategię wyszukiwania publikacji w bazie *Pubmed*, a wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach: *Cochrane*, *PubMed* i *EMBASE* zamieszczono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie badań wtórnych w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 31 grudnia 2013 r.

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (██████████) którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (██████).

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy. Jednakże pomimo tego zdecydowano się przedstawić wyniki 4 opracowań dotyczących efektywności klinicznej hormonu wzrostu (różne preparaty/ różne dawkowanie) w omawianej populacji niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (niezależnie od przyjętych w pracach kryteriach niskorosłości). Szczegółowa charakterystyka zidentyfikowanych przeglądów została zamieszczona w rozdziale 14.5.

5.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania badań nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie przeprowadziły niezależnie 2 osoby (██████████), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████).

Wyszukiwanie publikacji w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 31 grudnia 2013 r. (Embase dnia 3 stycznia 2014 r.)

Wyszukiwanie badań „w toku” na stronie: <http://www.clinicaltrial.gov> przeprowadzono w dniu 7 stycznia 2014 r. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w Aneksie.

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;

- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (██████████), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej (██████).

Na etapie selekcji publikacji do analizy głównej, dotyczących zastosowano ograniczenia odnośnie interwencji alternatywnej oraz analizowanej populacji. Nie zastosowano natomiast ograniczeń dotyczących okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [34].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 1 839 publikacji (*Pubmed* 865, *Embase* 644, *Cochrane* 258, *Clinical Trials* 72). Nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych oceniających efekty leczenia hormonu wzrostu (Genotropin®) podawanego w dawce 0,033 mg/kg/dobę z brakiem leczenia w terapii zaburzeń wzrostu wśród dzieci w wieku ≥ 4 lat z niskorosłością⁷, urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR).

Zdecydowano zatem o włączeniu prób klinicznych, porównujących efekty leczenia hormonem wzrostu zarejestrowanym jako Genotropin® w dawce $\sim 0,033$ mg/kg/dobę w porównaniu z brakiem leczenia u dzieci w wieku ≥ 2 lat z niskorosłością⁸, urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR).

5.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;

⁷urodzeniowa masa i/lub długość ciała < -2 SD dla wieku ciążowego i płci dziecka; niskorosłość tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla płci i wieku (-2 SD) dla płci i wieku na siatkach centylowych; upośledzone tempo wzrostu < -1 SD w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci badanych

⁸urodzeniowa masa i/lub długość ciała < -2 SD dla wieku ciążowego i płci dziecka; niskorosłość tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla płci i wieku (-2 SD) dla płci i wieku na siatkach centylowych; upośledzone tempo wzrostu $< + 1$ SD w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci badanych

- charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
- przyjęta definicja punktu końcowego;
- metoda oceny punktu końcowego;
- okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia, mediana) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia, mediana).

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

5.6. Ocena jakości danych

5.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [33]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych, np. badań obserwacyjnych lub *cross-over*).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do analizy głównej oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [35].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook 2011)* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do analizy głównej zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [30].

5.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych powinna zostać oceniona również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, np. poprzez ich odniesienie do bezpieczeństwa terapii opisanego w okresowym raporcie o bezpieczeństwie (ang. *periodic safety update report*; PSUR).

5.7. Analiza ilościowa

5.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [30].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.5.7.

5.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [33], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej w przypadku gdy zdarzenie nie wystąpiło w żadnej z grup terapeutycznych.

W ocenie skuteczności dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB– *relative benefit*) zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [33].

W związku z tym, dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT) lub *number needed to harm* (NNH).

5.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (*MD – mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

W przypadku, gdy różnica średnich w ocenie poszczególnych punktów końcowych została obliczona przez autorów badania i przedstawiona w publikacji autorzy niniejszej analizy zaniechali przeprowadzenia własnych obliczeń opierając wnioskowanie na opublikowanych danych.

5.8. Metaanaliza statystyczna

5.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [2]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy

badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

5.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [33] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [33, 38]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

5.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszla, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [2]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych Der Simoniana-Lairda (*random effect*) [33, 39].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

5.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich/częstych

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich/częstych nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą Der Simoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [33]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe liczebności zdarzeń lub zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszla.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz braku różnic w wielkości populacji uwzględnionych w porównywanych grupach terapeutycznych. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszla (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich/częstych zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszla (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

6. WYNIKI BADAŃ OCENIAJĄCYCH BIORÓWNOWAŻNOŚĆ PREPARATÓW OMNITROPE® ORAZ GENOTROPIN®

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono dwie prace Fuhr 2010 [1] oraz Stanhope 2010 [2] z których każda prezentowała wyniki dwóch randomizowanych prób klinicznych, których celem było porównanie biorównoważności produktu Omnitrope® dostępnego w formie proszku i rozpuszczalnika z produktem Omnitrope® dostępnym jako roztwór do wstrzykiwań oraz produktem referencyjnym tj. preparatem Genotropin®.

W pracy Fuhr 2010 porównywano biorównoważność produktu Omnitrope® 3,3 mg/ml (1 badanie) oraz Omnitrope® 6,7 mg/ml (2 badanie) z produktem Omnitrope® 5,0 mg/ml oraz Genotropin® 5 mg/ml w zakresie farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz bezpieczeństwa.

W opracowaniu Stanhope 2010 [2] porównywano biorównoważność produktu Omnitrope® 5,0 mg/ml z produktem Genotropin® 5 mg/ml oraz Omnitrope® 3,3mg/ml (2 badanie) z produktem Omnitrope® 5,0 mg/ml w zakresie farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz bezpieczeństwa.

Pod względem metodologii wszystkie badania zostały opisane jako randomizowane, jednośrodkowe próby kliniczne, przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennych (typu cross-over), w których zastosowano technikę podwójnego zaślepienia (double-blind).

W pracy Fuhr 2010 populację włączoną do badania stanowiła kohorta 36 zdrowych, niepalących, dorosłych, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu oraz którym podano okreotyd celem zahamowania wydzielania endogennego GH.

6.2. Charakterystyka wyjściowa populacji

W pracy Fuhr 2010 populację włączoną do badania stanowiła kohorta 36 zdrowych, niepalących, dorosłych, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu, Wszystkim uczestnikom podano okreotyd celem zahamowania wydzielania endogennego GH.

Podobnie w opracowaniu Stanhope 2010, populację włączono do badań stanowiło 24 dorosłych ochotników, którym podano okreotyd w celu zahamowania wydzielania endogennego GH.

W poniższej tabeli zamieszczono charakterystykę populacji włączonej do badań.

Tabela 7.
Charakterystyka wyjściowa populacji (Fuhr 2010)

Cecha populacji	Fuhr 2010 (II A)	
	Badanie 1	Badanie 2
N	36	36
Płeć; K/M (%)	17/83	17/83
Wiek w latach, średnia (SD)	27,4 (5,1)	27,1 (5,1)

Cecha populacji	Fuhr 2010 (II A)	
	Badanie 1	Badanie 2
BMI, średnia (SD)	23,1 (2,5)	22,7 (2,1)
Wzrost w cm, średnia (SD)	174 (8,0)	174 (7)
Waga w kg, średnia (SD)	70,6 (11,1)	69,1 (9,2)

Tabela 8.
Charakterystyka wyjściowa populacji (Stanhope 2010)

Cecha populacji	Stanhope 2010 (II A)	
	Badanie 1	Badanie 2
N	24	24
Płeć; K/M (%)	50/50	50/50
Wiek w latach, średnia (SD)	29,0 (10)	35 (7)

6.3. Charakterystyka interwencji

Tabela zamieszczona poniżej zawiera charakterystykę interwencji we włączonych badaniach.

Tabela 9.
Charakterystyka interwencji (Fuhr 2010 oraz Stanhope 2010)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	
Fuhr 2010 (II A)	Badanie 1	Omnitrope® 3,3 mg/ml (roztwór do wstrzykiwań)	5 mg s.c. w podbrzusze
		Omnitrope® 5 mg/ml (proszek i rozpuszczalnik)	5 mg s.c. w podbrzusze
		Genotropin® 5 mg/ml (proszek i rozpuszczalnik)	5 mg s.c. w podbrzusze
	Badanie 2	Omnitrope® 6,7 mg/ml (roztwór do wstrzykiwań)	5 mg s.c. w podbrzusze
		Omnitrope® 5 mg/ml (proszek i rozpuszczalnik)	5 mg s.c. w podbrzusze
		Genotropin® 5 mg/ml (proszek i rozpuszczalnik)	5 mg s.c. w podbrzusze
Stanhope 2010 (II A)	Badanie 1	Omnitrope® 5 mg/ml (proszek i rozpuszczalnik)	5 mg s.c. w fałd skórny
		Genotropin® 5 mg/ml (proszek i rozpuszczalnik)	5 mg s.c. w fałd skórny
	Badanie 2	Omnitrope® 3,3 mg/ml (roztwór do wstrzykiwań)	5 mg s.c. w fałd skórny
		Omnitrope® 5 mg/ml (proszek i rozpuszczalnik)	5 mg s.c. w fałd skórny

6.4. Ocena biorównoważności

W badaniach biorównoważności zgodnie z wytycznymi EMA (ang. *European Medicines Agency*) [3] oceniana jest proporcja grupy testowanej do grupy referencyjnej (estymacja punktowa) w punktach końcowych: AUC oraz C_{max} . Oceniane związki uznaje się za biorównoważne jeśli 90% przedział ufności uzyskanej estymacji punktowej mieści się w zakresie 0,80 – 1,25. Zgodnie z wytycznymi EMA wymagania dotyczące przedziału ufności dotyczą zarówno parametru AUC, jak i C_{max} . Organizacja EMA wymaga potwierdzenia biorównoważności leków jedynie podczas badania na czczo.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane dla poszczególnych interwencji w badaniach opisanych w pracy Fuhr 2010.

Tabela 10.
Ocena statystyczna parametrów farmakokinetycznych po jednorazowym podaniu Omnitrope® 3,3 mg/ml w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/ml a także Genotropin® 5 mg/ml (Fuhr 2010)

Badanie 1 N = 35	Omnitrope® 3,3 mg/ml	Omnitrope® 5 mg/ml	Genotropin® 5 mg/ml
AUC_{last}(h µg/l) Średnia (SD)	542 (141)	559 (148)	588 (133)
AUC_{0-∞}(h µg/l) Średnia (SD)	546 (140)	566 (147)	592 (131)
C_{max}(µg/l) Średnia (SD)	72 (28)	71 (24)	78 (27)
T_{max} (h) Mediana (zakres)	4,0 (2,0; 6,0)	4,0 (2,0; 8,0)	4,0 (2,0; 8,0)
T_{1/2}(h) Średnia (SD)	2,8 (0,7)	3,2 (0,7)	2,6 (0,7)
V_D(l) Średnia (SD)	41 (23)	44 (19)	34 (18)
K_{el}(1/h) Średnia (SD)	0,26 (0,06)	0,23 (0,06)	0,29 (0,07)
CL/F (l/h) Średnia (SD)	9,9 (3,4)	9,5 (2,8)	8,9 (2,3)
Porównanie	AUC _{last} (h µg/l) Stosunek średnich _{LS} (90%CI)		C _{max} (h µg/l) Stosunek średnich _{LS} (90%CI)
Omnitrope® 3,3 mg/ml vs Omnitrope® 5 mg/ml	0,965 (0,922; 1,012)		0,978 (0,903; 1,060)
Omnitrope® 3,3 mg/ml vs Genotropin® 5 mg/ml	0,909 (0,868; 0,953)		0,896 (0,8327; 0,971)
Omnitrope® 5 mg/ml vs Genotropin® 5 mg/ml	0,9432 (0,899; 0,987)		0,916 (0,845; 0,992)

Na podstawie danych zamieszczonych w badaniu można potwierdzić biorównoważność wszystkich trzech ocenianych preparatów tj. Omnitrope® 3,3 mg/ml, Omnitrope® 5 mg/ml oraz do

referencyjnego produktu tj. Genotropin® 5 mg/ml . 90% przedział ufności estymacji punktowej dla ocenianych parametrów: AUC i Cmax mieści się w granicach założonego zakresu (0,80 – 1,25).

Tabela 11.
Ocena statystyczna parametrów farmakokinetycznych po jednorazowym podaniu Omnitrope® 6,7 mg/ml w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/ml a także Genotropin® 5 mg/ml (Fuhr 2010)

Badanie 2 N = 32	Omnitrope® 6,7 mg/ml	Omnitrope® 5 mg/ml	Genotropin® 5 mg/ml
AUC_{last} (h µg/l), Średnia (SD)	558 (115)	550 (96)	537 (110)
AUC_{0-∞} (h µg/l) Średnia (SD)	561 (114)	555 (96)	540 (110)
C_{max} (µg/l) Średnia (SD)	74 (22)	69 (16)	73 (20)
T_{max} (h) Mediana (zakres)	4,0 (2,0; 6,0)	4,0 (2,0; 6,0)	4,0 (2,0; 6,0)
T_{1/2} (h) Średnia (SD)	2,5 (0,7)	2,9 (0,5)	2,5 (0,7)
V_D (l) Średnia (SD)	35 (18)	39 (11)	36 (17)
K_{el} (1/h) Średnia (SD)	0,30 (0,07)	0,24 (0,05)	0,29 (0,06)
CL/F (l/h) Średnia (SD)	9,3 (2,1)	9,3 (1,8)	9,7 (2,3)
Porównanie	AUC_{last} (h µg/l) Stosunek średnich _{LS} (90%CI)		C_{max} (h µg/l) Stosunek średnich _{LS} (90%CI)
Omnitrope® 6,7 mg/ml vs Omnitrope® 5 mg/ml	1,007 (0,975; 1,041)		1,042 (0,989; 1,096)
Omnitrope® 6,7mg/ml vs Genotropin® 5 mg/ml	1,038 (1,004; 1,073)		1,008 (0,958; 1,061)
Omnitrope® 5 mg/ml vs Genotropin® 5 mg/ml	1,031 (0,99; 1,065)		0,968 (0,920; 1,019)

Na podstawie danych zamieszczonych w badaniu można potwierdzić biorównoważność wszystkich trzech ocenianych preparatów tj. Omnitrope® 6,7 mg/ml, Omnitrope® 5 mg/ml oraz do referencyjnego produktu tj. Genotropin® 5 mg/ml . 90% przedział ufności estymacji punktowej dla ocenianych parametrów: AUC i Cmax mieści się w granicach założonego zakresu (0,80 – 1,25).

Profil farmakodynamiczny trzech ocenianych interwencji był również zbliżony.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane dla poszczególnych interwencji w badaniach opisanych w pracy (Stanhope 2010).

Tabela 12.
Ocena parametrów farmakokinetycznych po podaniu Omnitrope® (Sandoz) 5 mg porównaniu do Genotropin® 5 mg (Stanhope 2010)

Parametr N = 24	Omnitrope® 5 mg	Genotropin® 5mg	Omnitrope® 3,3 mg	Omnitrope® 5 mg
AUC_{last}(h µg/l), Średnia (SD)	413 (111)	396 (106)	422 (45)	453 (43)
AUC_{last}(h µg/l) Stosunek średnich_{LS} (90%CI)	(100;108)		(96; 103)	
C_{max}(µg/l) Średnia (SD)	52 (21)	48 (20)	52 (10)	55 (13)
C_{max}(h µg/l) Stosunek średnich_{LS} 90%CI	(98; 117)		(97; 106)	
T_{max} (h) Mediana (zakres)	4,1 (2,1; 8,1)	4,1 (2,0; 10,1)	3,5 (1,0; 8,0)	3,9 (2,0; 10,0)
T_{1/2}(h) Średnia (SD)	2,7 (0,6)	2,9 (0,6)	2,4 (0,7)	2,4 (0,7)
MRT_{0-τ}(h)	7,0 (1,3)	7,0 (1,2)	n/o	n/o
MRT_{0-∞}(h)	7,1 (1,5)	7,2 (1,3)	n/o	n/o

Wyniki badania potwierdzają biorównoważność ocenianych preparatów tj. Omnitrope® 5,0 mg/ml, do referencyjnego produktu tj. Genotropin® 5 mg/ml. 90% przedział ufności estymacji punktowej dla ocenianych parametrów: AUC i C_{max} mieści się w granicach założonego zakresu (0,80 – 1,25).

Profil farmakodynamiczny dla trzech ocenianych interwencji był również zbliżony.

6.5. Ocena bezpieczeństwa

Na podstawie danych zamieszczonych w publikacji Fuhr 2010 można stwierdzić, iż do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały ból brzucha, ból głowy, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, niedociśnienie, zawroty głowy, ból w obrębie górnej części brzucha oraz zmęczenie. Zdecydowana większość (95%) z zaobserwowanych zdarzeń została uznano jako niezwiązana z podaniem rhGH. Większość z raportowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny (60%). Tylko 5% (8 przypadków) wszystkich odnotowanych AE miało charakter ciężki. Spośród wszystkich raportowanych ciężkich działań niepożądanych odnotowano pięć przypadków bólu głowy oraz po jednym przypadku zapalenia noso-gardzieli, bólu brzucha oraz infekcji dróg moczowych. Autorzy badania podają, iż częstość, rodzaj oraz stopień nasilenia poszczególnych AE obserwowanych w badaniu był zbliżony pomiędzy ocenianymi grupami. Nie odnotowano przypadków niespodziewanych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 13.
Zdarzenia/działania niepożądane (Fuhr 2010)

Punkt końcowy	Badanie 1	Badanie 2
Ból brzucha	50%	38,9%
Ból głowy	28,3%	33,3%
Biegunka	19,0%	25%
Wzdęcia	14,2%	11,1%
Nudności	8,5%	19,4%
Wymioty	6,6%	13,9%
Niedociśnienie	4,7%	0,0%
Zawroty głowy	0,0%	19,4%
Ból w górnej części brzucha	0,0%	8,3%
Zmęczenie	0,0%	8,3%
Ciężkie działania niepożądane	5%	

Autorzy publikacji *Stanhope 2010* podali, że wszystkie obserwowane zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas trwania badań miały charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęściej raportowano wśród ochotników wystąpienie bólu głowy, zaczerwienienia, bólu w miejscu podania oraz obrzęku o łagodnym nasileniu należały do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku. Nie raportowano wystąpienia ciężkich przypadków zdarzeń niepożądanych o charakterze lokalnym.

7. WYNIKI BADANIA PORÓWNUJĄCEGO EFEKTY LECZENIA DWOMA PRODUKTAMI (OMNITROPE® VS GENOTROPIN®) ZAWIERAJĄCYMI rhGH W DAWCE 0,03 MG/KG/DOBĘ W TERAPII DZIECI Z IDIOPATYCZNYM NIEDOBREM HORMONU WZROSTU

7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

Odnaleziono jedną, randomizowaną, wielośrodkową próbę kliniczną **EP2K-99-PhIII/EP2K-00-PhIII0/ EP2K-00-PhIIIAQ** (opisaną w publikacjach *Romer 2007* oraz *Romer 2009*) przeprowadzoną w schemacie otwartym, bezpośrednio porównującą efektywność kliniczną dwóch różnych produktów zawierających w składzie hormon wzrostu (rhGH) w dawce 0,03 mg/kg/dobę wśród dzieci z idiopatycznym niedoborem hormonu wzrostu. Celem niniejszego badania było wykazanie, iż produkt Omnitrope® jest preparatem o podobnej efektywności klinicznej co „produkt referencyjny” obecny już na rynku tj. produkt Genotropin®.

Badanie składało się z trzech faz. Celem fazy pierwszej, trwającej 9 miesięcy była porównawcza ocena efektywności klinicznej dwóch produktów zawierających hormon wzrostu (Omnitrope® vs Genotropin®) (**EP2K-99-PhIII**), celem drugiej fazy trwającej sześć miesięcy było porównanie efektów leczenia po podaniu preparatu Omnitrope® dostępnego w formie proszku (grupa A) i gotowego do użycia roztworu do wstrzykiwań (grupa B) (**EP2K-00-PhIIIAQ**). Celem ostatniej, trzeciej fazy badania była długoterminowa ocena efektywności preparatu Omnitrope® (stosowanego w postaci roztworu do wstrzykiwań) (**EP2K-00-PhIII0**). We wszystkich trzech badaniach uczestniczyła ta sama kohorta dzieci.

Charakterystykę badania **EP2K-99-PhIII** zamieszczono poniżej.

Tabela 14.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (EP2K-99-PhIII)

Badanie		EP2K-99-PhIII (II A)
Ocena w skali Jadad		3/5
Liczba ośrodków		Wielośrodkowe (n = 7) Polska, Węgry
Metodyka	typ badania	wielośrodkowe, randomizowane, z grupą kontrolną, <i>open-label</i>
	Ukrycie kodu randomizacji	Tak*
	randomizacja	Centralna, komputerowa
	zaślepienie	brak, badanie typu <i>open-label</i>
	hipoteza badawcza	Margines dla <i>equivalence</i> został określony bazując na danych dotyczących efektywności klinicznej produktu referencyjnego.

Badanie	EP2K-99-PhIII (II A)
	Założono, iż obserwowana różnica pomiędzy grupami w zakresie tempa wzrastania nie może być większa niż 1 SDS. Aby wykryć różnice pomiędzy efektami leczenia dwóch interwencji, wynoszącą 1 SD dla tempa wzrostu z prawdopodobieństwem wynoszącym 80%, wielkość próby w poszczególnych ramionach terapeutycznych powinna wynosić 40.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> tempo wzrastania; wzrost; <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane; poziom IGF-1,IGFBP-3, obecności przeciwciał anty-GH
Analiza ITT	Tak
Utrata pacjentów z badania	N = 3 (3,4%, 2 dzieci z grupy poddaje terapii Omnitrope® zostało wykluczonych z powodu naruszenia kryteriów włączenia/ wykluczenia do badania; jeden pacjent z grupy poddanych terapii Genotropin® z powodu niedostosowania się do schematu leczenia (<i>non-compliance</i>))
Identyfikator badania	Brak danych
Źródła finansowania	Sandoz Biopharmaceuticals, Oberhaching, Germany
Publikacje do badania	Romer 2007 [4], Romer 2009 [5]
Komentarz	brak

* przyjęto założenie o ukryciu kodu randomizacji bazując na rodzaju użytej techniki randomizacyjnej (komputerowa)

7.2. Charakterystyka wyjściowa populacji [4]

Do badania włączono łącznie 89 uprzednio nieleczonych dzieci, kwalifikujących się do terapii hormonem wzrostu. U wszystkich dzieci zdiagnozowano niedobór hormonu wzrostu o nieznannej etiologii (ang. *idiopathic growth hormone deficiency*). Kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono poniżej.

Badanie	EP2K-99-PhIII/EP2K-00-PhIIIIO/ EP2K-00-PhIIIQA (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • urodzeniowa długość lub masa ciała: < - 2 SDS; • niskorosłość: wysokości ciała <-2 SDS; • tempo wzrastania SDS < 1; • wiek ciążyowy płodu:> 35 tygodnia (masa ciała > 2500 g); • stężenie hormonu wzrostu po stymulacji nie większa niż 10 ng/l); • przed okresem pokwitania; • zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca, choroby nerek, oznaki choroby nowotworowej; • wcześniejsze leczenie anaboliczne lub hormonem wzrostu; wady genetyczne; zamknięcie strefy wzrostowej przynasad, niedoczynność tarczycy, leczenie glikokortykosteroidami, stwierdzone w wywiadzie nadciśnienie śródczaszkowe.

Charakterystyka populacji włączonej znajduje się poniżej.

Tabela 15.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania

Parametr	EP2K-99-PhIII/EP2K-00-PhIIIIO/ EP2K-00-PhIIIQAQ (II A)	
	Omnitrope® 5 mg	Genotropin® 5mg
N	44	45
Płeć, M/K (%)	64/36	47/53
Wiek chronologiczny; średnia w latach (SD)	7,82 (2,56)	7,38 (2,84)
Wiek, kostny; średnia w latach (SD)	5,15 (2,50)*	4,60 (2,47)**
Masa ciała; kg; średnia (SD)	20,8 (6,0)	20,1 (7,5)
Długość ciała w dniu narodzin; cm średnia (SD)	113,3 (13,3)	109,3 (15,7)
Masa ciała w dniu narodzin; g średnia (SD)	-2,95 (0,72)	-3,10 (0,88)
Wiek płodowy w dniu narodzin, tygodnie, średnia (SD)	3,8 (1,2)	3,9 (0,8)
Średnie tempo wzrastania; SDS (SD)	-2,27 (1,23)	-2,27 (0,93)

* dla N = 34; ** dla N = 35

7.3. Charakterystyka interwencji [4]

Do badania włączono łącznie 89 dzieci. Pacjentów losowo przydzielono do grupy poddanej leczeniu rhGH (Omnitrope®, proszek i rozpuszczalnik 5 mg/ml, N = 44) w dawce 0,03 mg/kg/dobę oraz rhGH (Genotropin®, proszek i rozpuszczalnik 5mg/ml, N = 45) w dawce 0,03 mg/kg/dobę przez okres 9 miesięcy. Obie interwencje przyjmowano raz dziennie s.c. w porze wieczornej.

W drugiej części badania trwającej 6 miesięcy pacjenci otrzymujący Omnitrope® dostępny w formie proszku przez pierwsze 9 miesięcy kontynuowali leczenie, podczas gdy pacjenci pierwotnie przydzielili do grupy poddanej terapii z zastosowaniem preparatu Genotropin® rozpoczęli leczenie Omnitrope® dostępnym w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 3,3 mg/ml.

W trzeciej fazie badania wszyscy pacjenci przyjmowali Omnitrope® dostępnym w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Łącznie utracono 3 pacjentów, dwoje dzieci z grupy A wycofano z leczenia z powodu naruszenia kryterium włączenia określonego w protokole, w grupie B jeden leczony został wycofany z badania z powodu naruszenia zasad protokołu leczenia. Łącznie 86 dzieci zakończyło dwuletni okres leczenia. Wszystkie 89 leczonych zostało włączonych do oceny skuteczności (analiza zgodna z intencją leczenia).

7.4. Skuteczność kliniczna [4]

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: wzrost (wyrażony jako SDS oraz w cm); tempo wzrastania (wyrażone jako SDS oraz w cm/rok). Wszystkie 89 leczonych zostało włączonych do oceny skuteczności (analiza ITT).

7.4.1. Wyniki w krótszym horyzoncie czasowym [4]

Po dziewięciu miesiącach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwoma grupami w zakresie wzrostu jak również tempa wzrastania. Wyniki leczenia preparatem Omnitrope® są zbliżone do tych otrzymanych preparatem Genotropin®.

Tabela 16.
Wyniki EP2K-99-PhIII: porównanie efektów leczenia dwóch preparatów Omnitrope® vs Genotropin®

Badanie	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Wartość końcowa (SD)	MD (95% CI)
Średni wzrost; cm					
EP2K-99-PhIII(IIA)	rhGH (Omnitrope®)	44	113,3 (13,3)	121,9 (13,1)	0,23 (-0,59;1,06)
	rhGH (Genotropin®)	45	109,3 (15,7)	117,7 (14,7)	
Średni wzrost; SDS					
EP2K-99-PhIII(IIA)	rhGH (Omnitrope®)	44	-2,95 (0,72)	-2,22 (0,68)	0,12 (-0,06;0,30)
	rhGH (Genotropin®)	45	-3,10 (0,88)	-2,43 (0,73)*	
Tempo wzrastania; cm/rok					
EP2K-99-PhIII(IIA)	rhGH (Omnitrope®)	44	3,8 (1,2)	10,7 (2,9)	-0,20 (-1,34;0,94)
	rhGH (Genotropin®)	45	3,9 (0,8)	10,7 (2,9)	
Tempo wzrastania; SDS					
EP2K-99-PhIII(IIA)	rhGH (Omnitrope®)	44	-2,27 (1,23)	5,87 (3,41)	0,76 (-0,57;2,10)
	rhGH (Genotropin®)	45	2,27 (0,93)	5,01 (2,90)	

MD różnica średnich skorygowana o wartości wyjściowe (test ANCOVA) (95% CI); * N = 39 pacjentów

Tabela 17.
Wyniki EP2K-00-PhIIIFAQ: porównanie dwóch różnych postaci leku Omnitrope®

Badanie	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD) 9 m-cy	Wartość końcowa (SD) 15 m-cy	MD (95% CI)
Średni wzrost; cm					
EP2K-00-PhIIIFAQ (IIA)	rhGH (Omnitrope®) proszek	42	121,9 (13,1)	126,1 (13,0)	0,22 (-0,87;1,30)
	rhGH (Omnitrope®) r-r do wstrzykiwań	44	117,7 (14,7)	122,0 (14,7)	
Średni wzrost; SDS					
EP2K-00-PhIIIFAQ (IIA)	rhGH (Omnitrope®) proszek	42	-2,22 (0,68)	-1,95 (0,72)	0,13 (-0,10;0,36)
	rhGH (Omnitrope®) r-r do wstrzykiwań	44	-2,43 (0,73)*	-2,16 (0,73)*	
Tempo wzrastania; cm/rok					
EP2K-00-PhIIIFAQ (IIA)	rhGH (Omnitrope®) proszek	42	10,7 (2,9)	9,3 (1,7)	-0,14 (-0,98;0,70)
	rhGH (Omnitrope®) r-r do wstrzykiwań	44	10,7 (2,9)	9,4 (2,2)	
Tempo wzrastania; SDS					
EP2K-00-PhIIIFAQ (IIA)	rhGH (Omnitrope®) proszek	42	5,87 (3,41)	4,42 (2,92)	0,75 (-0,37;1,86)
	rhGH (Omnitrope®) r-r do wstrzykiwań	44	5,01 (2,90)	3,61 (2,23)	

MD różnica średnich skorygowana o wartości wyjściowe (test ANCOVA)(95% CI); * N = 43

7.4.2. Wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym (84 miesiące) [5]

Łącznie 49 leczonych zakończyło 84 miesięczny okres leczenia. Średni wzrost ostateczny został oszacowany na poziomie 172 cm (chłopcy) oraz 160 cm (dziewczynki). Po 7 latach terapii średni wzrost wynosił w grupie dzieci losowo przydzielonych do grupy Omnitrope® -0,78 SDS, podczas gdy w grupie chorych losowo przydzielonych do leczenia preparatem Genotropin® -1,01 SDS (dla przypomnienia wartość początkowa wynosiła -3,06 SDS). Średnia zmiana wzrostu w porównaniu z wartością wyjściową w populacji leczonej Omnitrope® (n =46) wyniosła 2,24 SDS (95% CI: 1,8; 2,59).

Tempo wzrastania po siedmiu latach terapii utrzymało się na poziomie około 6 cm na rok. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. MD = -0,07 (95% CI: -1,43; 1,29).

Tabela 18.

Wyniki EP2K-00-PhIIIIFo: długoterminowe dane dla skuteczności preparatu Omnitrope® (roztwór do wstrzykiwań)

Badanie	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Wartość końcowa (SD) 84 m-ce	MD (95% CI)
Średni wzrost; cm					
EP2K-00-PhIIIIFo(IIA)	rhGH (Omnitrope®) r-r do wstrzykiwań	49	bd	155,3 (10,86)	bd
	rhGH(Omnitrope®) r-r do wstrzykiwań	49			
Średni wzrost; SDS					
EP2K-00-PhIIIIFo(IIA)	rhGH (Omnitrope®) r-r do wstrzykiwań	49	N = 86 -3,06 (0,80)	-0,78	0,25 (-0,33; 0,83)
	rhGH (Omnitrope®) r-r do wstrzykiwań	49		-1,01	
Tempo wzrastania; cm/rok					
EP2K-00-PhIIIIFo(IIA)	rhGH (Omnitrope®) r-r do wstrzykiwań	49	N = 86 3,89 (1,03)	5,53	-0,07 (-1,43; 1,29)
	rhGH (Omnitrope®) r-r do wstrzykiwań	49			
Tempo wzrastania; SDS					
EP2K-00-PhIIIIFo(IIA)	rhGH (Omnitrope®) r-r do wstrzykiwań	40	N = 88 -2,27 (1,09)	-0,18	-0,37 (-2,02; 1,28)
	rhGH (Omnitrope®) r-r do wstrzykiwań	40		0,11	

MD różnica średnich skorygowana o wartości wyjściowe (test ANCOVA)(95% CI)

7.5. Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz działań niepożądanych, analizowano również przypadki wytwarzanie przeciwciał skierowanych przeciwko rhGH. Dodatkowo oceniano poziom insulinopodobnego czynnika wzrostu - IGF-1 oraz białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1 tj - IGFBP.

7.5.1. Wyniki w krótszym horyzoncie czasowym[4]

Zdarzenia/działania niepożądane

Autorzy badania podali, iż ekspozycja pacjentów na terapię rhGH wynosiła w grupie podanych terapii produktem referencyjnym 34 pacjento-lat, w populacji pacjentów przyjmujących Omnitrope® dostępny w postaci proszku i rozpuszczalnika 32 pacjento-lata oraz 83 pacjento-lata w grupie leczonych preparatem Omnitrope® dostępnego w postaci gotowego roztworu do wstrzykiwań. Łącznie w okresie 9 miesięcy trwania badania odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wynosił około 5%. Najczęściej raportowano wystąpienie niedoczynności tarczycy, eozynofilii, bólu głowy, krwaków w miejscu podania oraz podwyższonego poziomu HbA1c. Zdecydowana większość obserwowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły tylko u 1 pacjenta, u którego doszło do pogorszenia się już istniejącej skoliozy, co skutkowało kilkukrotną koniecznością hospitalizacji chorego.

Tabela 19.
Bezpieczeństwo terapii w krótszym horyzoncie czasowym

Punkt końcowy	rhGH (Omnitrope®) proszek okres 0-9 m-cy	rhGH (Omnitrope®) proszek okres 12-15 m-cy	rhGH (Omnitrope®) r-r do wstrzykiwań okres 12-15 m-cy	rhGH (Genotropin®) proszek okres 0-9 m-cy
Niedoczynność tarczycy	5/44 (11%)	-	-	-
Eozynofilia	5/44 (11%)	2/42 (5%)	7/86 (8%)	3/45 (7%)
Podwyższony poziom HbA1C	4/44 (9%)	-	4/86 (5%)	3/45 (7%)
Krwak w miejscu podania	3/44 (7%)	-	6/86 (7%)	4/45 (9%)
Ból głowy	3/44 (7%)	2/42 (5%)	-	3/45 (7%)

Poziom IGF-1 oraz IGFBP-3

Autorzy pracy Romer 2007 podali, iż przez cały okres trwania badania (24 miesiące) średnia różnica stężeń dla IGF-1 oraz IGFBP-3 pomiędzy dwiema porównywanymi grupami była nieistotna statystycznie.

Tabela 20.
Wyniki EP2K-99-PhIII: poziom IGF-1 oraz IGFBP-3

Badanie	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Wartość końcowa (SD) 9 m-cy	MD (95% CI)
IGF-1 (ng/ml)					
EP2K-99-PhIII(IIA)	rhGH (Omnitrope®)	44	95,5 (84,4)	249,8 (184,0)	NS
	rhGH (Genotropin®)	45	94,0 (64,2)	266,6 (192)	

IGFBP-3 (µg/ml)					
EP2K-99-PhIII(IIA)	rhGH (Omnitrope®)	44	3,22 (1,49)	4,43 (3,02)	NS
	rhGH (Genotropin®)	45	2,93 (1,44)	3,92 (1,59)	

NS: autorzy podali, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie poziomu IGF-1/IGFBP-3 pomiędzy porównywanymi ramionami po 9 miesiącach trwania leczenia

Tabela 21.
Wyniki EP2K-00-PhIIIFAQ: stężenie IGF-1 oraz IGFBP-3

Badanie	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD) 9 m-cy	Wartość końcowa (SD) 15 m-cy	MD (95% CI)
IGF-1 (ng/ml)					
EP2K-99-PhIII(IIA)	rhGH (Omnitrope®)	42	249,8 (184,0)	281,8 (226,9)	NS
	rhGH (Genotropin®)	44	266,6 (192)	309,9 (193,8)	
IGFBP-3 (µg/ml)					
EP2K-99-PhIII(IIA)	rhGH (Omnitrope®)	42	4,43 (3,02)	4,61 (1,29)	NS
	rhGH (Genotropin®)	44	3,92 (1,59)	4,89 (1,41)	

NS: autorzy podali, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie poziomu IGF-1/IGFBP-3 pomiędzy porównywanymi ramionami po 15 miesiącach trwania leczenia

Obecność przeciwciał *anty-GH*

W pierwszym okresie trwania badania (0-9 miesięcy) liczba pacjentów, u których doszło do wytworzenia się przeciwciał *anty-GH* w grupie dzieci poddanych terapii produktem Omnitrope® była istotnie wyższa w porównaniu do analogicznej liczby dzieci w grupie przyjmującej Genotropin® (24 vs 1). Uznano, iż przyczyną tego zjawiska było niedostateczne oczyszczenie produktu Omnitrope®. Wprowadzenie modyfikacji dotyczącej oczyszczania produktu Omnitrope® przyniosło oczekiwany efekt. W drugiej fazie badania (okres 9-15 miesięcy), gdzie pacjentom podawano ulepszoną formę produktu liczba chorych, u których wykryto obecność przeciwciał *anty-GH* w grupie leczonej Omnitrope® obniżył się (15 pacjentów na koniec fazy II). W grupie poddanych leczeniu preparatem Genotropin®, którzy po zakończeniu fazy pierwszej rozpoczęli przyjmowanie Omnitrope® w postaci roztworu do wstrzykiwań tylko u dwóch pacjentów doszło do wytworzenia się przeciwciał *anty-GH*.

7.5.2. Wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym (84 miesiący) [5]

Zdarzenia/działania niepożądane

Podczas 84 miesięcy trwania badania łącznie u 87 chorych odnotowano wystąpienie 1759 zdarzeń niepożądanych. Większość z raportowanych zdarzeń niepożądanych (1436/1759; 82%)

została uznana jako niezwiązana z leczeniem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie częstości, stopnia nasilenia oraz rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych. Łącznie w czasie 84 miesięcy wystąpiły 323 przypadki zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (działań niepożądanych). Zdecydowana większość z nich (292/323; 90,4%) miała charakter łagodny. Częstość występowania zdarzeń w przeliczeniu na pacjenta wynosiła dla produktu Omnitrope® (postać farmaceutyczna: proszek) – 0,478, dla produktu Omnitrope® dostępnego w formie r-ru do wstrzykiwań - 0.576 oraz dla preparatu Genotropin® -0.849. Jeden przypadek SAE miał miejsce w grupie chorych leczonych Genotropin®. Odnotowano pogorszenie się już istniejącej skoliozy.

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22.
Bezpieczeństwo terapii w długim okresie czasu (84 miesiące)

Punkt końcowy	ADR / pacjent		
	rhGH (Omnitrope®) proszek	rhGH (Omnitrope®) r-r do wstrzykiwań	rhGH (Genotropin®) proszek
Łącznie	0,382	0,250	0,510
Niedoczynność tarczycy	0,048	0,029	0,059
Obniżony poziom TSH we krwi	0,0	0,015	0,059
Podwyższony poziom HbA1C	0,0	0,078	0,059
Podwyższony poziom trójglicerydów	0,048	0,027	0,059
Eozynofilia	0,048	0,044	0,059
Ból głowy	0,095	0,042	0,088
Krwiak w miejscu podania	0,143	0,015	0,118

Poziom IGF-1 oraz IGFBP-3

Po siedmiu latach terapii średnie stężenie IGF-1 oraz IGFBP-3 wyrażone jako SDS nie różniło się znacząco pomiędzy ocenianymi grupami.

Obecność przeciwciał anty-GH

U jednego z pacjentów poddanych terapii preparatem Genotropin® w okresie pierwszych 9 miesięcy trwania badania zaobserwowano wytworzenie się przeciwciał skierowanych przeciwko GH. W okresie kolejnych 75 miesięcy leczenia preparatem Omnitrope® r-r do wstrzykiwań wśród 3/44 (6,8%) pacjentów uprzednio leczonych produktem Genotropin® odnotowano niski poziom przeciwciał anty-GH. W czasie wizyty końcowej żaden z leczonych nie raportowano przypadków wystąpienia obecności przeciwciał skierowanych przeciwko GH.

8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ rhGH W DAWCE 0,033 MG/KG/DOBĘ ZAREJESTROWANEGO POD NAZWĄ GENOTROPIN® W PORÓWNANIU Z BRAKIEM LECZENIA WŚRÓD DZIECI URODZONYCH JAKO ZBYT MAŁE W ODNIESIENIU DO CZASU TRWANIA CIĄŻY (SGA/IUGR), KTÓRE NIE NADROBIŁY ZALEGŁOŚCI W ZAKRESIE WZROSTU W OKRESIE PIERWSZYCH DWÓCH LAT ŻYCIA

8.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych oceniających efekty leczenia hormonu wzrostu (Genotropin®) podawanego w dawce 0,033 mg/kg/dobę z brakiem leczenia w terapii zaburzeń wzrostu wśród dzieci w wieku > 4 lat z niskorosłością⁹, urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR).

Odnaleziono jednakże łącznie 3 randomizowane próby kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną hormonu wzrostu – rhGH zarejestrowanego pod nazwą Genotropin® podawanego w dawce 0,033 mg/kg/dobę z brakiem leczenia w terapii zaburzeń wzrostu wśród dzieci w wieku ≥ 2 lat z niskorosłością¹⁰, urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR).

- *Boguszewski 1998 [6];*
- *Butenandt 1997 [7];*
- *Chaussain 1994 [8].*

Pomimo, iż w zidentyfikowanych badaniach klinicznych kryteria włączenia nie były całkowicie zgodne z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego (ze względu na różnice w zakresie dolnej granicy wieku chorych włączonych oraz stopnia upośledzenia tempa wzrastania) nie oznacza to, iż populacja włączona do badań jest niezgodna z populacją opisaną w wniosku. Po pierwsze należy zwrócić uwagę, iż populacja wnioskowana zawiera się w populacji, dla której dokonano oceny efektów leczenia. Ponadto analizując cechy wyjściowe populacji we włączonych badaniach należy zauważyć, iż średni wiek w momencie włączenia do badania wynosił około 4 lat (tj był zgodny z założeniami zaprezentowanymi w programie lekowym), podczas gdy wartości określające stopień upośledzenia tempa wzrastania były ujemne (około -1 SDS). Dlatego też uznano, iż populacja określona w badaniach RCT jest zbliżona pod względem cech demograficzno-klinicznych do tej opisaney w programie lekowym.

⁹urodzeniowa masa i/lub długość ciała <-2 SD dla wieku ciążowego i płci dziecka; niskorosłość tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla płci i wieku (-2 SD) dla płci i wieku na siatkach centylowych; upośledzone tempo wzrostu < -1 SD w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci badanych

¹⁰urodzeniowa masa i/lub długość ciała <-2 SD dla wieku ciążowego i płci dziecka; niskorosłość tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla płci i wieku (-2 SD) dla płci i wieku na siatkach centylowych; upośledzone tempo wzrostu < +1 SD w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci badanych

8.2. Charakterystyka odnalezionych badań

Szczegółowe charakterystyki analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Charakterystyka badań włączonych do analizy (Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994)

Badanie		Boguszewski 1998 (II A)	Butenandt 1997 (II A)	Chaussain 1994 (IIA)
Ocena w skali Jadad		1/5	2/5	1/5
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (n = 9) Szwecja, Finlandia, Dania oraz Norwegia	wieloośrodkowe (n = 2), Niemcy	Wieloośrodkowe (n = 2) Francja
Metodyka	typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane, z grupą kontrolną, <i>open-label</i>	wieloośrodkowe, randomizowane, z grupą kontrolną, <i>open-label</i>	wieloośrodkowe, randomizowane, z grupą kontrolną, <i>open-label</i>
	Ukrycie kodu randomizacji	Brak danych	Tak*	Brak danych
	randomizacja	Brak danych	Randomizacja komputerowa	Brak danych
	zaślepienie	brak, badanie typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>
	hipoteza badawcza	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<u>Skuteczność:</u> Tempo wzrastania; wzrost; masa ciała; dojrzewanie kośćca; <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane; utrata z badania IGF-1, cholesterolu, FPG,IGFBP-3 oraz poziom HbA1c	<u>Skuteczność:</u> Tempo wzrastania; Wzrost; odpowiedź na leczenie (HVSDS > 1 SDS); dojrzewanie kośćca; <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane; utrata z badania, parametry laboratoryjne	<u>Skuteczność:</u> Tempo wzrastania; Wzrost; dojrzewanie kośćca; <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane
Analiza ITT		Nie**	Nie**	Nie**
Utrata pacjentów z badania		N = 6 (12,5%, 2 dzieci z grupy kontrolnej; 2 z grupy 0,1 IU/kg/dobę oraz 1 z grupy 0,2 IU/kg/dobę, jeden leczony został wycofany z badania z powodu braku <i>compliance</i>)	N = 4 (5,5%; czworo dzieci nie rozpoczęło leczenia); 56/73 pacjentów ukończyło badanie	Brak danych
Identyfikator badania		Brak danych	Brak danych	Brak danych

Badanie	Boguszewski 1998 (II A)	Butenandt 1997 (II A)	Chaussain 1994 (IIA)
Źródła finansowania	Swedish Medical Research; Wilhelm and Martina Lundgren`s Foundation, Univeristy of Goteborg oraz Pharmacia & UpJohn	Pharmacia & UpJohn, Enlangen	Pharmacia AB
Publikacje do badania	Boguszewski 1998 [6]	Butenandt 1997 [7]	Chaussain 1994 [8]
Komentarz	brak	brak	brak

* przyjęto założenie, iż rodzaj zastosowanej techniki randomizacyjnej (komputerowa) zapewnia ukrycie kodu alokacji pacjentów do grup; ** autorzy badań nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc.)

8.3. Charakterystyka wyjściowa populacji

Zidentyfikowane prace różnią się nieznacznie kryteriami włączenia. W badaniu *Chaussain 1994* włączano pacjentów w wieku ≥ 3 lat, podczas gdy w próbach klinicznych *Boguszewski 1998* oraz *Butenandt 1997* dzieci w wieku od 2 do 8 lat. Kolejne rozbieżności dotyczą definicji niskorosłości: w pracy *Boguszewski 1997* rekrutowano dzieci o wzroście poniżej 3 centyla co odpowiada wzrostowi poniżej -2 SDS, w pracy *Butenandt 1997* wartość ta była równa lub mniejsza niż - 2 SDS. W próbie klinicznej *Chaussain 1994* nie podano definicji niskorosłości, jednakże bazując na charakterystyce wyjściowej pacjentów ubytek wzrostu wynosił od -2,2 do -2,9 SDS. We wszystkich pracach wzrost i/lub masa ciała w momencie urodzenia określony był na poziomie < -2 SDS. Tempo wzrastania stanowiło kryterium włączenia w badaniach *Boguszewski 1998* oraz *Butenandt 1997*. W okresie ostatniego roku przed włączeniem do badania tempo wzrastania wynosiło poniżej +1 SDS.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w badaniach.

Tabela 24.
Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badań (*Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994*)

Badanie	Boguszewski 1998 (IIA)	Butenandt 1997 (II A)	Chaussain 1994 (IIA)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek (CA) w momencie włączenia: 2-8 lat; urodzeniowa długość i/lub masa ciała: < -2 SDS; niskorosłość: wysokości ciała < -2 SDS; tempo wzrastania SDS < 1; wiek ciążyowy płodu: > 35 tygodnia; prawidłowa odpowiedź na stymulację hormonem wzrostu (≥ 20 mU/l); przed okresem pokwitania; 	<ul style="list-style-type: none"> wiek (CA) w momencie włączenia: 2-7 lat (dziewczynki) oraz 2-8 (chłopcy); urodzeniowa masa ciała: < -2 SDS; niskorosłość: wysokości ciała: ≤ 2 SDS; tempo wzrastania SDS < 1 (mierzone w okresie ostatnich 12 m-cy) brak oznak spontanicznego nadrabiania braków wzrostu; zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> wiek (CA) w momencie włączenia: ≥ 3 lata; niskorosłość: wysokość ciała: ≤ -2 SDS; prawidłowa odpowiedź na stymulację hormonem wzrostu (≥ 10 μg/l); brak anomalii chromosomowych; zgoda na udział w badaniu.

Badanie	Boguszewski 1998 (IIA)	Butenandt 1997 (II A)	Chaussain 1994 (IIA)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> zgoda na udział w badaniu. 		
	<ul style="list-style-type: none"> choroby endokrynne; inne przewlekłe choroby; wcześniejsza chemioterapia; naświetlanie; wcześniejsze leczenie anaboliczne lub hormonem wzrostu; wady genetyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> niskorosłość spowodowana niedoborem hormonu wzrostu (potwierdzona testem; wynik (<10 ng/ml); inne choroby endokrynne powodujące niskorosłość; niedoczynność tarczycy; ciężka niewydolność nerek i/lub wątroby, płuc, jelit i serca; chemio/radioterapia; leczenie hormonem wzrostu lub oksandrolonem lub innym hormonem anabolicznym w okresie ostatnich 2 lat; cukrzyca; wady genetyczne; upośledzenie w rozwoju. 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci urodzone przed 35 tygodniem ciąży.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań (Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994)

Parametr	Boguszewski 1998 (II A)		Butenandt 1997 (II A)		Chaussain 1994 (IIA)	
	rhGH	Brak leczenia	rhGH	Brak leczenia	rhGH	Brak leczenia
N	16	12	24	20	55	27
Płeć, M/K (%)	50/50	66/33	bd	bd	bd	bd
Wiek chronologiczny; średnia w latach (SD)	4,4 (1,2)	5,18 (1,62)	4,9 (1,58)	5,1 (1,44)	5,3 (1,4)	4,3 (1,4)
Wiek, kostny; średnia w latach	-2,28 (0,84)*	-2,33 (0,58)*	3,9 (1,7)	3,7 (1,3)	3,9 (1,3)	3,9 (1,2)
Długość ciała w dniu narodzin; cm	-2,99 (0,92)*	-2,75 (1,36)*	42,0 (5,3)	43,7 (4,7)	44,5 (1,9)	
Masa ciała w dniu narodzin; g	-3,1 (1,0)*	-2,9 (1,0)*	1789 (632)	2064 (599)	bd	bd
Wiek płodowy w dniu narodzin, tygodnie, średnia (SD)	37,13 (2,98)*	36,50 (2,60)*	37 (3,0)	38 (3,0)	38,9 (bd)	

Parametr	Boguszewski 1998 (II A)		Butenandt 1997 (II A)		Chaussain 1994 (IIA)	
	rhGH	Brak leczenia	rhGH	Brak leczenia	rhGH	Brak leczenia
Wzrost w momencie włączenia do badania; Cm średnia (SD)	bd	bd	98,1 (10,1)	97,6 (13,0)	96,1 (8,5)	96,8 (8,8)
Wzrost wyrażony jako SDS; średnia (SD)	-3,29 (0,68)	-2,91 (0,48)	-3,5 (1,0)	-3,9 (1,5)	-2,9 (0,7)	-2,2 (0,2)
Tempo wzrastania wyrażone jako cm/rok średnia (SD)	bd	bd	6,4 (1,4)	5,8 (1,4)	5,1 (1,5)	5,2 (0,9)
Tempo wzrastania wyrażone jako SDS; średnia (SD)	bd	bd	-0,7 (1,8)	-1,4 (1,6)	bd	bd

*wyrażona jako wartość SDS (ang. *standard deviation score*)

Średnia wieku chronologicznego dzieci włączonych do badań wahała się w zakresie od 4,4 do 5,3 lat, podczas gdy wieku kostnego mierzonego w cm od 3,7 do 3,9 lat. W momencie włączenia do badania średni ubytek wzrostu wyrażony jako SDS wynosił ≥ -3 SDS, z wyjątkiem pracy *Chaussain 1994*, gdzie średni wzrost dzieci w grupie kontrolnej był na poziomie $-2,2$ SD. W badaniach *Boguszewski 1998*, *Butenandt 1997* autorzy podali, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie charakterystyki wyjściowej dzieci włączonych do badania pomiędzy grupami ocenianymi.

8.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 26.
Charakterystyka interwencji (Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994)

Badanie	Interwencja	N	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Czas trwania leczenia
Boguszewski 1998 (IIA)	rhGH	16	Preparat: Genotropin® Dawka: 1 mg/m ² /dobę (~0,033 mg/kg/dobę) ^{1,2}	s.c raz dziennie po południu	2 lata
	Brak leczenia	12	Brak leczenia	Nie dotyczy	
Butenandt 1997 (IIA)	rhGH	24	Preparat: Genotropin® Dawka: 0,1 IU/kg/dobę (~0,033 mg/kg/dobę) ²	s.c raz dziennie po południu	2 lata
	Brak leczenia	20	Brak leczenia	Nie dotyczy	
Chaussain 1994 (II A)	rhGH	55	Preparat: Genotropin® Dawka: 0,1 IU/kg/dobę (~0,033 mg/kg/dobę) ²	s.c raz dziennie po południu	2 lata
	Brak leczenia	27	Brak leczenia	Nie dotyczy	

1)raz na trzy miesiące dawka rhGH była dostosowywana indywidualnie; 2) w badaniach oceniano również efekty leczenia po podaniu dawki dziennej wynoszącej 0,066 mg/kg/dobę (Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994) jednakże dawka ta nie spełnia kryterium włączenia do niniejszej analizy

W pracach Boguszewski 1998 oraz Chaussain 1994 po zakończeniu fazy randomizowanej dzieci miały możliwość kontynuacji leczenia. W publikacji Boguszewski 1998 dzieci pierwotnie przydzielone do grupy nieleczonej rozpoczęły leczenie hormonem wzrostu w dawce 0,066 mg/kg/dobę, podczas gdy w badaniu Chaussain 1994 po zakończeniu fazy randomizowanej pacjenci z grupy kontrolnej zostali losowo przydzieleni do ramion poddanych leczeniu hormonem wzrostu w dawce 0,033 mg/kg/dobę lub 0,066 mg/kg/dobę.

8.5. Analiza heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań

8.5.1. Heterogeniczność kliniczna

Zidentyfikowane prace różnią się nieznacznie kryteriami włączenia. W badaniu Chaussain 1994 włączano pacjentów w wieku ≥ 3 lat, podczas gdy w próbach klinicznych Boguszewski 1998 oraz Butenandt 1997 dzieci w wieku od 2 do 8 lat. Kolejne rozbieżności dotyczą definicji niskorosłości: w pracy Boguszewski 1997 rekrutowano dzieci o wzroście poniżej 3 centyla co odpowiada wzrostowi poniżej -2 SDS, w pracy Butenandt 1997 wartość ta była równa lub mniejsza niż - 2 SD. W próbie klinicznej Chaussain 1994 nie podano definicji niskorosłości, jednakże bazując na

charakterystyce wyjściowej pacjentów ubytek wzrostu wynosił od -2,2 do -2,9 SDS. We wszystkich pracach wzrost i/lub masa ciała w momencie urodzenia określony był na poziomie < -2 SD. Tempo wzrastania stanowiło kryterium włączenia w badaniach *Boguszewski 1998* oraz *Butenandt 1997*. W okresie ostatniego roku przed włączeniem do badania tempo wzrastania wynosiło $+1$ SDS.

Czas leczenia we wszystkich pracach wynosił dwa lata. Rodzaj ocenianych punktów końcowych, ich definicja oraz sposób prezentacji wyników w zakresie oceny wzrostu jest zbliżony.

8.5.2. Heterogeniczność metodologiczna

Włączone prace to randomizowane próby kliniczne, z grupami równoległymi przeprowadzone w schemacie otwartym. We wszystkich pracach dobór do grup został przeprowadzony w drodze losowego przydziału. Jednakże tylko w jednej pracy *Butenandt 1997* podano informacje dotyczącą zastosowanej techniki randomizacji (komputerowa). W żadnej z włączonych publikacji nie podano informacji dotyczącej utajnienia kodu randomizacji. Podobnie w żadnej pracy nie podano informacji dotyczącej podejścia do oceny efektów leczenia. W większości badań z wyjątkiem pracy *Chaussain 1994* podano informację dotyczącą liczby pacjentów wykluczonych z oceny efektów leczenia, jednakże nie była ona na tyle precyzyjna, aby w każdym przypadku ustalić do której grupy należał pacjent utracony/wykluczony oraz jaki był powód wykluczenia. W żadnej pracy nie podano informacji dotyczącej testowanej hipotezy w porównaniu z grupą bez leczenia. Liczebność populacji włączonej do badań wydaje się niewielka, szczególnie w pracach *Boguszewski 1998* oraz *Butenandt 1997*. Prawdopodobnie znajdzie to odzwierciedlenie w wynikach włączonych badań. Oceniane prace charakteryzują się niską wiarygodnością. Badania *Boguszewski 1998*, *Chaussain 1994* uzyskały 1/5 pkt w skali Jadad, co oznacza, iż cechuje je niska jakość. Praca *Butenandt 1997* uzyskała 2/5 punktów w skali Jadad.

Podsumowując, zarówno wnioski z analizy heterogeniczności klinicznej jak również metodologicznej nie wskazują na istnienie znaczącej heterogeniczności, która stanowiłaby podstawę do zaniechania kumulacji ilościowej zebranych wyników. Dlatego tam gdzie było to możliwe przeprowadzono metaanalizę wyników.

8.6. Skuteczność kliniczna

W poniżej tabeli przedstawiono szczegółowo opis analizowanych punktów końcowych, wraz z podaniem ich definicji, miary efektu oraz nazwy badania, w którym dany punkt końcowy oceniano.

Tabela 27.
Definicje punktów końcowych analizowanych we włączonych badaniach (*Boguszewski 1998*, *Butenandt 1997*, *Chaussain 1994*)

Punkt końcowy	Definicja	Miara efektu	Różnice pomiędzy grupami	Badanie
Przyrost wzrostu (ang. additional height gain)	Dodatkowy przyrost wzrostu wyrażony w cm obserwowany w grupie	średnia (SD)	Nie dotyczy	<i>Chaussain 1994</i>

	leczonej w porównaniu do grupy kontrolnej			
Wzrost (ang. height SDS)	Wzrost wyrażony jako SDS	Średnia zmiana/końcowa (SD)	MD (95% CI)	<i>Boguszewski 1998, Butenandt 1997*, Chaussain 1994</i>
Wzrost (ang. height cm)	Wzrost wyrażony w cm	Średnia zmiana/końcowa (SD)	MD (95% CI)	<i>Chaussain 1994</i>
Tempo wzrastania (ang. height velocity HVSDS)	Zmiana w zakresie tempa wzrastania wyrażona jako SDS	Średnia zmiana/końcowa (SD)	MD (95% CI)	<i>Chaussain 1994, Butenandt 1997</i>
Tempo wzrastania (ang. height velocity cm/year)	Zmiana w zakresie tempa wzrastania wyrażona jako cm/rok	Średnia zmiana/końcowa (SD)	MD (95% CI)	<i>Butenandt 1997</i>
Dojrzewanie kości (ang. bone maturation)	Stosunek zmian wieku chronologicznego do wieku kostnego (CA/BA)	Średnia zmiana/końcowa (SD)	MD (95% CI)	<i>Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994</i>
Przyrost masy ciała (ang. weight gain)	Mierzony w kg	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	<i>Boguszewski 1998</i>

* wyrażono jako mediana

8.6.1. Przyrost wzrostu w porównaniu z grupą kontrolną (ang. *additional height gain*)

W badaniu *Chaussain 1994* oceniano wpływ zastosowanej terapii rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę na przyrost wzrostu w okresie 2 lat leczenia w porównaniu z grupą nieleczoną. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28.
Średni przyrost wzrostu; porównanie rhGH w dawce 0,33 mg/kg/d vs brak leczenia (*Chaussain 1994*)

Badanie	Interwencja	Czas trwania leczenia	N	Średni przyrost wzrostu w porównaniu z grupą kontrolną (SD)	GRADE
<i>Chaussain 1994(II A)</i>	rhGH	2 lata	55	4,3 (bd)	średnia ^M
	Brak leczenia		27		

M - ograniczenia metodologiczne badania

W porównaniu z grupą kontrolną średni przyrost wzrostu wśród dzieci poddanych terapii rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę w okresie dwóch lat leczenia wynosi 4,3 cm.

8.6.2. Wzrost wyrażony jako SDS

We wszystkich pracach oceniano wzrost wyrażony jako SDS. W pracach *Butenandt 1997* oraz *Boguszewski 1998* dane dotyczące oceny tego punktu końcowego przedstawiono jako średnią końcową. Szczegółowe dane prezentuje poniższa tabela.

Tabela 29.
Wzrost wyrażony jako SDS (średnia wartość końcowa); porównanie rhGH w dawce 0,33 mg/kg/d vs brak leczenia (Boguszewski 1998, Butenandt 1997)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)		Różnica średnich końcowych (95%CI); p	GRADE
			wartość początkowa	wartość końcowa		
Po 1 roku leczenia						
Boguszewski 1998 (II A)	rhGH	14	-3,21 (0,68)	-2,11 (0,94)	0,60 (-0,03; 1,23) P<0,05**	Średnia ^{M(N)}
	Brak leczenia	10	-2,78 (0,41)	-2,71 (0,45)		
Butenandt 1997(II A)	rhGH	20	-3,4*	-2,79*	n/o	n/o
	Brak leczenia	13	-3,41*	-3,56*		
Po 2 latach leczenia						
Boguszewski 1998 (II A)	rhGH	14	-3,21 (0,68)	-1,66 (1,01)	1,07 (0,40; 1,74) P<0,01**	Średnia ^{M(N)}
	Brak leczenia	10	-2,78 (0,41)	-2,73 (0,46)		
Butenandt 1997(II A)	rhGH	20	-3,4*	-2,30 (0,7)	1,70 (0,75; 2,65)	Średnia ^{M(N)}
	Brak leczenia	13	-3,41*	-4,00 (2,0)		
Wynik metaanalizy: 1,21(95% CI : 0,68; 1,73); p <0,0001 Wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,931217 (df = 1) P = 0,3345						Średnia ^{M(N)}

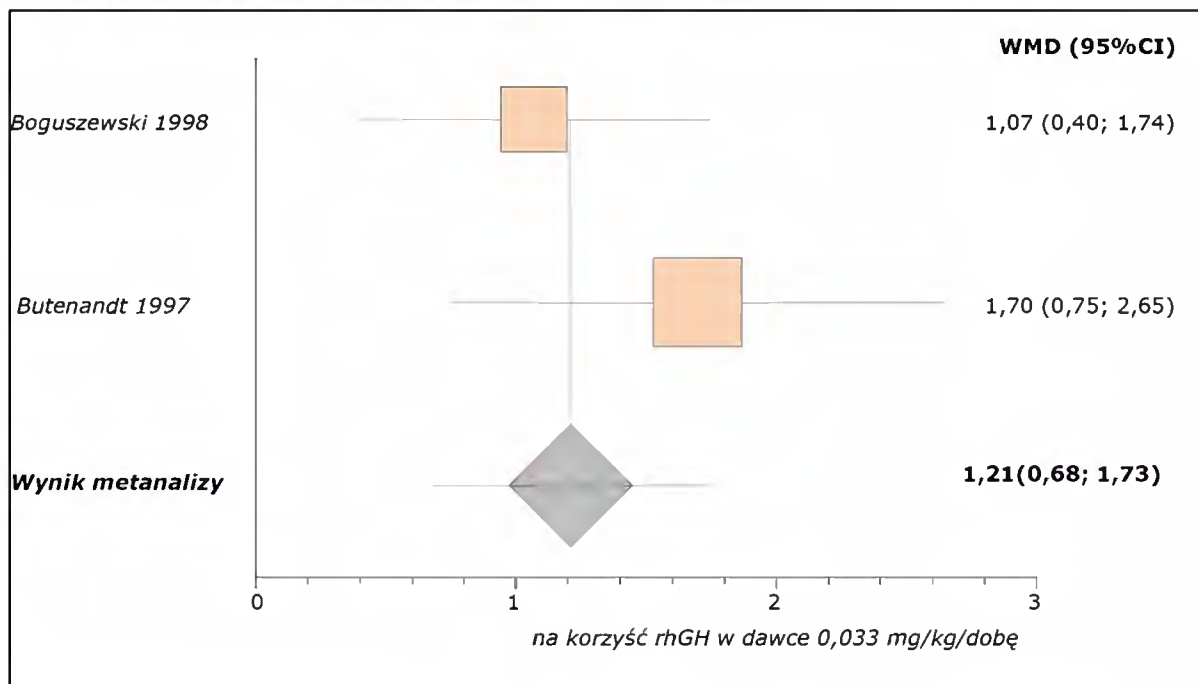
* mediana (wartość została zczytana z wykresu); ** wartość podana przez autorów badania;
*** z powodu braku możliwości oszacowania efektu (MD) nie oceniono jakości wyniku zgodnie z zaleceniami GRADE; M(N) – ograniczenia; mała liczebność próby

Po pierwszym roku terapii wykazano iż leczenie hormonem wzrostu zarejestrowanym pod nazwą Genotropin® w dawce 0,033 mg/kg/dobę związane jest z znamienym statystycznie zwiększeniem wzrostu wyrażonego jako SDS w porównaniu do grupy nieleczonej. Obliczona przez autorów analizy różnica średnich końcowych dla omawianego punktu końcowego wynosi 0,60 (95% CI:-0,03; 1,23). Uzyskany wynik jest na granicy istotności statystycznej. Wnioskowanie stoi w sprzeczności z konkluzjami z analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, którzy dysponując dokładnymi danymi wskazują, iż obserwowana różnica jest istotna statystycznie na korzyść grupy leczonej rhGH (p < 0,05).

Poniżej przedstawiono kumulację ilościową wyników badań dla średniego wzrostu otrzymanego po 2 latach terapii rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę.

Wykres 1.

Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla wzrostu po 2 latach leczenia; rhGH w dawce 0,033mg/kg/d vs brak leczenia (Boguszewski 1998, Butenandt 1997)



Wyniki metaanalizy potwierdzają, iż leczenie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę przynosi korzyść kliniczną w postaci zwiększenia się wzrostu w porównaniu z brakiem leczenia. Obliczona przez autorów różnica średnich końcowych po upływie dwóch lat leczenia wynosi 1,21 (95%CI :0,68; 1,73). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ($p < 0,001$). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran Q = 0,931217 (df = 1) P = 0,3345. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

W publikacjach *Boguszewski 1998* oraz *Chaussain 1994* wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono jako zmianę w stosunku do wartości początkowej. Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

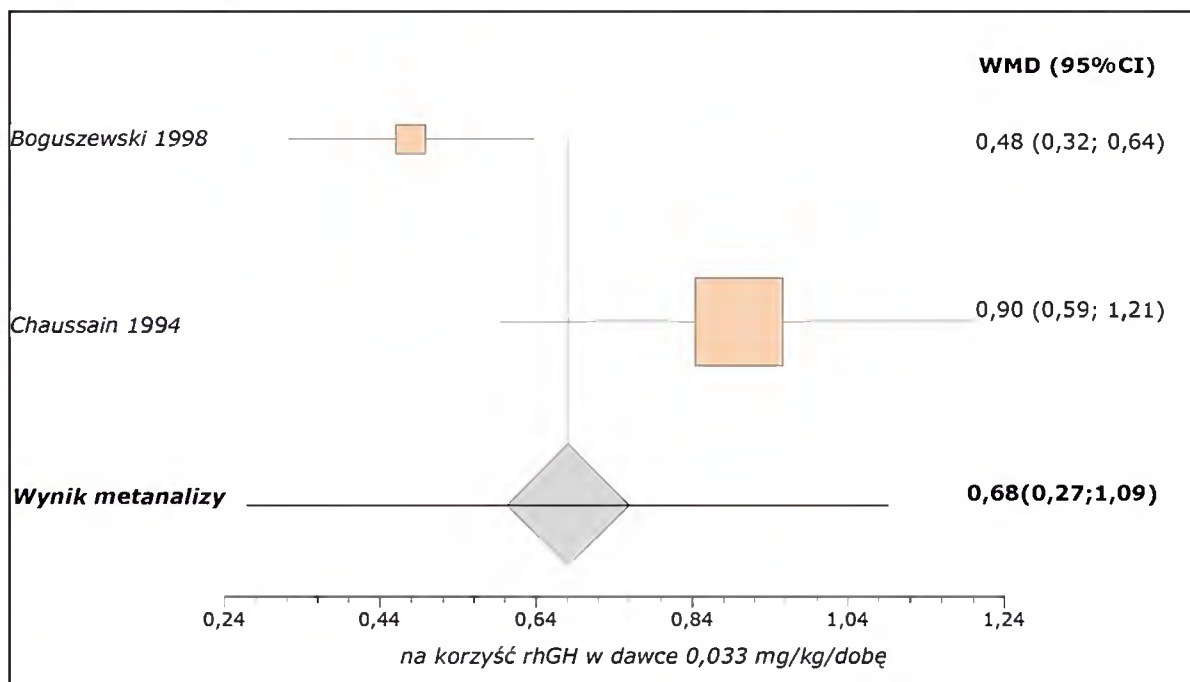
Tabela 30.
Wzrost wyrażony jako SDS (średnia zmiana); porównanie rhGH w dawce 0,33 mg/kg/d vs brak leczenia (Boguszewski 1998, Chaussain 1994)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI); p	GRADE
W okresie 1 rok leczenia					
Boguszewski 1998 (II A)	rhGH	14	1,09 (0,48)	1,02 (0,71;1,33) p<0,001*	Średnia ^{M(N)}
	Brak leczenia	10	0,07 (0,15)		
W okresie 2 lat leczenia					
Boguszewski 1998 (II A)	rhGH	14	0,45 (0,23)	0,48 (0,32; 0,64) p<0,05*	Średnia ^{M(N)}
	Brak leczenia	10	-0,03 (0,12)		
Chaussain 1994(II A)	rhGH	55	1,0 (0,8)	0,90(0,59;1,21)	Średnia ^M
	Brak leczenia	27	0,1 (0,2)		
Wynik metaanalizy: 0,68 (95% CI: 0,27; 1,09); P = 0,0012					Średnia ^{M, H}
Wyniki testu na heterogeniczność: Cohran Q = 9,6202 (df = 1) P = 0,0019					

* wartość podana przez autorów badania; M - ograniczenia metodologiczne badania; M(N) – ograniczenia; mała liczebność próby; H - stwierdzono heterogeniczność wyników

Rok po rozpoczęciu leczenia średni przyrost wzrostu jest o 1,02 SDS (95% CI: 0,71; 1,33) większy w grupie dzieci leczonych rhGH niż w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy leczonej rhGH (p<0,001).

Wykres 2.
Metaanaliza różnicy średnich zmian wzrostu po 2 latach leczenia; rhGH w dawce 0,033mg/kg/dobę vs brak leczenia (Boguszewski 1998, Chaussain 1994)



Wyniki metaanalizy wskazują, przyrost wzrostu w grupie dzieci poddanych terapii rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę jest istotnie wyższy w porównaniu z tym obserwowanym w grupie nieleczonych.

Obliczona przez autorów różnica średnich zmian po upływie dwóch lat leczenia wynosi 0,68 (95%CI:0,27; 1,09). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść interwencji ocenianej ($P = 0,0012$). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran $Q = 9,6202$ ($df = 1$) $P = 0,0019$. Stwierdzono heterogeniczność wyników, której przyczyną mogą być różnice w zakresie liczebności populacji w włączonych do metaanalizy badaniach.

8.6.3. Tempo wzrastania (ang. *height velocity SDS - HVSDS*)

W badaniu *Butenandt 1997* analizowano tempo wzrastania wyrażone jako SDS. Autorzy pracy przedstawili wyniki w postaci średniej końcowej. Tabela poniżej przedstawia szczegółowe dane dla omawianego punktu końcowego.

Tabela 31.
Tempo wzrastania wyrażone jako SDS (średnia końcowa); porównanie rhGH w dawce 0,33 mg/kg/d vs brak leczenia (*Butenandt 1997*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)		Różnica średnich końcowych (95%CI); P	GRADE
			wartość początkowa	wartość końcowa		
Po 1 roku leczenia						
<i>Butenandt 1997(II A)</i>	rhGH	22	N = 23 -0,7 (1,8)	2,8 (2,3)*	4,00 (2,67; 5,33) P<0,003**	średnia M(N)
	Brak leczenia	16	N = 20 -1,4 (1,6)	-1,2 (1,6)		
Po 2 latach leczenia						
<i>Butenandt 1997(II A)</i>	rhGH	20	N = 23 -0,7 (1,8)	1,6 (2,2)	2,50 (1,15; 3,85) P<0,02**	średnia M(N)
	Brak leczenia	13	N = 20 -1,4 (1,6)	-0,9 (1,4)		

* $p < 0,001$ w porównaniu z wartością początkową; ** wartość podana przez autorów badania; M(N) – niewielka liczebność populacji

Leczenie hormonem wzrostu w dawce 0,033 mg/kg/dobę przez 12 miesięcy skutkuje istotnym statystycznie zwiększeniem tempa wzrastania w porównaniu z grupą nieleczoną. Obliczona przez autorów analizy różnica średnich końcowych dla HVSDS wynosi 4,00 (95% CI: 2,67; 5,33). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść interwencji ocenianej ($p < 0,003$).

Podobne wyniki otrzymano po 2 roku leczenia. Różnica średnich końcowych wynosi 2,50 (95% CI: 1,15; 3,85). Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść terapii rhGH ($p < 0,02$).

8.6.4. Tempo wzrastania (ang. *height velocity - HV*)

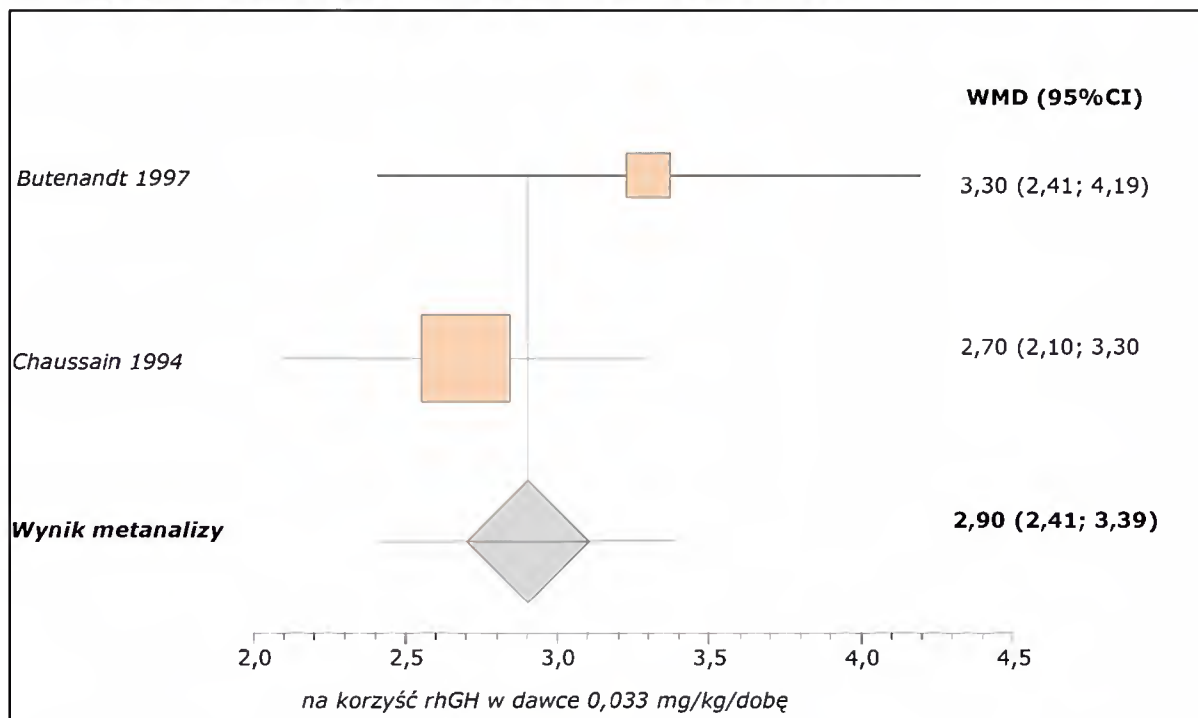
W publikacjach *Butenandt 1997* oraz *Chaussain 1994* analizowano tempo wzrastania wyrażone w cm/rok. Autorzy prac przedstawili wyniki w postaci średniej końcowej. Poniżej tabelarycznie przedstawiono dane dla tego punktu końcowego.

Tabela 32.
Tempo wzrastania wyrażone w cm/rok (wartość końcowa); porównanie rhGH w dawce 0,33 mg/kg/d vs brak leczenia (*Butenandt 1997, Chaussain 1994*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD), cm/rok		Różnica średnich końcowych (95% CI)	GRADE
			wartość początkowa	wartość końcowa		
W 1 roku leczenia						
<i>Butenandt 1997(II A)</i>	rhGH	22	6,47 (1,01)**	8,72 (1,58)**	3,30 (2,41; 4,19)	średnia ^{M(N)}
	Brak leczenia	16	5,7 (1,48)**	5,42 (1,06)**		
<i>Chaussain 1994 (II A)</i>	rhGH	55	5,1 (1,5)	8,4 (1,3)	2,70 (2,10; 3,30)	średnia ^M
	Brak leczenia	27	5,2 (0,9)	5,7 (1,3)		
Wynik metaanalizy: 2,90 (95% CI = 2,41; 3,39); p < 0,0001 Wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 1,299556 (df = 1) p = 0,2543						średnia ^M
W 2 roku leczenia						
<i>Butenandt 1997(II A)</i>	rhGH	20	6,47 (1,01)**	7,38 (2,06)**	2,17 (0,93; 3,41)	średnia ^{M(N)}
	Brak leczenia	13	5,7 (1,48)**	5,21 (1,2)**		
<i>Chaussain 1994 (II A)</i>	rhGH	55	5,1 (1,5)	6,7 (0,9)	1,60 (1,24; 1,96)	średnia ^M
	Brak leczenia	27	5,2 (0,9)	5,1 (0,4)		
Wynik metaanalizy: 1,63 (95% CI = 1,36; 1,91); p < 0,0001 Wyniki testu na heterogeniczność: Cochran Q = 0,94557 (df = 1) p = 0,3308						średnia ^M
Całkowita po 2 latach leczenia						
<i>Chaussain 1994 (II A)</i>	rhGH	55	5,1 (1,5)	15,1 (1,3)*	4,3 (3,74; 4,86)	średnia ^M
	Brak leczenia	27	5,2 (0,9)	10,8 (1,0)		

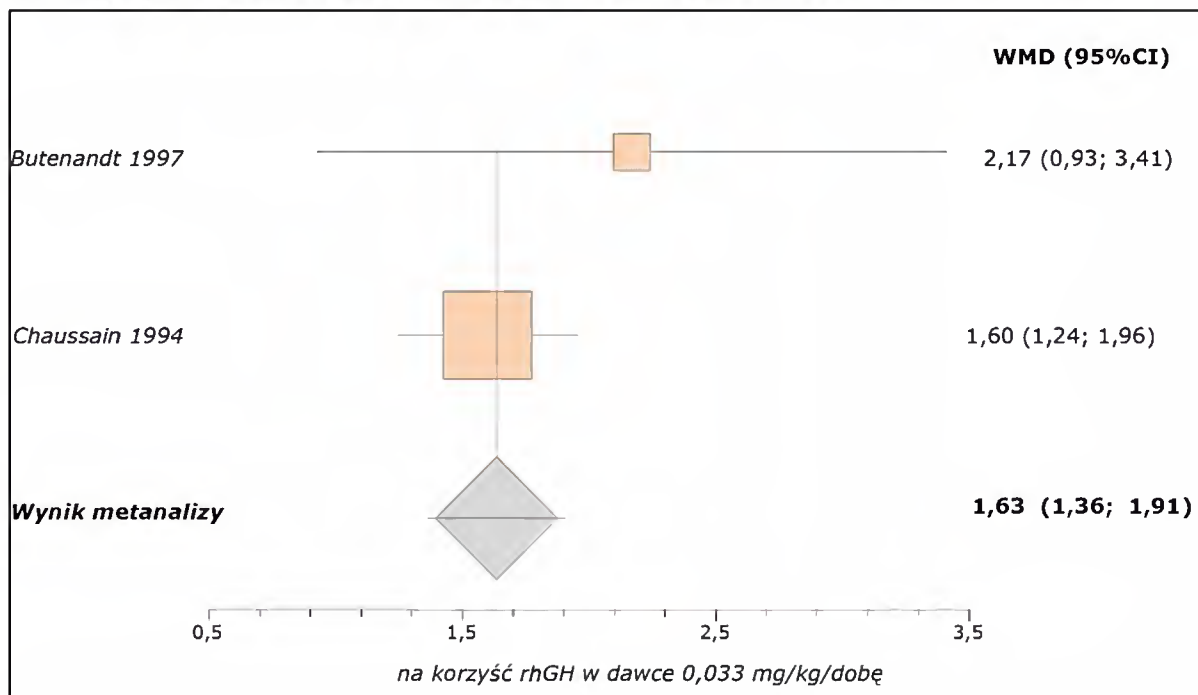
*p<0,001 w porównaniu z wartością początkową; ** wartość czytano z wykresu; M- ograniczenia metodologiczne badania; M(N) – ograniczenia; mała liczebność próby

Wykres 3.
Metaanaliza różnicy średnich końcowych tempa wzrastania w 1 roku leczenia; rhGH w dawce 0,033mg/kg/dobę vs brak leczenia (Butenandt 1997, Chaussain 1994)



W porównaniu z grupą nieleczoną podawanie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę wpływało na zwiększenie tempa wzrastania wśród dzieci leczonych. Przeprowadzona analiza ilościowa wyników wskazuje, iż w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii tempo wzrastania wyrażone w cm na rok było średnio o 2,9 (95% CI: 2,41; 3,39) większe w grupie leczonej rhGH w porównaniu z grupą kontrolną. Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść leczenia rhGH ($p < 0,0001$). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran $Q = 0,94557$ ($df = 1$) $p = 0,3308$. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Wykres 4.
Metaanaliza różnicy średnich końcowych tempa wzrastania w 2 roku leczenia; rhGH w dawce 0,033mg/kg/dobę vs brak leczenia (Butenandt 1997, Chaussain 1994)



Effekt ten utrzymywał się również w dłuższym okresie czasu. Obliczona różnica średnich końcowych dla porównania rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę w porównaniu z grupą kontrolną w drugim roku leczenia wynosi 1,63 cm/rok (95% CI: 1,36; 1,91). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść leczenia rhGH ($p < 0,0001$). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran Q = 1,299556 (df = 1) p = 0,2543. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Całkowite tempo wzrastania wyrażone w cm na rok w badaniu *Chaussain 1994* po dwóch latach leczenia w populacji dzieci poddanych terapii rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę jest o 4,3 cm/rok (95% CI: 3,74; 4,86) wyższe w porównaniu do grupy nielezionej. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie na korzyść leczenia rhGH.

8.6.5. Odpowiedź na leczenie

W pracy *Butenandt 1997* odpowiedź na leczenie definiowano jako tempo wzrostu powyżej +1 SDS. Szczegółowe dane dotyczące tego punktu końcowego przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33.
Odpowiedź na leczenie; porównanie rhGH w dawce 0,033mg/kg/d vs brak leczenia (Butenandt 1997)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Iloraz szans (95% CI)	GRADE
W 1 roku leczenia					

Butenandt 1997 (II A)	rhGH	22	19* (86)	30,06(9,03; 100,00)**	Średnia ^{M(N)}
	Brak leczenia	16	0 (0,0)		
W 2 roku leczenia					
Butenandt 1997 (II A)	rhGH	20	13 *(65)	14,01(3,43; 57,24)**	Średnia ^{M(N)}
	Brak leczenia	13	0 (0,0)		

*obliczono na podstawie dostępnych danych; ** obliczono metodą Peto; M(N) - ograniczenia; mała liczebność próby

W okresie pierwszego roku leczenia odsetek dzieci, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie definiowanej jako uzyskanie tempa wzrastania powyżej +1 SDS w grupie leczonych rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę wynosi 86%, podczas gdy w grupie nieleczonej żadne z dzieci nie uzyskało ocenianego punktu końcowego. Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosi OR = 30,06 (95%CI: 9,03; 100,0). Uzyskana różnica jest istotna statystycznie na korzyść leczenia rhGH.

Podobnie w 2 roku leczenia odsetek dzieci, u których raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie był znamienne wyższy w grupie dzieci stosującej rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę w porównaniu z grupą kontrolną (nieleczoną). Obliczony metodą Peto iloraz szans wynosi 14,01 (95% CI: 3,43; 57,24). Uzyskana różnica jest znamienna statystycznie.

8.6.6. Dojrzewanie kośćca (ang. *bone maturation*)

We wszystkich włączonych pracach oceniano dojrzewanie kośćca. W publikacji *Chaussain 1994* wyniki zostały przedstawione jako średnia wartość końcowa wieku kostnego po zastosowanym leczeniu, podczas gdy w badaniach *Boguszewski 1998* oraz *Butenandt 1997* wartości te zostały zaprezentowane jako średnia zmiana wieku kostnego w okresie trwania badania.

Tabela 34.
Dojrzewanie kośćca (średnia końcowa); porównanie rhGH w dawce 0,033mg/kg/d vs brak leczenia (*Chaussain 1994*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)		Różnica średnich końcowych (95%CI); p	GRADE
			wartość początkowa	wartość końcowa		
W 1 roku leczenia						
Chaussain 1994(II A)	rhGH	42	3,9 (1,3)	4,9 (1,4)	0,1 (-0,99; 1,19)	Średnia ^M
	Brak leczenia	7	3,9 (1,3)	4,8 (1,1)		
W 2 roku leczenia						
Chaussain 1994(II A)	rhGH	42	3,9 (1,3)	6,1 (1,4)	0,3(-0,79; 1,39)	Średnia ^M
	Brak leczenia	7	3,9 (1,3)	5,8 (1,1)		

* autorzy badania wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy; M ograniczenia metodologiczne badania

Leczenie hormonem wzrostu w dawce 0,033 mg/kg/dobę nie przyspiesza w sposób istotny statystycznie dojrzewania kośćca zarówno w trakcie pierwszego jak również drugiego roku leczenia. Obliczona różnica średnich końcowych dla porównania z grupą nieleczoną wynosi 0,1 (95% CI: 0,99; 1,19) i jest nieistotna statystycznie. Podobnie dla drugiego roku leczenia obliczona różnica średnich końcowych wynosi 0,3 (95% CI: -0,79; 1,39). Uzyskany wynik wskazuje na brak istotności statystycznej.

Tabela 35.
Dojrzewanie kośćca (średnia zmiana); porównanie rhGH w dawce 0,033mg/kg/d vs brak leczenia (Boguszewski 1998, Butenandt 1997)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	Różnica średnich zmian (95%CI); p	GRADE
W 1 roku leczenia					
<i>Butenandt 1997(II A)</i>	rhGH	bd	2,1 (0,8)	NS*	Średnia ^{M(N)}
	Brak leczenia	bd	1,8 (0,9)		
W 2 roku leczenia					
<i>Boguszewski 1998(II A)</i>	rhGH	14	2,29 (0,63)	0,29 (-0,22; 0,80)*	Średnia ^{M(N)}
	Brak leczenia	10	2,00 (0,62)		

M(N) - ograniczenia; mała liczebność próby; * autorzy badania wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy (NS)

Autorzy pracy *Butenandt 1997* podali, iż terapia rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę w porównaniu z brakiem leczenia nie prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia się wieku kostnego.

Podobnie, po dwóch latach leczenia obliczona różnica średnich zmian dla porównania rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę z brakiem leczenia wynosi 0,29 (95% CI: -0,22; 0,80), zatem leczenie rhGH nie prowadzi do przyspieszenia/ zwiększenia dojrzewania kośćca. (*Boguszewski 1998*)

8.6.7. Przyrost masy ciała (ang. *weight gain*)

W badaniu *Boguszewski 1998* oceniano wpływ zastosowanej terapii na przyrost masy ciała w okresie 2 lat leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Średni przyrost masy ciała; porównanie rhGH w dawce 0,033mg/kg/d vs brak leczenia (*Boguszewski 1998*)

Badanie	Interwencja	Czas trwania leczenia	N	Średnia zmiana (SD)	Różnica średnich zmian (95%CI); p	GRADE
<i>Boguszewski 1998(II A)</i>	rhGH	2 lata	14	2,61 (0,64)	0,72 (0,23; 1,21) p<0,01*	Średnia ^{M(N)}
	Brak leczenia		10	1,89 (0,55)		

* wartość podana przez autorów badania; M(N) - ograniczenia; mała liczebność próby

Leczenie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę w porównaniu z grupą kontrolną przez okres 2 lat prowadzi do istotnego statystycznie przyrostu masy ciała. Obliczona różnica średnich końcowych pomiędzy analizowanymi grupami wynosi 0,72 (95% CI: 0,23; 1,21) i jest istotna statystycznie na korzyść leczenia rhGH ($p < 0,01$).

8.7. Bezpieczeństwo terapii

8.7.1. Utrata z badania

Dane dotyczące utraty pacjentów z badania raportowano w badaniach *Boguszewski 1998* oraz *Butenandt 1997*. Jednakże tylko w publikacji *Boguszewski 1998* sposób prezentacji danych pozwolił na oszacowanie liczby pacjentów utraconych z badania z każdej z grup. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 37.
Utrata z badania ogółem; porównanie rhGH w dawce 0,033mg/kg/d vs brak leczenia (*Boguszewski 1998*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Iloraz szans (95% CI)	GRADE
W 1 roku leczenia					
<i>Boguszewski 1998 (II A)</i>	rhGH	16	2 (12,5)*	0,71(0,04; 11,56)	Średnia ^{M(N)}
	Brak leczenia	12	2 (16,7)*		

M(N) - ograniczenia; mała liczebność próby

W pracy *Boguszewski 1998* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie utraty pacjentów z badania w okresie 2 lat jego trwania.

W próbie klinicznej *Butenandt 1997* łącznie czworo dzieci, które zostały losowo przydzielone do grup nie rozpoczęło leczenia. Dodatkowo spośród 73 pacjentów przydzielonych do grup badanie ukończyło 56 chorych. Brak szczegółowych danych dotyczących liczby pacjentów utraconych z badania w poszczególnych ramionach nie pozwala na przeprowadzenie analizy statystycznej.

8.7.2. Zdarzenia niepożądane

We wszystkich trzech pracach autorzy podali informacje dotyczące występowania zdarzeń/działań niepożądanych. Jednakże tylko w publikacji *Butenandt 1997* zaprezentowane dane miały charakter bardziej szczegółowy.

W badaniu *Butenandt 1997* podali, iż łącznie w okresie 2 lat leczenia odnotowano wystąpienie 7 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz 115 przypadków innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych. Większość z obserwowanych zdarzeń niepożądanych o charakterze innym niż ciężkie dotyczyła infekcji wirusowych, zaburzeń ze strony układu oddechowego oraz zdarzeń żołądkowo-jelitowych. Wszystkie zostały uznane jako niezwiązane z leczeniem hormonem wzrostu. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych 5 przypadków dotyczyło konieczności hospitalizacji

z powodu zabiegów chirurgicznych; 1 przypadek infekcji wirusem Epsteina-Barra oraz jeden przypadek ostrej ataksji. Żaden z powyżej opisanych przypadków nie został uznany jako prawdopodobnie związany z zastosowanym leczeniem.

Analizując wartości parametrów laboratoryjnych wśród leczonych pacjentów nie stwierdzono poważnych zmian w obrazie krwi, poziomie mocznika, kreatyniny, bilirubiny, enzymów wątrobowych, hormonów tarczycy oraz białek osocza. Poziom triglicerydów i cholesterolu u części leczonych uległ podwyższeniu. Jednakże w większości przypadków obserwowane podwyższenie zostało uznane jako nieistotne klinicznie. Jeden pacjent został wycofany z leczenia po 12 miesiącach terapii z powodu przetrwałego znacznego i jednoczesnego podwyższenia poziomu cholesterolu i trójglicerydów. U sześciu pacjentów z grupy leczonej dawką 0,1 IU/kg/dobę oraz dwóch chorych z grupy 0,2 IU/kg/dobę test doustnego obciążenia glukozą wskazał na wynik powyżej wartości przyjętych jako prawidłowe. Dwa z powyżej opisanych przypadków uznano za istotne. Jeden pacjent został wycofany z dalszego leczenia, u drugiego pacjenta pomiar wykonany po 12 miesiącach wskazywał na prawidłowy wynik testu, prawidłowy był również poziom HbA1c.

Nieprawidłowy poziom HbA1c obserwowano wśród 20 pacjentów poddanych terapii; 4 w grupie kontrolnej; 5 w grupie, której podawano wyższą dawkę somatropiny oraz 11 dzieci przyjmującej dawkę 0,1 IU/kg/dobę. We wszystkich przypadkach uznano, iż obserwowana nieprawidłowość nie jest istotna klinicznie.

W badaniu *Boguszewski 1998* autorzy podali, iż leczenie było dobrze tolerowane. Nie raportowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które miałyby związek z zastosowaną terapią, podczas gdy w pracy *Chaussain 1994* podano jedynie, iż podczas trwania leczenia nie odnotowano przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

8.7.3. Parametry laboratoryjne

Zmiana stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostowego-I (IGF-1) oraz białek wiążących IGF-1 (IGFBP-3) oceniane była w pracy *Boguszewski 1998*. Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Parametry laboratoryjne; porównanie rhGH w dawce 0,033mg/kg/d vs brak leczenia (Boguszewski 1998)

Badanie	Rodzaj parametru	Interwencja	N	Średnia (SD)		Różnica średnich końcowych (95%CI); p	GRADE
				wartość początkowa (SD)	wartość końcowa (SD)		
Po 1 roku leczenia							
Boguszewski 1998(II A)	IGF-1 SDS	rhGH	12	-0,70 (0,93)	1,02 (0,99)	1,61 (0,53; 2,69) P<0,05*	Średnia _{M(N)}
		Brak leczenia	6	-0,73 (0,53)	-0,59 (1,32)		
	IGFBP-3 SDS	rhGH	12	-0,81 (0,83)	0,24 (0,69)	0,78 (0,08;1,48) P<0,05*	średnia _{M(N)}
		Brak leczenia	6	-0,78 (0,6)	-0,54 (0,76)		
Po 2 latach leczenia							
Boguszewski 1998 (II A)	IGF-1 SDS	rhGH	12	-0,70 (0,93)	1,48 (0,99)	1,86 (0,09; 3,63) P<0,01*	średnia _{M(N)}
		Brak leczenia	6	-0,73 (0,53)	-0,38 (2,07)		
	IGFBP-3 SDS	rhGH	12	-0,81 (0,83)	0,77 (1,05)	0,93 (-0,07; 1,93) P<0,01*	średnia _{M(N)}
		Brak leczenia	6	-0,78 (0,6)	-0,16 (0,95)		

* wartość podana przez autorów badania; M(N)-ograniczenia; mała liczebność próby

Leczenie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę wiąże się z znamienym statystycznie zwiększeniem stężenia IGF-1 oraz IGFBP-3. Po pierwszym roku leczenia obliczona przez autorów różnica średnich końcowych wartości IGF-1 oraz IGFBP-3 dla porównania rhGH vs brak leczenia wynosi odpowiednio 1,61 SDS (95% CI: 0,53; 2,69) oraz 0,78 SDS (95% CI: 0,08; 21,48). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p<0,05).

Podobnie, po dwóch latach leczenia stężenie IGF-1 oraz białek wiążących IGF-1 (IGFBP-3) jest istotnie wyższe w grupie stosującej rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę w porównaniu do grupy nieleczonej (p<0,01).

9. DODATKOWE DANE DOTYCZĄCE EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ PREPARATU OMNITROPE® W POPULACJI NISKOROSŁYCH DZIECI URODZONYCH, JAKO ZBYT MAŁE W STOSUNKU DO CZASU TRWANIA CIĄŻY, KTÓRE NIE NADROBIŁY ZALEGŁOŚCI WZROSTOWYCH W OKRESIE PIERWSZYCH 4 LAT ŻYCIA

9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne bez grupy kontrolnej PATRO [9], w którym oceniano długoterminowe efekty leczenia preparatem Omnitrope® w populacji dzieci niskorosłych wymagających leczenia hormonem wzrostu. Populacja chorych włączonych do badania jest niejednorodna gdyż zawiera zarówno dzieci leczone z powodu niskorosłości związanej z niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, jak również grupę dzieci kwalifikujących się do leczenia rhGH w przebiegu Zespołu Turnera, Zespołu Prader-Willego a także kohortę dzieci niskorosłych, które urodziły się z zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży. Przedstawione poniżej dane dotyczące skuteczności leczenia rhGH odnoszą się do populacji dzieci z SGA/IUGR. Oceny bezpieczeństwa stosowania rhGH dokonano w oparciu o dane dla populacji dzieci niskorosłych wymagających leczenia rhGH niezależnie od etiologii choroby. (wszyscy pacjenci włączeni do badania PATRO)

Dodatkowo zidentyfikowano jedno streszczenie pracy opublikowane przez Schwarz 2012 [101], które przez autorów zostało opisane jako badanie obserwacyjne IV fazy. Badanie to nie spełniało kryterium włączenia do analizy głównej, gdyż jego wyniki zaprezentowano dotychczas jedynie w formie abstraktu. Jednakże wstępne wyniki próby po roku leczenia przedstawiono poniżej.

9.2. Charakterystyka badania PATRO

Szczegółową charakterystykę analizowanego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Charakterystyka badania PATRO

Badanie		PATRO(IV C)
Liczba ośrodków		10 krajów EU (n=184)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie obserwacyjne, otwarte, typu <i>single arm</i>
	Źródła finansowania	Sandoz Biopharmaceuticals (Sandoz International GmbH)
	Publikacje do badania	Pfaffle 2013 [9]
Populacja	N	1837

Badanie		PATRO(IV C)
	Kryteria włączenia/wykluczenia	Dzieci oraz młodzież leczeni preparatem Omnitrope®, które wyraziły zgodę na udział w badaniu
	Charakterystyka wyjściowa niskorosłych dzieci z SGA N Płeć; M/K (%) Wiek CA, lata średnia (SD) Wiek kostny (BA); lata średnia (SD) Mediana BMI; kg/m ² Nieleczeni/wcześniej leczenia	475 (25,9% całości kohorty) 48,8/51,2 8,40 (3,35) 6,55 (3,66) 15,20 78,9/21,1
Interwencja	Dawkowanie, mediana (mg/kg/dobę)	0,035
	Czas trwania leczenia, lata Uprzednio leczeni/nieleczeni średnia (SD)	4,20 (2,44)/ 1 (bd)
Punkty końcowe	Skuteczność	tempo wzrastania wyrażone jako SDS; wzrost końcowy (po 1 roku leczenia) wyrażony jako SDS
	Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane; nowotwory, cukrzyca, obecność przeciwciał anti-GH
Komentarz		Badanie trwające (<i>preliminary results</i>)

9.3. Wyniki badania PATRO

9.3.1. Skuteczność we wnioskowanej populacji

Leczenie preparatem Omnitrope® niskorosłych dzieci, urodzonych jako zbyt małe w stosunku do czasu trwania ciąży związane było z znaczącym przyrostem wzrostu już w czasie pierwszego roku leczenia. Efekt terapeutyczny był bardziej widoczny w populacji dzieci wcześniej nieleczonych rhGH. Po 12 miesiącach terapii średni wzrost był o około 0,71 SDS wyższy niż na początku terapii.

Tabela 40.
Wzrost wyrażony jako SDS (zmiana)- PATRO

Badanie	Populacja	Średnia (SD)*		
		Wartość początkowa	6 m-c terapii	12 m-c terapii
PATRO (IV C)	Uprzednio leczeni	N = 65 -1,37 (1,33)	N = 59 -1,34 (1,18)	N = 56 -1,28 (1,15)
	Nieleczeni	N = 258 -2,95 (0,8)	N = 237 -2,56 (0,75)	N = 207 -2,24 (0,8)

*wartości zostały czytane z wykresu

Leczenie preparatem Omnitrope® związane również było ze zwiększeniem tempa wzrastania. Efekty te były również bardziej widoczne w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych rhGH. Po roku terapii rhGH średnia wartość odchylenia standardowego dla tempa wzrostu z wartości ujemnych (ujemne tempo wzrastania) zwiększyła się do wartości dodatnich (~2,3 SDS).

W populacji pacjentów wcześniej leczonych tempo wzrostu wśród leczonych tempo wzrastania z wartości 0,44 zwiększyło się do wartości 1,08 SDS.

Tabela 41.
Tempo wzrastania wyrażone jako SDS (wartość końcowa)- PATRO

Badanie	Populacja	Średnia (SD)*		
		Wartość początkowa	6 m-c terapii	12 m-c terapii
PATRO (IV C)	Uprzednio leczeni	N = 46 0,44 (2,31)	N = 34 0,46 (1,63)	N = 47 1,08 (2,24)
	Nieleczeni	N = 100 -1,28 (1,82)	N = 49 0,55 (1,35)	N = 159 2,37 (2,03)

*wartości zostały czytane z wykresu

9.3.2. Bezpieczeństwo stosowania Omnitrope®

W badaniu PATRO oceny bezpieczeństwa stosowania preparatu Omnitrope® dokonano w oparciu o wyniki dla populacji dzieci poddanych terapii rhGH, które przyjęły co najmniej jedną dawkę preparatu.

W czasie trwania badania odnotowano łącznie 910 zdarzeń niepożądanych wśród 380 pacjentów; częstość występowania zdarzeń niepożądanych wśród leczonych wynosiła 3,4 zdarzeń na pacjenta (129 zdarzeń na 38 leczonych). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały ból głowy oraz niedoczynność tarczycy. Łącznie u 38 chorych odnotowano 66 ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dwa zdarzenia, które wystąpiły u dwóch pacjentów zostały uznane jako związane z leczeniem. Jeden pacjent leczony z powodu niedoboru hormonu wzrostu doświadczył nadciśnienia śródczaszkowego, zdarzenie to wymagało hospitalizacji, ostatecznie chory zaprzestał stosowania hormonu wzrostu. Drugi z pacjentów z SGA oraz stwierdzonym w wywiadzie uszkodzeniem serca, zarośnięciem tętnicy płucnej oraz ciężką niedoczynnością tarczycy został hospitalizowany z powodu ostrej niewydolności serca. Do momentu przeprowadzenia transplantacji serca pacjent wielokrotnie zaprzestawał kontynuacji leczenia. Po przeprowadzeniu u pacjenta zabiegu przeszczepienia serca chory całkowicie zaprzestał leczenia hormonem wzrostu.

Łącznie u 285 dzieci leczonych wycofano leczenie hormonem wzrostu. Powodami dla których zaprzestano leczenia były: satysfakcjonujący wynik zastosowanej terapii w opinii prowadzącego leczenie (n = 87); nieskuteczność leczenia (n=15); zadowalający efekt leczenia (w opinii leczonego) (n =23); decyzja pacjenta związana z niechęcią do kontynuowania sposobu podania leku (iniekcje) (n = 23); niedostosowanie się do protokołu leczenia (n = 17); zmiana leczenia (n = 31); wycofanie zgody na dalszy udział w badaniu (n = 1); wystąpienia zdarzenia niepożądanego (n = 1) oraz inne/nieznane (n = 82).

Nie odnotowano przypadków wystąpienia cukrzycy (zarówno typu I oraz II) jak również przypadków nowotworów związanych z leczeniem rhGH. Łącznie testy w kierunku obecności przeciwciał skierowanych przeciwko GH przeprowadzono wśród 30 leczonych. Jak dotąd nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-GH.

Tabela 42.
ADR występujące z częstością występowania > 0,0001 - PATRO

ADR (łagodnie/umiarkowane)	Zdarzenia (N = 129) n (%)	Pacjenci (N= 88) n	Częstość występowania (pacjento-lata) N = 2851,16
Ból głowy	30 (23,2)	25	0,00877
Niedoczynność tarczycy	11 (8,5)	10	0,00351
Ból stawów	7 (5,4)	7	0,00246
Ból w kończynach dolnych	9 (7,0)	7	0,00246
Krwiaki w miejscu podania	5 (3,0)	5	0,00175
Obniżona tolerancja glukozy	12 (9,3)	5	0,00175
Zmęczenie	3 (2,3)	3	0,00105
Ból w miejscu podania	3 (2,3)	3	0,00105
Zwiększenie aktywności kinazy kreatyniny we krwi	4 (3,1)	3	0,00105
Ból mięśni (myalgia)	3 (2,3)	3	0,00105

* ADR z częstością występowania > 0,0001/pacjento-lata

9.4. Charakterystyka badania Schwarz 2012

Celem trwającego badania Schwarz 2012 jest ocena efektywności praktycznej preparatu Omnitrope® w populacji dzieci, urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży, które nie nadrobiły zaległości wzrostowych w okresie pierwszych czterech lat życia. Do badania włączono 277 dzieci w wieku powyżej 4 lat, które leczono przez okres jednego roku preparatem Omnitrope® w dawce 0,036 mg/kg/dobę.

9.5. Wyniki badania Schwarz 2012

Łącznie do badania zakwalifikowano 277 dzieci, z czego 269 leczonych ukończyło pierwszy rok leczenia. Przyczyny zakończenia terapii były następujące: wycofanie zgody (n=6), wystąpienie AE (n=1) oraz inne/nieznane (n=1).

W ramach uzyskanych efektów zdrowotnych wykazano, iż leczenie preparatem Omnitrope® w dawce 0,036 mg/kg/dobę w okresie roku wiąże się z poprawą wzrostu. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej. W okresie 12 miesięcy leczenia u 14 (5%) dzieci leczenie przerwano ze względu na brak odpowiedzi (tempo wzrastania <1 SDS) [101]

Tabela 43.
Wyniki dotyczące efektywności praktycznej preparatu Omnitrope®; 12 miesięcy

Punkt końcowy	Wartość początkowa	Wartość końcowa (12 miesięcy)
Wzrost (SDS) Średnia (SD)	-3,39 (0,76)	-2,57 (0,77)
Tempo wzrastania (cm/rok) Średnia (SD)	4,25 (1,30)	8,99 (1,60)
Tempo wzrastania (SDS) Średnia (SD)	-2,13 (1,70)	4,16 (2,27)

W okresie pierwszego roku leczenia nie odnotowano przypadków cukrzycy. Łącznie raportowano 649 przypadków zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 192 (69,3%) dzieci. Większość z nich miała charakter umiarkowany lub łagodny (98,7%) oraz nie była związana z zastosowanym leczeniem (96,5%). U dwójki leczonych dzieci stwierdzono obecność przeciwciał anti-GH.

10. DODATKOWE DANE DOTYCZĄCE DŁUGOTERMINOWEJ SKUTECZNOŚCI rhGH (GENOTROPIN®) W DAWCE 0,033 MG/KG/DOBĘ W ANALIZOWANEJ POPULACJI

W związku z brakiem poprawnie zaprojektowanych badań najwyższej jakości pozwalających ocenić wpływ zastosowanego leczenia rhGH na wzrost ostateczny (ang. *adult height*) niniejszym rozdziale zdecydowano się przedstawić dostępne wyniki dotyczące skuteczności leczenia rhGH (Genotropin®) stosowanego w dawce 0,033 mg/kg/dobę w długim okresie czasu w terapii dzieci z niskorosłością urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży, które nie nadrobiły zaległości wzrostowych w okresie pierwszych dwóch lat życia.

W ramach niniejszego rozdziału zaprezentowane zostaną wyniki fazy *extension* badań opisanych w części głównej analizy (*Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994*) jak również wyniki w oparciu o dane dla pacjentów włączonych do rejestru KIGS, wprowadzonego celem monitorowania długoterminowych efektów leczenia i bezpieczeństwa stosowania preparatu Genotropin® w populacji dzieci kwalifikujących się do terapii rhGH. (w tym dzieci z SGA)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 prac, w których zaprezentowano wyniki metaanalizy badań RCT dotyczących efektywności klinicznej preparatu Genotropin® w omawianej populacji. W metanalizie uwzględniono dane z czterech pierwotnych badań klinicznych typu RCT, przeprowadzonych na terenie Skandynawii (*Boguszewski 1998*), Niemiec (*Butenandt 1997*), Francji (*Chaussain 1994*) oraz Belgii (*de Zegher 1996*). Jedynie trzy pierwsze prace spełniały kryteria włączenia do analizy głównej. Publikacja *de Zegher 1996* nie spełniała kryterium włączenia ze względu na brak oceny efektu dla dawki 0,033 mg/kg/dobę (badanie to było trzyramienne i porównywało dwie dawki rhGH tj. 0,066 mg/kg/dobę oraz 0,1 mg/kg/dobę z grupą nieleczoną).

We wszystkich włączonych pracach oceniano efekty leczenia rhGH (Genotropin®) w dawce 0,033 oraz 0,066 mg/kg/dobę. Jednakże w tym rozdziale zaprezentowane zostaną wyniki skuteczności dla rhGH w dawce **0,033 mg/kg/dobę**.

Sposób prezentacji danych w omawianych pracach (agregacja wyników) oraz brak prac oddzielnie prezentujących wyniki fazy *extension* dla poszczególnych badań, sprawił, iż autorzy raportu zdecydowali się na prezentację wyników odnalezionych prac, pomimo iż jedno z badań nie spełniało kryterium włączenia ze względu na inną niż ocenianą w ramach analizy dawkę rhGH.

Łącznie, pierwotnie do czterech badań włączono 316 dzieci. Jednakże do kumulacji ilościowej wyników włączono tylko pacjentów, którzy spełniali następujące kryteria włączenia:

- Wiek w momencie włączenia pomiędzy 2- 8 lat;
- Niskorosłość; tj. wysokości ciała < - 2SDS;
- Długość ciała i/lub masa w momencie urodzenia <-2SDS;
- Stężenie GH >10µg/ml;
- Dzieci przed rozpoczęciem okresu pokwitania;

- Zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia obejmowały: choroby endokrynne, wcześniejszą lub trwającą chemioterapię, naświetlanie, leczenie GH lub leczenie sterydami, dysplazje szkieletowe, ciężkie upośledzenie umysłowe, nieprawidłowości chromosomowe.

Ostatecznie liczba pacjentów, których dane zostały uwzględnione w ocenie efektów leczenia rhGH jest różna w zależności od okresu leczenia i została podana poniżej.

Tabela 44.
Liczebność populacji włączonej do poszczególnych analiz (wraz z podaniem powodu wykluczenia)

Badanie	Belgia	Skandynawia	Francja	Niemcy	Ogółem
Okres leczenia: 2 lata					
Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia	146	146	98	146	244
Przyczyny wykluczenia:					
niezachowany <i>compliance</i>		15			
AE		4			
powody rodzinne		6			
niespełnienie kryteriów		29			
Zmiana leczenia		17			
Wejście w okres powitania		1			
					72
Okres leczenia: 4 lata					
Interwencja	rhGH 0,033 kg/kg/d (continous)	rhGH 0,067 mg/kg/d (discontinous)	rhGH 0,033 mg/kg/d (continous)	rhGH 0,1mg/kg/d (discontinous)	Ogółem
Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia	42 (N=28)**	14 (N =10)**	30 (N = 33)**	14 (N = 28)**	100
Przyczyny wykluczenia:					
Zmiana przynależności do grupy					
Do leczenia rhGH					
do grupy nieprzyjmującej leczenia			47		
Wejście w okres powitania			27		
niezachowany <i>compliance</i>			21		
słaba odpowiedź na leczenie			21		
Brak dostępności danych			4		
			24		
					144
Okres leczenia: 6 lat					
Interwencja	rhGH 0,033 kg/kg/d (continous)	rhGH 0,067 mg/kg/d (continous)	rhGH (discontinous)	Brak leczenia	Ogółem
Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia	35 (N = 44)**	27 (N = 34)**	77 (N = 38)**	49 (N = 72)**	188
Przyczyny wykluczenia:					
niespełnienie kryteriów					
wycofanie zgody			20		
niezachowany <i>compliance</i>			14		
					128

Badanie	Belgia	Skandynawia	Francja	Niemcy	Ogółem
Okres leczenia: 2 lata					
Inne		26 68			

*wielkość populacji łącznie dla badań prowadzonych na terenie Belgii, Skandynawii oraz Niemiec; ** liczebność z poszczególnych krajów

10.1. Wyniki metaanalizy dla dwóch lat leczenia [11]

Wyjściowe charakterystyki populacji z badań prowadzonych na terenie Skandynawii, Belgii oraz Niemiec różnią się istotnie w porównaniu z charakterystyką dzieci z badania przeprowadzonego w Francji, dlatego też autorzy zdecydowali się uwzględnić w metaanalizie wyniki dla trzech badań, podczas gdy wyniki z ośrodka francuskiego przedstawić oddzielnie.

Leczenie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę związane jest zwiększeniem się tempa wzrastania; prowadzi również do znamiennego statystycznie wzrostu masy i długości ciała oraz zwiększa przyrost wieku kostnego. Obserwowane różnice są istotne statystycznie na korzyść leczenia rhGH ($p < 0,005$). Leczenie rhGH jest również bezpieczne i dobrze tolerowane. Autorzy podali, iż nie odnotowano zdarzeń niepożądanych, związanych terapią rhGH. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45.
Wyniki po 2 latach leczenia

Kraj, w którym prowadzono badanie (liczba RCT)	Skandynawia, Belgia, Niemcy (n=3)		Francja (n = 1)	
	rhGH 0,033 mg/kg/dobę	Brak leczenia	rhGH 0,033 mg/kg/dobę	Brak leczenia
N	38	38	49	9
Tempo wzrastania; cm/rok Średnia (SD)	8,26 (0,2)*	5,59 (0,14)	7,46 (0,11)*	5,54 (0,27)
Wzrost; SDS Średnia zmiana (SD)	1,13 (0,09)*	0,12 (0,07)	1,04 (0,05)*	0,17 (0,10)
Masa ciała; kg/rok Średnia zmiana (SD)	2,61 (0,15)*	1,79 (0,12)	2,50 (0,09)*	1,44 (0,09)
Roczny przyrost wieku kostnego Średnia (SD)	1,00 (0,06)*	0,85 (0,06)	1,31 (0,07)	1,10 (0,15)

* $p < 0,005$ w porównaniu z grupą kontrolną

10.2. Wyniki po czterech latach leczenia [12]

Spośród 244 dzieci włączonych do metaanalizy dla 2 letniego okresu leczenia; dane dla 100 zostaną uwzględnione w kumulacji ilościowej dla czteroletniego okresu leczenia. Powody wyłączenia danych dla 144 dzieci podano w Tabeli 44.

W ocenie efektów leczenia dla rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę przez okres 4 lat uwzględniono dane z trzech badań (*Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994*) włączonych do analizy głównej.

W okresie czterech lat terapii rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę efekty leczenia są nadal widoczne. Średnia zmiana wzrostu w porównaniu do wartości wyjściowej wyrażona jako SDS wynosiła +1,42 (SD = 0,1). Leczenie było dobrze tolerowane, nie obserwowano działań niepożądanych. Autorzy podkreślają, iż najwyższe tempo wzrastania obserwowano podczas pierwszych dwóch lat leczenia rhGH. Kontynuacja leczenia w kolejnych latach prowadzi do dalszego zwiększania się wzrostu, jednak efekt nie jest już tak znaczący jak w okresie pierwszych dwóch lat terapii.

10.3. Wyniki po sześciu latach leczenia [13]

Ciągle stosowanie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę przez okres 6 lat prowadzi do zwiększania się wzrostu (+ 2 SDS), dla porównania średnia zmiana wzrostu wyrażona jako SDS w grupie nieleczonej w okresie 2 lat terapii wynosiła 0,1 (SD = 0,1). Średni wiek kostny po 6 latach leczenia wynosił 7,4 roku i nadal był opóźniony w stosunku do wieku chronologicznego o kilka miesięcy. Leczenie było dobrze tolerowane. Nie odnotowano przypadków działań niepożądanych.

10.4. Zależność efektu od dawki [14]

W pracy tej przedstawiono wyniki dla kohorty pacjentów leczonych rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę lub dawce wyższej wynoszącej 0,066 mg/kg/dobę; którzy spełniali następujące kryteria: kontynuowali leczenie rhGH przez okres co najmniej 7 lat (średni czas leczenia wynosił 10 lat) oraz ich tempo wzrastania wyniosło <4 cm/rok. Dane zebrano dla populacji 28 pacjentów.

Średni okres leczenia włączonych pacjentów wynosił 10 lat, tempo wzrastania oszacowane w oparciu o dane z ostatniej wizyty wynosiło 1,6 cm na rok. Wiek w momencie ostatniej wizyty wynosił 15,1 lat.

W ocenie zależności efektu od dawki wyniki kumulacji ilościowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie średniego wzrostu raportowanego podczas ostatniej wizyty pomiędzy grupą przyjmującą dawkę 0,033 mg/kg/dobę a grupą przyjmującą wyższą dawkę 0,66 mg/kg/dobę. Jak podają autorzy badania różnica średnich wynosi 3,1 SDS (95% CI: -0,1; 6,2); $p = 0,057$.

10.5. Wpływ leczenia produktem Genotropin® na wzrost ostateczny [15]

Brak jest randomizowanych badań klinicznych oceniających wpływ leczenia rhGH zarejestrowanym pod nazwą Genotropin® na wzrost ostateczny wśród niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w stosunku do czasu trwania ciąży. Uznaje się, iż dane z badań obserwacyjnych są obecnie głównym źródłem informacji dotyczących wpływu leczenia preparatem Genotropin® na wzrost ostateczny. [20].

Odnaleziono jedną publikację *Dahlgren 2005*, w której oceniano wpływ leczenia rhGH na osiągnięty wzrost ostateczny. Populację włączoną do badania stanowiła kohorta 77 niskorosłych dzieci z SGA leczonych hormonem wzrostu rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę. Autorzy podali, iż część kohorty włączonej do leczenia rhGH stanowili pacjenci włączeni do leczenia w ramach prowadzonych badań RCT. W momencie wejścia populacji w okres pokwitania kohorta dzieci przyjmujących leczenie w ramach badań RCT została podzielona ze względu na zastosowaną dawkę rhGH. Jedna grupa przyjmowała rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dzień podczas gdy druga dawkę wyższą, wynoszącą 0,066 mg/kg/dzień. Dodatkowo w ramach grupy kontrolnej (nieleczonej) dobrano grupę 34 dzieci z SGA.

Średnia wieku w momencie rozpoczęcia leczenia rhGH wynosiła 10,7 lat, średni wzrost wynosił -2,8 SDS. W grupie kontrolnej średnia wieku w momencie rozpoczęcia badania wyniosła 8,3 lat, podczas gdy średni wzrost -2,2 SDS.

W ramach analizy wyników w populacji dzieci poddanych terapii rhGH wyodrębniono dwie grupy: pierwsza grupa stanowiła kohortę dzieci, u których leczenie rhGH rozpoczęto co najmniej dwa lata przed rozpoczęciem okresu pokwitania, druga grupa to dzieci, u których podanie rhGH wdrożono w okresie ostatnich dwóch lat przed rozpoczęciem dojrzewania płciowego (pokwitania).

Tabela 46.
Wyniki: wpływ leczenia rhGH (Genotropin®) na wzrost ostateczny – Dahlgren 2005 [15]

Cecha	W momencie urodzenia N = 77		Rozpoczęcie leczenia rhGH		W momencie pokwitania		W momencie pomiaru końcowego	
	Wzrost, SDS średnia (SD)	Wzrost, SDS średnia (SD)	Czas leczenia GH przed rozpoczęciem okresu pokwitania	Wzrost, SDS średnia (SD)	Czas leczenia GH przed rozpoczęciem okresu pokwitania	Wzrost, SDS średnia (SD)	Czas leczenia GH przed rozpoczęciem okresu pokwitania	
			> 2 lata N = 36	< 2 lata N = 41	> 2 lata N = 36	< 2 lata N = 41	> 2 lata N = 36	< 2 lata N = 41
Kohorta dzieci leczonych rhGH								
Wiek, tydzień/rok średnia (SD)	39,3 (2,8)	10,7 (2,5)	8,9 (2,1)	12,3 (1,6)	12,7 (1,3)	12,7 (1,3)	17,4 (1,2)	17,8 (1,6)
Wzrost, SDS średnia (SD)	-2,7 (0,8)	-2,8 (0,7)	-3,1 (0,8)	-2,5 (0,6)	-1,1 (0,8)	-1,6 (0,7)	-1,2 (0,7)	-1,6 (0,8)
Masa ciała, SDS średnia (SD)	-4,1 (1,7)	-2,0 (1,0)	-2,2 (1,0)	-1,8 (1,0)	-0,9 (1,0)	-1,4 (0,9)	-0,6 (1,0)	-0,6 (1,2)
Kohorta dzieci nieleczonych								
Cecha	Rozpoczęcie badania		W momencie pomiaru końcowego(wzrost ostateczny)					
Wiek, tydzień/rok średnia (SD)	8,3 (0,6)		17,3 (1,7)					
Wzrost, SDS średnia (SD)	-2,2 (0,5)		-2,0 (0,8)					

Średni wzrost ostateczny wynosił -1,2 SDS, co przeliczeniu odpowiada wysokości ciała równiej 172 cm u chłopców oraz 159 cm u dziewczynek. Autorzy badania podali, iż u 86% populacji leczonej rhGH wzrost ostateczny mieścił się w zakresie wartości prawidłowych, podczas gdy w grupie dzieci nieleczonych odsetek ten wynosił 52% (p<0,001). Dla populacji ogółem średni przyrost wzrostu wynosił 1,3 SDS.

W badaniu oceniano potencjalny związek pomiędzy wielkością dawki stosowanego rhGH w czasie pokwitania a wielkością osiągniętego wzrostu ostatecznego. Nie wykazano, aby leczenie wyższą dawką rhGH wynoszącą 0,066 mg/kg/dobę w okresie pokwitania związane było z uzyskaniem wyższych wartości wzrostu ostatecznego. Średnia wartość wzrostu ostatecznego w obu grupach (przyjmujących dawkę 0,066 mg/kg/dobę lub 0,033 mg/kg/dobę) wynosiła -1,4 SDS.

Dodatkowo badano również związek pomiędzy długością leczenia rhGH przed rozpoczęciem okresu dojrzewania a otrzymanymi efektami. Wykazano, iż długość czasu leczenia rhGH przed rozpoczęciem okresu pokwitania jest pozytywnie skorelowana z otrzymanymi efektami. Wśród dzieci, które leczono przez okres powyżej 2 lat przed wystąpieniem pokwitania średni przyrost wzrostu wynosił 1,7 SDS, podczas gdy w grupie dzieci leczonych krócej (< 2 lat, przed okresem dojrzewania) 0,9 SDS ($p < 0,001$). Podsumowując, lepsze efekty leczenia rhGH obserwuje się wśród dzieci, które rozpoczynają terapię w młodszym wieku, a także dzieci niższych oraz lżejszych.

11. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

11.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji jaką jest preparat Omnitrope®, podawany podskórnie, poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji.

11.2. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Omnitrope® (somatropina) [1]

Podczas leczenia produktem leczniczym Omnitrope® zaobserwowano i zgłoszono następujące działania niepożądane występujące z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Omnitrope® w oparciu o ChPL [1]

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania			
		Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Białaczka*				X
Zaburzenia układu immunologicznego	Wytwarzanie przeciwciał*	X			
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca typu 2			X	
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje	X (dorośli)	X (dzieci)		
	Zespół cieśni nadgarstka		X (dorośli)		
	Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe			X	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Przemijające miejscowe reakcje skórne (dzieci)	X			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Sztynność kończyn	X (dorośli)	X (dzieci)		
	Bóle stawów i mięśni	X	X		

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania			
		Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
		(dorośli)	(dzieci)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	X (dorośli)	X (dzieci)		

* Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki białaczki u dzieci z niedoborem hormonu wzrostu leczonych produktem leczniczym Omnitrope®, ale częstość jej występowania wydaje się podobna do częstości stwierdzanej u dzieci bez niedoboru hormonu wzrostu.

Produkt leczniczy Omnitrope® spowodował wzrost wytwarzania przeciwciał u około 1% pacjentów. Zdolność wiązania tych przeciwciał była niska, a z ich wytworzeniem nie powiązano żadnych zmian klinicznych.

Istnieją doniesienia, że somatropina zmniejsza stężenie kortyzolu w surowicy, prawdopodobnie poprzez wpływ na białka transportowe lub poprzez zwiększenie klirensu wątrobowego. Znaczenie kliniczne tych wyników może być ograniczone. Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Omnitrope® należy jednak zoptymalizować leczenie zastępcze kortykosteroidami.

W tabeli poniżej omówiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania somatropiny.

Tabela 48.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania somatropiny [1]

Wrażliwość na insulinę	Somatropina może wywoływać insulinooporność, a u niektórych pacjentów hiperglikemię. Dlatego też należy obserwować, czy u pacjentów nie wystąpią objawy nietolerancji glukozy. W rzadkich przypadkach pacjenci leczeni somatropiną mogą spełniać kryteria diagnostyczne cukrzycy typu 2, jednak w większości takich przypadków występowały czynniki ryzyka, jak otyłość (również otyli pacjenci z zespołem Pradera-Willego), cukrzyca w wywiadzie rodzinnym, leczenie steroidami lub istniejące uprzednio zaburzenia tolerancji glukozy. U pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, u których zastosowano somatropinę, może być konieczne dostosowanie leczenia hipoglikemizującego.
Czynność tarczycy	Podczas leczenia somatropiną stwierdzono nasiloną konwersję T4 do T3, co może powodować zmniejszenie stężenia T4 i zwiększenie stężenia T3 w surowicy. Obwodowe stężenia hormonów tarczycy utrzymywały się zasadniczo w zakresie wartości referencyjnych dla osób zdrowych. Wpływ somatropiny na stężenia hormonów tarczycy może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów z ośrodkową subkliniczną niedoczynnością tarczycy, u których teoretycznie może rozwinąć się objawowa niedoczynność tarczycy. I odwrotnie, u pacjentów otrzymujących leczenie substytucyjne tyroksyną może wystąpić łagodna nadczynność tarczycy. Dlatego też kontrolowanie czynności tarczycy jest szczególnie zalecane po rozpoczęciu leczenia somatropiną i po modyfikacji dawki. Istnieją doniesienia, że somatropina zmniejsza stężenie kortyzolu w surowicy, prawdopodobnie poprzez wpływ na białka transportowe lub poprzez zwiększenie klirensu wątrobowego. Znaczenie kliniczne tych wyników może być ograniczone. Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Omnitrope® należy jednak zoptymalizować leczenie zastępcze kortykosteroidami. W przypadku wtórnego niedoboru hormonu wzrostu w przebiegu leczenia chorób nowotworowych zalecane jest zwracanie uwagi na objawy nawrotu nowotworu. U pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi przebiegającymi z niedoborem hormonu wzrostu złuszczenie nasad kości udowych występuje częściej niż w populacji ogólnej. Pacjenci, którzy kuleją w trakcie leczenia somatropiną, powinni być zbadani klinicznie.

Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe	<p>W przypadku ciężkiego lub nawracającego bólu głowy, zaburzeń widzenia, nudności i (lub) wymiotów zalecane jest wykonanie badania dna oka w celu wykrycia obrzęku tarczy nerwu wzrokowego. W przypadku potwierdzenia obrzęku tarczy nerwu wzrokowego należy wziąć pod uwagę rozpoznanie łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego i w razie potrzeby przerwać leczenie hormonem wzrostu. Obecnie nie ma wystarczających danych, aby przedstawić konkretne zalecenia dotyczące kontynuacji leczenia hormonem wzrostu u pacjentów z przebyłym nadciśnieniem śródczaszkowym. Doświadczenia kliniczne wskazują jednak, że często możliwe jest ponowne podjęcie leczenia bez nawrotu nadciśnienia śródczaszkowego. W przypadku wznowienia leczenia hormonem wzrostu należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy nadciśnienia śródczaszkowego.</p>
Zespół Pradera-Willego (PWS, ang. Prader-Willi syndrome)	<p>U pacjentów z zespołem Pradera-Willego leczenie powinno być zawsze połączone z ograniczeniem kalorii w diecie.</p> <p>Istnieją doniesienia na temat przypadków zgonów związanych ze stosowaniem hormonu wzrostu u dzieci z zespołem PWS, u których występował jeden lub więcej z następujących czynników ryzyka: ciężka otyłość, zaburzenia czynności układu oddechowego w wywiadzie, bezdech we śnie lub zakażenie układu oddechowego niezidentyfikowanym drobnoustrojem. Zagrożenie u pacjentów z zespołem Pradera-Willego oraz jednym lub więcej z wymienionych czynników ryzyka może być większe.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia somatropiną pacjenci z zespołem PWS powinni zostać przebadani w celu wykrycia niedrożności górnych dróg oddechowych, bezdechu we śnie lub zakażenia układu oddechowego.</p> <p>W przypadku objawów niedrożności górnych dróg oddechowych ich przyczynę należy usunąć przed rozpoczęciem leczenia somatropiną.</p> <p>Bezdech we śnie należy zbadać przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu uznaną metodą, taką jak polisomnografia lub oksymetria nocna i monitorować w przypadku podejrzenia bezdechu we śnie.</p> <p>Jeśli w trakcie leczenia somatropiną u pacjentów wystąpią objawy przedmiotowe obstrukcji dróg oddechowych (w tym pojawienie się lub nasilenie chrapania), należy przerwać leczenie i przeprowadzić nowe badanie laryngologiczne.</p> <p>Wszystkich pacjentów z zespołem PWS należy zbadać, czy nie występuje u nich bezdech we śnie i monitorować w przypadku podejrzenia bezdechu we śnie.</p> <p>Wszystkich pacjentów z zespołem PWS należy monitorować w celu wykrycia objawów zakażenia układu oddechowego, które należy rozpoznawać i intensywnie leczyć najwcześniej jak to możliwe.</p> <p>U wszystkich pacjentów z zespołem PWS należy skutecznie kontrolować masę ciała przed i w trakcie leczenia somatropiną.</p> <p>U pacjentów z zespołem Pradera-Willego często występuje boczne skrzywienie kręgosłupa (skolioza). Boczne skrzywienie kręgosłupa może postępować u każdego dziecka w okresie szybkiego wzrostu. Podczas leczenia należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów bocznej skrzywienia kręgosłupa. Nie wykazano jednak, aby leczenie hormonem wzrostu zwiększało częstość występowania lub stopień ciężkości bocznej skrzywienia kręgosłupa. Doświadczenie dotyczące długotrwałego leczenia osób dorosłych oraz pacjentów z zespołem Pradera-Willego jest ograniczone.</p>

<p>Niska masa urodzeniowa</p>	<p>W przypadku niskich dzieci i młodzieży, którzy urodzili się zbyt mali w stosunku do wieku ciążowego, przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć inne przyczyny medyczne lub leki, które mogłyby być przyczyną zaburzeń wzrostu.</p> <p>U dzieci i młodzieży z niską masą urodzeniową zaleca się oznaczanie we krwi stężenia insuliny i glukozy na czczo przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy (np. z cukrzycą w wywiadzie rodzinnym, otyłością, nasiloną insulinoopornością, rogowaceniem ciemnym) należy wykonać test doustnego obciążenia glukozą. W przypadku wystąpienia objawowej cukrzycy nie należy podawać hormonu wzrostu.</p> <p>U dzieci i młodzieży urodzonych z niską masą urodzeniową zaleca się oznaczanie stężenia -I przed rozpoczęciem leczenia, a następnie dwa razy w roku. Jeżeli wyniki powtarzanych oznaczeń stężenia IGF-I odbiegają o dwa odchylenia standardowe (+2 SD) od wartości referencyjnych dla danego wieku i fazy dojrzewania, można wziąć pod uwagę stosunek IGF-I / IGFBP-3 w celu rozważenia modyfikacji dawki.</p> <p>Doświadczenie w rozpoczynaniu leczenia pacjentów urodzonych z masą ciała za niską w stosunku do wieku ciążowego, bezpośrednio przed okresem pokwitania, jest ograniczone. Dlatego też nie zaleca się rozpoczynania leczenia w okresie bezpośrednio poprzedzającym okres pokwitania.</p> <p>Doświadczenie dotyczące pacjentów z zespołem Silvera-Russella jest ograniczone.</p> <p>Przyrost wzrostu uzyskany dzięki leczeniu hormonem wzrostu niskich dzieci i młodzieży urodzonych z masą ciała za niską w stosunku do wieku ciążowego może zostać częściowo utracony, jeżeli leczenie zostanie przerwane przed ukończeniem procesu wzrastania.</p>
<p>Ostre stany krytyczne</p>	<p>Wpływ somatropiny na proces zdrowienia był oceniany w dwóch badaniach kontrolowanych placebo, z udziałem 522 dorosłych pacjentów w stanie krytycznym, u których wystąpiły powikłania po operacjach na otwartym sercu, operacjach brzusznych, urazach wielonarządowych lub ostrej niewydolności oddechowej. Śmiertelność w grupie pacjentów leczonych somatropiną w dawce 5,3 lub 8 mg na dobę była większa niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo: odpowiednio 42% i 19%. W oparciu o powyższe dane pacjenci tacy nie powinni być leczeni somatropiną. Ponieważ nie są dostępne żadne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leczenia substytucyjnego hormonem wzrostu u pacjentów w ostrym stanie krytycznym, w takiej sytuacji korzyści z kontynuowania leczenia należy odnieść do związanego z nim potencjalnego ryzyka. W przypadku wszystkich pacjentów, u których wystąpią inne lub podobne ostre stany krytyczne, możliwe korzyści z leczenia somatropiną należy odnieść do potencjalnego ryzyka związanego z takim leczeniem.</p>

Dane pochodzące z badania interakcji prowadzonego u osób dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu sugerują, że podawanie somatropiny może zwiększać klirens związków, o których wiadomo, że są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450. Zwiększać się może zwłaszcza klirens związków metabolizowanych przez cytochrom P450 3A4 (np. steroidów płciowych, kortykosteroidów, leków przeciwdrgawkowych i cyklosporyny), co powoduje zmniejszenie stężeń tych związków w surowicy. Nie jest znane kliniczne znaczenie tego faktu.

11.3. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa na odnalezionych na stronach FDA, EMA oraz UPRL alertów dotyczących bezpieczeństwa preparatu Omnitrope®

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [37] dane dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące w szczególności z następujących stron internetowych URPL, stron EMA oraz strony FDA.

W dniu 18 stycznia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie alertów/ powiadomień dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Omnitrope® na stronach internetowych następujących agencji zajmujących się m.in. monitorowaniem bezpieczeństwa leków:

- FDA (*Food and Drug Agency*) – sekcja *Drug Safety [safety alerts]*
- EMA (*European Medicine Agency*)
- URPL (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych*)

wpisując w okienko przeglądarki nazwę produktu. Na stronie FDA odnaleziono jeden komunikat wydany w grudniu 2010 (aktualizacja kwiecień 2011) dotyczący opublikowanych ostatnio wyników rejestru SAGhE wskazujących na istnienie korelacji pomiędzy stosowaniem rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu a zwiększonym ryzykiem zgonu. Dodatkowo na stronie EMA odnaleziono dokument stanowiący podsumowanie i krytyczną ocenę wyników rejestru SAGhE. (rozdział 11.4)

W grudniu 2010 r. [18] oraz w kwietniu 2011 r. [17] FDA zamieściło komunikaty dotyczące prawdopodobnego, zwiększonego ryzyka zgonu w związku z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu. FDA w swojej analizie na podstawie wyników badania o akronimie SAGhE zidentyfikowała szereg słabości badania, które ograniczają interpretację wyników w nich uzyskanych. Ponadto, FDA dokonała przeglądu literatury oraz raportów AERS. Te dodatkowe dane nie dostarczyły dowodów wskazujących na związek pomiędzy zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zgonu.

Zgodnie z zamieszczonym przez FDA komunikatem, pracownicy służby zdrowia, jak również pacjenci powinni nadal odpowiednio przepisywać i przyjmować rekombinowany ludzki hormon wzrostu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.

11.4. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie raportu odnalezionego na stronach EMA, w którym prezentowano wyniki rejestru SAGhE [6]

W marcu 2012 r. EMA opublikowała raport mający na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa terapii hormonem wzrostu. Raport został przygotowany w związku z pojawieniem się wyników badania o akronimie *French SAGhE (Carel 2012)*, w którym raportowano zwiększenie ryzyka: zgonu z powodu chorób układu krążenia, wystąpienia nowotworów kości oraz krwotoku podpajęczynówkowego lub śródmózgowego u dzieci oraz w przypadku, gdy stosowano wysokie dawki hormonu wzrostu.

W raporcie EMA informacje z zakresu bezpieczeństwa dotyczącego ryzyka wystąpienia nowotworów oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych obejmowały: dane dostarczone przez podmioty odpowiedzialne (MAHs), wyniki badań klinicznych, dane z rejestrów i baz danych (ang. *pharmacovigilance*). Uwzględniono również dane literaturowe. Ponadto, EMA wykorzystowała także dane z *Eudravigilance* oraz przeprowadziła badanie dotyczące wykorzystania wyrobów

zawierających somatropiny w Wielkiej Brytanii na podstawie danych z bazy THIN (ang. *The Health Improvement Network database*).

Wyniki z badania o akronimie French SAGhE

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z zakresu śmiertelności w zależności od: średniej dawki hormonu wzrostu, czasu trwania leczenia oraz całkowitej ekspozycji.

Tabela 49.
Analiza śmiertelności w zależności od: średniej dawki hormonu wzrostu, czasu leczenia oraz całkowitej ekspozycji [6,16]

		Obserwowana	Oczekiwana	Standaryzowany wskaźnik umieralności, SMR (95% CI)
Ogółem		93	69,67	1,33 (1,08; 1,64)
Średnia dawka hormonu wzrostu [µg/kg/dobę]	0-20 (n=2 277)	32	29,77	1,07 (0,74; 1,52)
	20-30 (n=3 195)	35	29,07	1,20 (0,84; 1,67)
	30-50 (n=580)	5	3,54	1,41 (0,46; 3,30)
	>50 (n=281)	6	1,76	3,41 (1,25; 7,42)
	P_{trend}	0,04		
Czas trwania terapii [lata]	0-2 (n=1 467)	29	15,87	1,83 (1,22; 2,62)
	2-4 (n=2 650)	36	29,72	1,21 (0,85; 1,68)
	>4 (n=2 285)	26	21,12	1,23 (0,80; 1,80)
	P_{trend}	0,17		
Całkowita ekspozycja [mg/kg]	<16 (n=1 381)	22	17,03	1,29 (0,81; 1,96)
	16,0-27,0 (n=1 524)	17	17,97	0,95 (0,55; 1,51)
	27,0-47,0 (n=1 543)	17	15,52	1,10 (0,64; 1,75)
	≥47,0 (n=1 427)	20	10,86	1,84 (1,13; 2,84)
	P_{trend}	0,32		

Na podstawie wyników badania *French SAGhE* wykazano, że śmiertelność całkowita występowała znacząco częściej u dzieci leczonych hormonem wzrostu w porównaniu do dzieci z populacji generalnej. Ponadto, jak można zaobserwować na podstawie wyników przedstawionych w tabeli powyżej istotnie statystycznie wyższe ryzyko śmiertelności wystąpiło również u dzieci,

które na początku leczenia były niższe lub otrzymywały wyższe dawki hormonu wzrostu (powyżej 0,050 mg/kg/dobę). Zwiększone ryzyko śmiertelności było również związane z krótszym czasem trwania terapii (do 2 lat).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z zakresu śmiertelności w zależności od kategorii ICD.

Tabela 50.
Analiza śmiertelności w zależności od kategorii ICD [6,16]

Kategoria ICD		Obserwowana	Oczekiwana	Standaryzowany wskaźnik umieralności, SMR (95% CI)
Choroby zakaźne i pasożytnicze		3	1,05	2,86 (0,57; 8,35)
Nowotwory złośliwe	Ogółem	7	6,89	1,02 (0,41; 2,09)
	Wargi, jamy ustnej i gardła	1	0,10	9,64 (0,13; 53,62)
	Tkanek limfatycznych i krwiotwórczych	2	1,36	1,47 (0,17; 5,32)
	Skóry	1	0,24	4,14 (0,05; 23,02)
	Kości i chrząstki stawowej	3	0,60	5,00 (1,01; 14,63)
Zaburzenia endokrynologiczne, żywienia i odżywiania oraz odporności		2	0,31	6,50 (0,73; 23,46)
Choroby krwi i narządów krwiotwórczych		1	0,88	1,13 (0,01; 6,30)
Zaburzenia psychiczne		1	1,32	0,75 (0,01; 4,20)
Choroby układu nerwowego oraz narządów zmysłu		3	2,71	1,11 (0,22; 3,24)
Choroby układu krążenia	Ogółem	9	2,93	3,07 (1,40; 5,83)
	Inne zaburzenia układu krążenia	1	0,66	1,53 (0,02; 8,49)
	Inne choroby serca	4	1,19	3,37 (0,91; 8,64)
	Inne choroby serca z uwzględnieniem kardiomiopatii oraz kardiomegalii	2	0,28	7,11 (0,80; 25,67)
	Choroby naczyń mózgowych	4	0,76	5,29 (1,42; 13,55)
	Choroby naczyń mózgowych z uwzględnieniem krwotoku podpajęczynówkowego, śródmózgowego oraz innych krwotoków wewnątrzczaszkowych	4	0,60	6,66 (1,79; 17,05)
Choroby układu oddechowego		2	1,08	1,85 (0,21; 6,66)
Choroby układu pokarmowego		-	0,48	-

Kategoria ICD	Obserwowana	Oczekiwana	Standaryzowany wskaźnik umieralności, SMR (95% CI)
Choroby układu moczowo-płciowego	-	0,02	-
Powikłania ciąży, porodu i połogu	-	0,14	-
Choroby skóry i tkanki podskórnej	-	0,12	-
Choroby układu mięśniowo-szkieletowego i	-	0,09	-
Wady wrodzone	-	0,01	-
Warunki z okresu okołoporodowego	1	1,14	0,88 (0,01; 4,90)
Objawy, oznaki oraz niesprecyzowane warunki	21	6,28	3,35 (2,07; 5,11)
Urazy i zatrucia	43	44,22	0,97 (0,70; 1,31)

Analiza wyników przeprowadzona na podstawie specyficznych przyczyn zgonu (Tabela 50.) wykazała znamienne wzrost śmiertelności w przypadku takich przyczyn jak: nowotwory złośliwe kości i chrząstki stawowej, choroby układu krążenia ogółem, choroby naczyń mózgowych z uwzględnieniem krwotoku podpajęczynówkowego, śródmózgowego oraz innych krwotoków wewnątrzczaszkowych.

Warto mieć jednak na uwadze, że jednym z głównych ograniczeń badania o akronimie *French SAGhE* jest fakt wykorzystania populacji generalnej jako grupy odniesienia w celu kalkulacji SMR. Ponadto, charakterystyka kliniczna leczonych pacjentów może być związana z większym ryzykiem śmiertelności mimo, że będzie to grupa niskiego ryzyka.

Ponadto, wyniki uzyskane w badaniu o akronimie *French SAGhE* podkreślają konieczność przeprowadzenia długoterminowych badań dotyczących śmiertelności oraz śmiertelności po terapii hormonów wzrostu u dzieci.

Wyniki z badania o akronimie EU SAGhE

W raporcie EMA nie odniesiono się do wyników z europejskiej części badania *SAGhE*, ponieważ nie było one dostępne.

Na podstawie wyników uwzględnionych w publikacji *Sävendahl 2012*, spośród 21 raportowanych zgonów przyczyną 12 były wypadki, 4 samobójstwa oraz po jednym pacjencie zmarło z powodu: zapalenia płuc, zaburzeń endokrynologicznych, pierwotnej kardiomiopatii, niedoboru oporności humoralnej oraz defektu krzepnięcia. Co istotne, żaden z pacjentów nie zmarł z powodu nowotworu czy choroby układu krążenia.

Dane z badań klinicznych, rejestrów oraz baz danych gromadzących dane z zakresu bezpieczeństwa

Na podstawie danych z: badań klinicznych; rejestrów oraz baz danych udostępnionych przez podmioty odpowiedzialne w zakresie ryzyka wystąpienia nowotworów oraz ryzyka sercowo-

/mózgowo-naczyniowego nie można wyciągnąć ogólnych wniosków. Badania kliniczne charakteryzowały się krótkim okresem trwania; okres obserwacji dotyczył głównie okresu leczenia lub okresu 3-4 lat po leczeniu, a liczba pacjentów, od których można było uzyskać dane wykazujące istotność statystyczną analizy była ograniczona.

Podsumowując, na podstawie dostępnych danych post-marketingowych nie uważa, aby bezpośrednią przyczyną obserwowanych zdarzeń śmiertelnych: w tym zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz nowotworów (*de novo*) lub ponownego wystąpienia nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych hormonami wzrostu, u których wcześniej raportowano wystąpienie nowotworu miało być leczenie hormonem wzrostu.

Dane dostarczone przez EMA

Analiza przeprowadzona przez *The Pharmacovigilance and Risk Management* uwzględniła wyniki z bazy *Eudravigilance* (dane do 7 grudnia 2010 r.). Ogółem uwzględniono 5 044 opisów przypadków, z których 446 było zidentyfikowanych jako przypadki śmiertelne. Dane dotyczące efektu dawki a wystąpienia przypadków śmiertelnych były ograniczone i zbyt niejednorodne, aby mogły zostać wykorzystane. W związku z powyższym, na ich podstawie nie można wysnuć wniosku wskazującego na relacje pomiędzy zgonami a zastosowaną dawką hormonów wzrostu. Ze względu na niekompletność danych z zakresu dawki hormonów wzrostu nie możliwa była również ich interpretacja.

12. WNIOSKI

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej wskazuje, iż leczenie rhGH zarejestrowanym pod nazwą Genotropin® w dawce 0,033 mg/kg/dobę, stanowiącym produkt referencyjny dla interwencji ocenianej tj. preparatu Omnitrope® w porównaniu z grupą nieleczoną w okresie dwóch lat związane jest z istotną poprawą w zakresie tempa wzrastania, co przekłada się na osiągnięty przez dzieci przyrost wzrostu i masy ciała. W ocenie wpływu rhGH na zmianę wieku kostnego wśród dzieci z SGA nie odnotowano znamiennych różnic w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyniki badań oceniających efektywność kliniczną leczenia preparatem Omnitrope® w populacji dzieci niskorosłych, które urodziły się zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży wskazują, iż leczenie rhGH przez okres 1 roku prowadzi do znacznego zwiększenia tempa wzrastania. Efekty te są bardziej widoczne w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych rhGH. W niedługim czasie badania te dostarczą nam informacji dotyczącej długoterminowych efektów leczenia rhGH.

Podawanie rhGH zarejestrowanego pod nazwą Genotropin® w dawce 0,033 mg/kg/dobę przez okres 6 lat jest skuteczne i bezpieczne. Średnia zmiana wzrostu wyrażona jako SDS po 6 latach terapii wynosiła +2,0 SDS. Dodatkowo wykazano, iż wraz z normowaniem się wzrostu obserwuje się również znaczący przyrost masy ciała. Po 6 latach terapii nadal widoczne jest nieznaczne opóźnienie wieku kostnego wynoszące około kilku miesięcy.

Porównując skuteczność leczenia różnymi schematami/dawkami wykazano, iż w ciągle leczenie rhGH w dawce niższej wynoszącej 0,033 mg/kg/dobę przez okres 6 lat charakteryzuje się porównywalną skutecznością co leczenie przerywane polegające na podawaniu rhGH w dawce 0,1 mg/kg/dobę przez okres 2 lat a następnie wycofanie leczenia i prowadzenie samej obserwacji w okresie kolejnych 4 lat.

Porównując efekty leczenia dwoma zarejestrowanymi dawkami rhGH tj. dawką 0,033 mg/kg/dobę i dawką wyższą wynoszącą 0,066 mg/kg/dobę w krótkim okresie leczenia (około 2 lat), wykazano, iż zastosowanie dawki wyższej związane było z uzyskaniem lepszych efektów leczenia. Jednakże w długim okresie leczenia wynoszącym ~ 6-7 lat nie stwierdzono aby leczenie rhGH w dawce wyższej wynoszącej 0,067 mg/kg/dobę wiązało się z uzyskaniem wyższego wzrostu w porównaniu do dawki 0,033 mg/kg/dobę. Podobnie, podanie wyższej dawki rhGH nie zwiększało prawdopodobieństwa uzyskania wzrostu ostatecznego mieszczącego się w granicach wartości wzrostu prognozowanego. Co istotne ostatnie wyniki wskazują, iż leczenie wyższą dawką rhGH (~0,67 mg/kg/d) związane jest ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia guzów zwłaszcza kości oraz zgonów związanych z chorobami serca.

Analizując profil bezpieczeństwa stosowania rhGH (Genotropin®) w ramach badań klinicznych uznano, iż zastosowane leczenie jest bezpieczne. W dwóch pracach autorzy podali, iż nie raportowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które miałyby związek z zastosowaną terapią. W opinii autorów raportu zaprezentowane dane są zbyt mało szczegółowe. W pracy PATRO podano, iż do najczęściej raportowanych działań niepożądanych towarzyszących podaniu rhGH zaliczono: ból głowy, niedoczynność tarczycy, ból stawów i kończyn, oraz obniżoną tolerancję glukozy. Należy

podkreślić, iż podczas leczenia rhGH odnotowano przypadki nietolerancji glukozy. Przedłużające się podwyższenie poziom cukru na czczo (nietolerancja glukozy), może sprzyjać rozwojowi cukrzycy. Jednakże rzadko notowano przypadki cukrzycy typu 2 wymagające stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych.

W badaniach wykazano, iż podanie rhGH powoduje istotny wzrost stężenia zarówno białek wiążących IGF-3 jak i samego insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1). IGF-1 jest uznawany jako czynnik potencjalnie onkogenny. Wyniki rejestru SAGhE oceniającego bezpieczeństwo leczenia rhGH w populacji dzieci niskorosłych (różna etiologia) w długim horyzoncie czasowym wykazały, iż podanie wyższych dawek rhGH związane jest ze wzrostem śmiertelności z powodu guzów kości oraz z powodu choroby serca. Dlatego tak ważne jest monitorowanie stężenia IGF-1 oraz białek IGFBP-3 podczas terapii rhGH.

13. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego dokumentu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Wnioskowana populacja

Populacja dzieci włączonych do randomizowanych badań klinicznych zawiera populację określoną w ramach proponowanego Programu Lekowego. We wszystkich pracach włączono dzieci ≥ 2 roku życia (), u których niskorosłość zdefiniowano jako wzrost poniżej -2 SDS. Tempo wzrastania, które zostało określone na poziomie poniżej 1 SDS () stanowiło kryterium włączenia w dwóch z trzech włączonych prac (*Butenandt 1997* oraz *Boguszewski 1999*), podczas gdy w publikacji *Chaussain 1994* nie zdefiniowano tej cechy.

Porównując cechy populacji włączonej do badań RCT z cechami populacji wnioskowanej w ramach programu lekowego zwrócono uwagę na różnice w zakresie minimalnego wieku dzieci oraz stopnia upośledzenia tempa wzrastania pomiędzy badaniami RCT a kryteriami zawartymi w programie lekowym. Jednakże analizując cechy wyjściowe populacji we włączonych badaniach należy zauważyć, iż średni wiek w momencie włączenia do badania wynosił około 4 lat (), podczas gdy wartości określające stopień upośledzenia tempa wzrastania były ujemne (około -1 SDS). Dlatego też uznano, iż populacja określona w badaniach RCT jest zbliżona pod względem cech demograficzno-klinicznych do tej opisanej w programie lekowym. (Tabela 51)

Tabela 51.
Porównanie najistotniejszych cech populacji kwalifikującej się do PL i populacji włączonej do odnalezionych badań RCT

Cecha populacji	Kryteria określone w programie lekowym	Kryteria włączenia w badaniach RCT (tabela 24, AKL)	Charakterystyka wyjściowa pacjentów leczonych w badaniach RCT (Tabela 25, AKL)
Wiek, chronologiczny, średnia [lata]		$\geq 2^{1,2}$ $\geq 3^3$	4,4 - 5,2 (SD: 1,2-1,6) ¹ 4,9 - 5,1 (SD: 1,4-1,6) ² 4,3 - 5,3 (SD: 1,4) ³
Urodzeniowa długość i/lub masa ciała (SDS)		$< -2\text{SDS}^{1,2}$ $\leq -2\text{SDS}^3$	-
Niskorosłość (SDS)		$< -2\text{SDS}^1$ $\leq -2\text{SDS}^{2,3}$	-
Tempo wzrastania (SDS)		$< 1 \text{ SDS}^{1,2}$	-0,7 - -1,4 (SD: 1,6-1,8) ² Brak danych ^{1,3}

1) *Boguszewski 1998*; 2) *Butenandt 1997*; 3) *Chaussain 1994*; * na podstawie opinii przedstawionej przez firmę zlecającą.

Wnioskowana interwencja

Brak jest badań RCT oceniających efekty terapii hormonem wzrostu zarejestrowanym jako Omnitrope® w wnioskowanej populacji. Odnaleziono tylko jedno badanie obserwacyjne (**PATRO**) dostępne w postaci pełnotekstowej prezentujące dane dotyczące efektywności praktycznej uzyskanej w ramach podania produktu Omnitrope® w populacji dzieci niskorosłych, urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży. Dane te zostały przedstawione w oddzielnym rozdziale. Odnaleziono również streszczenie prezentujące wyniki trwającego badania IV fazy, którego celem jest ocena bezpieczeństwa terapii Omnitrope® w dawce 0,036 mg/kg/dobę. Wstępne wyniki badania zostały opisane w rozdziale 9.5.

Preparat Omnitrope® jest pierwszym lekiem biopodobnym zarejestrowanym w Europie w 2006 r. Produktem referencyjnym dla preparatu Omnitrope® jest Genotropin®. Procedura rejestracyjna została oparta na wynikach jednej randomizowanej próby klinicznej, w której wykazano, iż produkt wnioskowany tj. Omnitrope® nie różni się w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa od produktu Genotropin®. Opierając się na wynikach badania rejestracyjnego uznano, iż w obliczu braku badań RCT dla interwencji wnioskowanej przedstawione zostaną dowody naukowe dla produktu referencyjnego tj. preparatu Genotropin®.

Wyniki

Zidentyfikowane randomizowane próby kliniczne porównującej efekty stosowania hormonu wzrostu zarejestrowanego pod nazwą Genotropin® charakteryzują się krótkim okresem leczenia/obserwacji (faza randomizowana trwała 2 lata). Tak krótki okres leczenia/obserwacji nie pozwala na uzyskanie danych dotyczących jednego z najistotniejszych punktów końcowych tj. określenia wzrostu ostatecznego wśród dzieci poddawanych terapii rhGH. Odnaleziono kilka prac prezentujących zbiorcze wyniki dotyczące efektywności klinicznej Genotropin® w 2, 4 oraz 6 letnim okresie leczenia/obserwacji, jednakże ze względu na charakter tych opracowań, ich jakość jest ograniczona. Tylko w jednej pracy odnaleziono dane dotyczące efektów leczenia uzyskanych dzięki terapii produktem Genotropin® na wzrost ostateczny wśród niskorosłych pacjentów z SGA/IUGR.

Nie znaleziono dowodów naukowych oceniających wpływ leczenia rhGH (Genotropin®) na jakość życia dzieci. [20] Dodatkowo dane dotyczące bezpieczeństwa terapii są w opinii autorów analizy raportowane w sposób mało staranny.

Jakość dowodów naukowych

Jakość wyników została określona na poziomie średnim (patrz ocena wg GRADE). W opinii autorów raportu mała wielkość próby jest jednym z głównych determinantów, który wpływa na jej obniżenie. Dodatkowo konieczność czytywania danych z zakresu efektywności rhGH w pracy *Butenandt 1997* również wpływa na obniżenie jakości wyników.

13.1. Ograniczenia wyników

We włączonych do analizy badaniach brakowało szczegółowych danych dotyczących liczebności populacji, dla której przeprowadzono szacowania wyników dla ocenianego punktu końcowego.

W badaniach *Butenandt 1997* oraz *PATRO* sposób prezentacji wyników ograniczał się jedynie do ich graficznej prezentacji, dlatego też tam gdzie było to możliwe autorzy raportu odczytywali wartości podane na wykresie/grafie etc. Taki sposób postępowania z jednej strony zapobiega pominięciu ważnych danych dotyczących efektywności ocenianej interwencji, jednakże wiąże się również z ryzykiem uzyskania wyników nieprecyzyjnych lub też w skrajnych przypadkach wyników błędnych.

W publikacji *Butenandt 1997* wyniki dotyczące wzrostu końcowego zaprezentowano graficznie, podając wartość środkową (medianę) wraz z miarą rozrzutu. Taki sposób prezentacji danych uniemożliwia dalszą analizę statystyczną i porównanie efektów leczenia.

W badaniu *Boguszewski 1998* w ocenie dwóch punktów końcowych (tj. średni końcowy wzrost po roku terapii, końcowy poziom białek wiążących IGF-1) odnotowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy tymi prezentowanymi przez autorów badania a tymi wynikającymi z przeprowadzonej przez autorów analizy. Przeprowadzona przez autorów raportu analiza statystyczna wskazywała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami dla obu analizowanych punktów końcowych, podczas gdy autorzy podali, iż w obu przypadkach różnice były istotne statystycznie. Uznano, iż autorzy badania w ocenie statystycznej dysponowali dokładniejszymi danymi, dlatego też zdecydowano się na wnioskowanie zgodne z tym opisanym w badaniu.

14. DYSKUSJA

14.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dnia 03.01.2014r.) dla produktu Omnitrope® (rhGH) nie zastosowano ograniczeń dotyczących:

- interwencji alternatywnej,
- poszukiwanych punktów końcowych,

z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono zatem pod kątem analizowanej interwencji, uwzględniając terminologię charakterystyczną dla samej interwencji, tj. hormon wzrostu jak również wszystkie dostępne nazwy handlowe preparatów zawierających hormon wzrostu. Pominięcie w strategii słów kluczowych dla punktów końcowych oraz rodzaju badania pozwoliło zachować wysoką czułość wyszukiwania. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (zgodnie z wytycznymi AOTM [30]). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Ponadto, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych). Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrial.gov. Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Producentami omawianego preparatu.

Ponieważ w procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych, które oceniałyby efektywność kliniczną preparatu Omnitrope® w analizowanej populacji zdecydowano się na przedstawienie w analizie głównej badań dla produktu referencyjnego tj. preparatu Genotropin®.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano 3 pierwotne, prospektywne, randomizowane (*podtyp II A*) badania kliniczne (*Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chuassain 1994*), w których porównywano bezpośrednio efektywność kliniczną rhGH zarejestrowanego pod nazwą Genotropin® w dawce wynoszącej 0,033 mg/kg/dobę z brakiem leczenia przez okres 2 lat. Wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne zostały opublikowane w formie publikacji pełnotekstowych.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono cztery prace częściowo spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, głównie ze względu na fakt, iż dotyczą one oceny szeroko pojmowanego rhGH (różne preparaty, różne dawki), podczas gdy niniejsza analiza skupia się wyłącznie na ocenie efektów leczenia dwoma preparatami tj. Omnitrope® oraz Genotropin® w dawce zarejestrowanej na terenie EU wynoszącej 0,033 mg/kg/dobę.

Pomimo, to zdecydowano się przedstawić wyniki pięciu czterech prac poświęconych ocenie efektów leczenia hormonem wzrostu (różne preparaty, różne dawki) w populacji/subpopulacji pacjentów z niskorosłością, urodzonych jako zbyt małe w stosunku do czasu trwania ciąży. Omówienie oraz wnioski płynące ze zidentyfikowanych badań wtórnych przedstawiono w rozdziale 14.5 niniejszego raportu.

Na stronie www.clinicaltrials.gov zidentyfikowano jedno trwające badanie post-marketingowe, IV fazy oceniające efektywność praktyczną produktu Omnitrope® w omawianym wskazaniu. Planowany termin zakończenia badania został określony na rok 2021.

14.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza klinicznej polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów, lub też w przypadku braku takich opcji terapeutycznych porównanie się z grupą kontrolną, nieprzyjmującą leczenia (naturalnym przebiegiem choroby). Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Zgodnie z zaleceniami [8, 9, 10] w leczeniu niskorosłości wśród dzieci urodzonych, jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania leczenia stosuje się hormon wzrostu. Obecnie w Polsce leczenie hormonem wzrostu w wnioskowanej populacji nie jest finansowane.

Podsumowując, uznano, iż najlepszym komparatorem dla ocenianej interwencji jest brak leczenia.

14.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych zawiera populację docelową, definiowaną kryteriami kwalifikacji do Programu lekowego. [2]

Ogółem we wszystkich uwzględnionych w ramach niniejszej analizy badaniach klinicznych wzięło udział 154 dzieci, z czego 95 przyjmowało rhGH, podczas gdy 54 stanowiło grupę kontrolną.

Kryteria włączenia, jak i wykluczenia pacjentów z badań klinicznych wykazywały między sobą nieznaczne różnice.

Do udziału we włączonych próbach klinicznych włączono dzieci w wieku ≥ 2 lat, z niskorosłością, które urodziły się zbyt małe w stosunku do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR)

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach klinicznych można wnioskować, iż populacje wyjściowe analizowane w powyższych eksperymentach nie różniły się znacząco pod względem większości cech demograficznych i klinicznych.

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w badaniach włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania rhGH (Omnitrope®) w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić umiarkowanie wysoko.

Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą zastosowanym schematem leczenia. We wszystkich włączonych do analizy badaniach dzieci zostały zakwalifikowane do grupy leczonej rhGH (produkt Genotropin®) w dawce $\sim 0,033$ mg/kg/dobę oraz grupy kontrolnej niestosujące leczenia z w ramach fazy randomizowanej badań. W większości prac zakładano, iż po zakończeniu fazy randomizowanej pacjenci uprzednio nieleczeni zostaną przydzieleni do właściwej terapii rhGH.

Zgodnie z CHPL w Europie produkt Omnitrope® stosowany w wnioskowanym wskazaniu podaje się w dawce 0,035 mg/kg/dobę co odpowiada dawce 0,1 IU/kg/dobę. Na terenie Stanów Zjednoczonych stosuje się dawkę dwa razy wyższą tj. dawkę 0,067 mg/kg/dobę co odpowiada dawce 0,1 IU/kg/dobę. W badaniach klinicznych w ocenie skuteczności pojawiała się również dawka niezarejestrowana wynosząca 0,1 mg/kg/dobę. Z uwagi na brak badań RCT oceniających efektywność kliniczną po podaniu dawki rhGH wynoszącej 0,035 mg/kg/dobę w ramach niniejszej analizy włączono prace oceniające efekty leczenia po podaniu dawki 0,033 mg/kg/dobę.

Reprezentatywność interwencji można uznać za wysoką, ze względu na ocenianie efektywności klinicznej zalecanej przez EU dawki rhGH.

Okres obserwacji/ leczenia we wszystkich uwzględnionych próbach klinicznych wynosił 2 lata. Czas leczenia w analizowanych eksperymentach klinicznych uznano za niewystarczający do przeprowadzenia wiarygodnej i prawidłowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa rhGH w postaci produktu leczniczego Genotropin® oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną. Wynika to z faktu, iż leczenie rhGH powinno się kontynuować do momentu osiągnięcia wzrostu ostatecznego, lub przerwać leczenie w przypadku gdy tempo wzrostu wynosi < 2 cm/rok i, jeśli wymaga to potwierdzenia, wiek kostny wynosi > 14 lat (dziewczęta) lub > 16 lat (chłopcy), co odpowiada skostnieniu przynasad kości. [1]

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. We wszystkich włączonych badaniach klinicznych ocenianymi punktami końcowymi były m.in. efekty zdrowotne istotne klinicznie.

Do oceny w analizie efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe, pozwalające na obiektywną ocenę skuteczności leczenia, tj.

- istotne klinicznie punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej tj. wzrost, wzrost końcowy, ostateczny, tempo wzrastania, jakość życia.
- dodatkowo oceniane punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej – masa ciała, dojrzewanie kośćca;
- bezpieczeństwo leczenia rhGH.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej rhGH (Omnitrope®) w przedmiotowych wskazaniach jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego (APD). Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją kwalifikującą się do leczenia w ramach proponowanego programu lekowego.

Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania rhGH był zgodny z założeniami analizy, a oceny efektywności klinicznej rhGH dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator.

Podobnie wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Chociaż należy mieć na uwadze istnienie ograniczeń w zakresie dostępności danych dotyczących wpływu efektów leczenia rhGH na wzrost ostateczny. [20]

Aktualnie toczą się badania (opisane w rozdziale 9 niniejszej analizy), w ramach których planowane jest udokumentowanie rzeczywistego wpływu leczenia rhGH (Omnitrope®) na wzrost ostateczny w populacji dzieci z SGA.

14.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne (*Boguszewski 1998, Butenandt 1997* oraz *Chaussain 1994*) oznaczone były numerem IIA co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. Szczegółowy opis zastosowanej metody randomizacji zamieszczono w jednej pracy *Butenandt 1997*, w którym zastosowano randomizację komputerową.

Żadne z włączonych pierwotnych badań klinicznych nie zostało przeprowadzone z podwójnym maskowaniem próby (ang. *double-blind*). Oznacza to, że nie utrzymano w tajemnicy zarówno przed pacjentem, jak i badaczem rodzaju zastosowanej interwencji, co zapewniłoby jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego

wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. Jednakże biorąc pod uwagę formę i częstotliwości podawania interwencji wydaje się iż zastosowanie zaślepienia byłoby nieetyczne.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Włączone badania, które charakteryzowały się niską wiarygodnością otrzymując odpowiednio po 1 (*Boguszewski 1998, Chaussain 1994*) oraz 2 (*Butenandt 1997*) punkty w skali Jadad. Należy jednak podkreślić, że obniżona wiarygodność badań w tym przypadku spowodowana brakiem zaślepienia w niewielkim stopniu może doprowadzić do wystąpienia błędu systematycznego wypaczającego otrzymane wyniki. Spowodowane jest to faktem, iż oceniane w badaniu punkty końcowe (wzrost) są całkowicie obiektywne, dlatego też sama świadomość dotycząca przynależności do grupy nie wpłynie na mierzalne efekty leczenia.

W żadnym z uwzględnionych badań klinicznych nie podano jednoznacznie jaki rodzaj hipotezy badawczej (ang. *superiority* czy ang. *non-inferiority*) był analizowany. Jednakże biorąc pod uwagę charakter porównania, przyjmuje się że badania zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi leczenia rhGH (preparat Genotropin®) w dawce 0,033 mg/kg/dobę w porównaniu z brakiem leczenia.

We włączonych pracach autorzy prób klinicznych nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PPA etc). W opinii autorów raportu większość punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o dane dla populacji, dla której dostępne były wyniki dla analizowanego punktu końcowego, a nie dla populacji rzeczywiście przydzielonych na drodze losowej do badania. Warto wspomnieć, iż takie podejście jest mniej wiarygodne niż analiza zgodna z intencją leczenia, gdyż nie można przyjąć, iż obie analizowane grupy wyjściowo są porównywalne, szczególnie pod względem nieznanych czynników wpływających na efekty.

14.5. Dyskusja z przeglądami

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie cztery przeglądy systematyczne (*Crabbe 2008, Loftus 2010, Maiorana 2009 oraz Takeda 2010*) dotyczące oceny efektywności klinicznej hormonu wzrostu w leczeniu dzieci urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR), które nie nadrobiły zaległości wzrostu w pierwszych latach życia.

Odnalezione prace częściowo spełniają kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, głównie ze względu na fakt, iż dotyczą one oceny szeroko pojmowanego rhGH (różne preparaty, różne dawki), podczas gdy niniejsza analiza skupia się wyłącznie na ocenie efektów leczenia dwoma preparatami tj. Omnitrope® oraz Genotropin® w dawce zarejestrowanej na terenie EU wynoszącej 0,033 mg/kg/dobę.

Niemniej jednak zdecydowano się przedstawić wyniki niniejszych prac.

Podsumowując, trudno odnieść wyniki otrzymane w ramach niniejszej analizy do wyników innych odnalezionych opracowań wtórnych, głównie ze względu na odmienność w zakresie kryteriów włączenia/ wykluczenia badań pomiędzy tymi opisanymi w tym dokumencie a tymi włączonymi w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych. Wydaje się jednak, że leczenie rhGH w porównaniu z brakiem terapii korzystnie wpływa zarówno na przyrost wzrostu oraz zwiększenie tempa wzrastania, a obserwowany efekt utrzymuje się przez cały okres trwania terapii. Pozytywna zależność efektu od dawki widoczna jest tylko w pierwszych dwóch latach leczenia. Wyniki badań oceniających efekty terapii w dłuższym horyzoncie czasowym (> 5 lat) nie potwierdzają, aby stosowanie wyższej dawki rhGH (0,067mg/kg/dobę) pozwoliło na uzyskanie znamiennej lepszych efektów leczenia, niż tych obserwowanych podczas podania rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę.

Szczegółowa charakterystyka prac znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 52.

Tabularyczne zestawienie wyników przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną hormonu wzrostu w leczeniu niskorosłości wśród pacjentów z SGA/IUGR

Nazwa	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone prace
Crabbe 2008 [19] IA	<p>Cel: porównawcza ocena efektywności klinicznej hormonu wzrostu podawanego w dwóch dawkach (0,033 mg/kg/dobę vs 0,067 mg/kg/dobę) w terapii niskorosłości wśród dzieci urodzonych jako SGA</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p>Źródła informacji: Medline, Embase, Cochrane, „szara” literatura, strona NovoNordisk, agencje HTA, EMA, FDA (III 2004).</p>	<p>Populacja: dzieci z SGA/IUGR (brak definicji);</p> <p>Interwencja: hormon wzrostu (różne preparaty) w dawce 0,067 mg/kg/dobę;</p> <p>Komparatory: hormon wzrostu w dawce 0,033 mg/kg/dobę;</p> <p>Punkty końcowe: wzrost (SDS);</p> <p>Okres leczenia: 2 lata;</p> <p>Metodyka: badania RCT, nRCT.</p>	<p>Włączone badania: 8 RCT</p> <p>łącznie kryteria włączenia spełniło 8 badań RCT (<i>van Pareren 2003, de Zegher 1996</i>, <i>Bundak 2001</i>, oraz <i>badanie 4001 i 6283</i>).</p> <p>Wyniki:</p> <p>Leczenie wyższą dawką rhGH w okresie 2 lat związane jest z uzyskaniem znacznie lepszych efektów zdrowotnych wyrażonych jako przyrost wzrostu w porównaniu z dawką niższą rhGH. Różnica średnich zmian wzrostu pomiędzy grupą leczoną dawką wyższą a niższą wynosi 0,48 SDS i jest istotna statystycznie.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Przeprowadzona analiza wskazuje, iż leczenie dawką wyższą wynoszącą 0,067 mg/kg/dobę daje lepsze efekty (większy przyrost wzrostu) w okresie 2 lat leczenia niż terapii dawką niższą.</p>
Loftus 2010 [20] IB	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej hormonu wzrostu (Genotropin®) w leczeniu niskorosłości u dzieci. (w ramach analizy rozważano również populację SGA)</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny;</p> <p>Źródła informacji:</p>	<p>Populacja: dzieci z SGA/IUGR; (brak definicji);</p> <p>Interwencja: Genotropin® w dawce 0,033 mg/kg/dobę lub 0,066 mg/kg/dobę;</p> <p>Komparatory: nie zastosowano ograniczeń;</p> <p>Punkty końcowe: wzrost, wzrost ostateczny, tempo wzrastania, markery biochemiczne, HRQL; bezpieczeństwo</p>	<p>Włączone badania: 12 RCT</p> <p>1 badanie (<i>Romer 2007</i>) porównujące preparaty Omnitrope® z Genotropin®;</p> <p>3 badania porównujące Genotropin® w dawce 0,033 mg/kg/dobę vs brak leczenia (<i>Boguszewski 1998, Butenandt 1997</i> oraz <i>Chaussain 1994</i>);</p> <p>4 badania porównujące dwie dawki preparatu Genotropin® (0,033 vs 0,066 mg/kg/dobę) (<i>Bozzola 2004, Bundak 2001, de Zegher 1996a, Tanaka</i></p>

Nazwa	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone prace
	<p>Medline, Embase, Cochrane, Biosis, PsycINFO, DARE (1 2009).</p>	<p>(zdarzenia /działania niepożądane); Metodyka: badania RCT, badania obserwacyjne (rejestr KIGS).</p>	<p>4 badania porównujące Genotropin® w dawce 0,066mg/kg/dobę vs brak leczenia (Carrasco 2006; de Schepper 2008; Lagrou 2008; Tanaka 2000) oraz 11 badań obserwacyjnych (nRCT). Wyniki: Leczenie preparatem Genotropin® prowadzi do zwiększenia się wzrostu u leczonych. Podczas terapii rhGH obserwuje stały przyrost wzrostu przez cały okres leczenia. Lek jest dobrze tolerowany. Częstość występowania AE jest niska. Wnioski: Brak jest badań RCT oceniających wpływ leczenia rhGH na wzrost ostateczny jak również na jakość życia pacjentów. Obecnie wyniki badań obserwacyjnych pozostają wiążące.</p>
<p>Maiorana 2009 [21] IA</p>	<p>Cel: wpływ leczenia hormonem wzrostu na wzrost ostateczny w terapii niskorosłości wśród dzieci z SGA/IUGR; Synteza wyników: przegląd systematyczny z metanalizą; Źródła informacji: Medline, Cochrane, referencje artykułów włączonych (XI 2008)</p>	<p>Populacja: dzieci z SGA/IUGR; • niskorosłość: wysokość ciała < -2 SDS; • wysokość i/lub masa ciała w momencie urodzenia: < -2 SDS; • brak wcześniejszej terapii rhGH; Interwencja: hormon wzrostu (różne preparaty) w dawce 0,033 mg/kg/dobę lub 0,067 mg/kg/dobę; Komparatory: brak leczenia; Punkty końcowe: wzrost ostateczny (uznano, iż wzrost ostateczny zostanie</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT Ostatecznie włączono cztery badania RCT: (Carel 2003, Dahlgren 2005**, Van Dijk 2007*** oraz van Pareden 2003)(N=391 dzieci). Wyniki: Na podstawie metaanalizy czterech badań RCT obliczono, iż średni wzrost ostateczny w grupie leczonych wynosił -1,5 SDS, podczas gdy w grupie kontrolnej -2,4 SDS. Obserwowana różnica była istotna statystycznie na korzyść dzieci leczonych rhGH (0,9 SDS; 5,7 cm). Różnica średnich końcowych wynosi MD = 0,85 (0,52; 1,17), I² = 74%. Stwierdzono heterogeniczność wyników, której przyczyny można upatrywać</p>

Nazwa	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone prace
		<p>osiągnięty kiedy tempo wzrostu spadnie do < 2cm rok i/lub dzieci leczone osiągną wiek kostny odpowiednio 15 (dziewczynki) oraz 16 (chłopcy) lat;</p> <p>Okres leczenia: ~ 7 lat;</p> <p>Metodyka: badania RCT oraz nRCT.</p>	<p>się we włączeniu do metaanalizy prac oceniających efekty leczenia przy zastosowaniu różnych dawek rhGH. Średni przyrost wzrostu w grupie dzieci przyjmujących rhGH w dłuższym horyzoncie czasowym wynosił 1,5 SDS₁(9,5 cm) podczas gdy w grupie dzieci nieleczonych 0,25 SDS (1,6 cm). Obserwowana różnica była istotna statystycznie na korzyść dzieci poddanych terapii rhGH (p<0,0001). Średni wzrost ostateczny skorygowany względem wzrostu rodziców w grupie leczonej rhGH wynosił - 0,46 SDS, a w grupie kontrolnej -1,26 SDS (p<0,0001).</p> <p>Porównujące efekty leczenia dwoma dawkami rhGH (0,033 vs 0,067 mg/kg/dobę) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w efektach leczenia.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Leczenie rhGH pozwala zredukować deficyt wzrostu u niskorosłych dzieci z SGA. Jednakże, odpowiedź na terapię jest bardzo zróżnicowana. Konieczne jest przeprowadzenie badań wysokiej jakości, przeprowadzonych w długim horyzoncie czasowym, których wyniki przyniosą jednoznaczną odpowiedź na pytanie jaki jest rzeczywisty wpływ długotrwałego leczenia rhGH na wzrost ostateczny.</p> <p>Nie stwierdzono aby leczenie rhGH w dawce wyższej wynoszącej 0,067 mg/kg/dobę wiązało się z uzyskaniem wyższego wzrostu w porównaniu do dawki 0,033 mg/kg/dobę.</p>
<p>Takeda 2010 [22] IB</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej hormonu wzrostu (Genotropin®) w terapii niskorosłości wśród dzieci z</p>	<p>Populacja: dzieci z SGA/IUGR; definicja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niskorosłość: wysokości ciała < - 2,5 SDS; • wysokość i/lub masa ciała w 	<p>Włączone badania: 6 RCT</p> <p>Kryteria włączenia do przeglądu spełniało łącznie 6 badań (de Zegher 1996, de Zegher 2002, De Schepper 2007, Lagrou 2008, Philips 2009)</p>

Nazwa	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone prace
	<p>SGA/IUGR</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny</p> <p>Źródła informacji: (data zakończenia wyszukiwania) Medline, Embase, Cochrane, Biosis, Web Of Science; NRR, ISI Proceedings, DARE (VI 2009)</p>	<p>momencie urodzenia: <-2 SDS;</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci, którym nie udało się nadrobić zaległości wzrostu; <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 3 lata. <p>Interwencja: Hormon wzrostu (różne preparaty) (dawki nie określono);</p> <p>Komparatory: brak leczenia;</p> <p>Punkty końcowe: wzrost, wzrost ostateczny, tempo wzrastania, jakość życia, markery biochemiczne, HRQoL, markery biochemiczne, skład ciała, bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)</p> <p>Metodyka: badania RCT.</p>	<p>Tylko w jednej pracy oceniano dawkę zarejestrowaną na terenie EU (<i>Philip 2009</i>, preparat Norditropine®). Pozostałe badania oceniały dawkę dwu- lub nawet trzykrotnie wyższą.</p> <p>Wyniki:</p> <p>W jednej pracy oceniano wpływ leczenia rhGH na wzrost ostateczny. Wykazano, iż leczenie rhGH prowadzi do zwiększenia się wzrostu średnio o 4 w porównaniu do grupy kontrolnej. ($p < 0,005$). W badaniu oceniającym dawkę 0,033 mg/kg/dobę wykazano, iż leczenie rhGH prowadzi do zwiększenia wzrostu 3,3 cm w porównaniu do grupy nieleczonej w okresie 1 roku terapii. Bazując na wynikach dwóch badań, wykazano, iż w okresie 2 lat trwania badania tempo wzrastania był istotnie wyższe w grupie poddanej terapii rhGH w porównaniu z grupą nieleczoną. Poziom IGF-1 oraz IGFBP-3 był istotnie wyższy wśród pacjentów leczonych rhGH w porównaniu do grupy nieleczonej. Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii rhGH są ograniczone, w jednej pracy raportowano dwa przypadki AE których związek z zastosowanym leczeniem został określony jako prawdopodobny. W drugiej publikacji podano informację, iż nie raportowano godnych uwagi AE. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w trzeciej próbie klinicznej dotyczą jedynie SAE, które wystąpiły u 4 leczonych. W kolejnej pracy 4 z 16 SAE zostało uznanych jako związane z leczeniem. Wszystkie SAE ustąpiły po wycofaniu leczenia rhGH.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Tylko jedno z 6 włączonych badań oceniało leczenie rhGH w dawce zarejestrowanej w EU, w pozostałych pracach zastosowano dawkę dwu/trzykrotnie przewyższającą dawkę</p>

Nazwa	Metodyka	Kryteria selekcji	Włączone prace
			zarejestrowaną. Leczenie rhGH w porównaniu z grupą kontrolną prowadzi do poprawy w zakresie wzrostu (wyniki 4 badań), jednakże tylko wyniki dwóch badań wskazują, iż różnica ta jest istotna statystycznie.

* wyniki czterech badań typu RCT opisane zostały w pracy Zegher 1996; ** w opinii autorów analizy badania te zostały błędnie opisane jako randomizowane próby kliniczne

15. ANEKS

15.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 53.
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Human Growth Hormone"[Mesh]	55
2.	Human growth hormone	68
3.	Growth Hormone, Human	0
4.	Somatotropin Human	0
5.	Somatropin Human	0
6.	hGH	5
7.	Somatropin	12
8.	Serostim	0
9.	Serono Brand of Human Growth Hormone	0
10.	Zomacton	0
11.	Ferring Brand of Human Growth Hormone	0
12.	Cryo-Tropin	0
13.	Cryo Tropin	0
14.	CryoTropin	0
15.	Cryopharma Brand of Human Growth Hormone	0
16.	Recombinant Human Growth Hormone	29
17.	r-hGH-M	0
18.	Humatrope	0
19.	Umatrope	0
20.	Lilly Brand of Human Growth Hormone	0
21.	Eli Lilly Brand of Human Growth Hormone	0
22.	Irisfarma Brand of Human Growth Hormone Maxomat	0
23.	Sanofi Synthelabo Brand of Human Growth Hormone	0
24.	Norditropin	2

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
25.	Novo Nordisk Brand of Human Growth Hormone	0
26.	Norditropine	0
27.	Nutropin	0
28.	Hoffmann La-Roche Brand of Human Growth Hormone	0
29.	Omnitrope	0
30.	Sandoz Brand of Human Growth Hormone	0
31.	Saizen	0
32.	Allphar Brand of Human Growth Hormone	0
33.	Genotropin	0
34.	Pfizer Brand of Human Growth Hormone	0
35.	Genotonorm	0
36.	<u>OR:#1-35</u>	<u>72</u>

Data wyszukiwania: 30 grudzień 2013 r.

15.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 54.
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Fetal Growth Retardation"[Mesh]	12 421
2.	Growth Retardation, Fetal	15 457
3.	Growth Retardation, Intrauterine	16657
4.	IUGR	16 267
5.	Intrauterine Growth Retardation	16 657
6.	Retardation, Fetal Growth	15 457
7.	OR: #1-6	17 318
8.	"Infant, Small for Gestational Age"[Mesh]	4 960
9.	"short for gestational age"	16
10.	"small for Gestational Age"	7 904
11.	„SGA infant”	142
12.	"small for gestational age infant"	5 037
13.	OR: #8-12	7 918
14.	#7 OR #13	23 316
15.	Human Growth Hormone"[Mesh]	10 585
16.	Human growth hormone	15 492
17.	Growth Hormone, Human	106 066
18.	Somatotropin Human	33 902
19.	„Somatropin Human”	66 999
20.	hGH	4060
21.	Somatropin	106 083
22.	Serostim	33 771
23.	Serono Brand of Human Growth Hormone	33 768

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
24.	Zomacton	33 768
25.	Ferring Brand of Human Growth Hormone	33 768
26.	Cryo-Tropin	33 768
27.	Cryo Tropin	33 768
28.	CryoTropin	33 768
29.	Cryopharma Brand of Human Growth Hormone	33 768
30.	Recombinant Human Growth Hormone	33 768
31.	r-hGH-M	33 768
32.	Humatrope	33 771
33.	Umatrope	33 768
34.	Lilly Brand of Human Growth Hormone	33 768
35.	Eli Lilly Brand of Human Growth Hormone	33 768
36.	Irisfarma Brand of Human Growth Hormone/Maxomat	33 768
37.	Sanofi Synthelabo Brand of Human Growth Hormone	33 768
38.	Norditropin	33 768
39.	Novo Nordisk Brand of Human Growth Hormone	33 768
40.	Norditropin Simplexx	33 768
41.	Norditropine	33 768
42.	Nutropin	33 769
43.	Hoffmann La-Roche Brand of Human Growth Hormone	33 768
44.	Omnitrope	33 772
45.	Sandoz Brand of Human Growth Hormone	33 768
46.	Saizen	33 776
47.	Allphar Brand of Human Growth Hormone	33 768
48.	Genotropin	33 784

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
49.	Pfizer Brand of Human Growth Hormone	33 768
50.	Genotonorm	33 769
51.	OR: #15-50	106 509
52.	#14 AND #51	1063
53.	#52AND Humans, English, French, German, Polish	865

Data wyszukiwania: 30 grudzień 2013 r.

Tabela 55.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Fetal Growth Retardation"[Mesh]	257
2.	Growth Retardation, Fetal	436
3.	Growth Retardation, Intrauterine	333
4.	IUGR	185
5.	Intrauterine Growth Retardation	333
6.	Retardation, Fetal Growth	436
7.	OR: #1-6	568
8.	"Infant, Small for Gestational Age"[Mesh]	200
9.	"short for gestational age"	1 187
10.	"small for Gestational Age"	1 504
11.	„SGA infant”	183
12.	"small for gestational age infant"	1 154
13.	OR: #8-12	1 971
14.	#7 OR #13	2 329
15.	Human Growth Hormone"[Mesh]	1 345
16.	Human growth hormone	5 162
17.	Growth Hormone, Human	5 162
18.	Somatotropin Human	100

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
19.	„Somatropin Human”	49
20.	hGH	246
21.	Somatropin	51
22.	Serostim	7
23.	Serono Brand of Human Growth Hormone	3
24.	Zomacton	5
25.	Ferring Brand of Human Growth Hormone	3
26.	Cryo-Tropin	0
27.	Cryo Tropin	0
28.	CryoTropin	0
29.	Cryopharma Brand of Human Growth Hormone	0
30.	Recombinant Human Growth Hormone	947
31.	r-hGH-M	0
32.	Humatrope	12
33.	Umatrope	0
34.	Lilly Brand of Human Growth Hormone	4
35.	Eli Lilly Brand of Human Growth Hormone	4
36.	Irisfarma Brand of Human Growth Hormone/Matomat	0
37.	Sanofi Synthelabo Brand of Human Growth Hormone	0
38.	Norditropin	29
39.	Novo Nordisk Brand of Human Growth Hormone	3
40.	Norditropin Simplexx	2
41.	Norditropine	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
42.	Nutropin	14
43.	Hoffmann La-Roche Brand of Human Growth Hormone	3
44.	Omnitrope	3
45.	Sandoz Brand of Human Growth Hormone	1
46.	Saizen	14
47.	Allphar Brand of Human Growth Hormone	0
48.	Genotropin	40
49.	Pfizer Brand of Human Growth Hormone	3
50.	Genotonorm	3
51.	OR: #15-50	5 201
52.	#16 AND #51	258

Data wyszukiwania: 30 grudzień 2013 r.

Tabela 56.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Intrauterine Growth Retardation"[Emtree]	25 318
2.	Growth Retardation, Fetal	23 058
3.	Growth Retardation, Intrauterine	27 626
4.	IUGR	5 735
5.	Intrauterine Growth Retardation	27 626
6.	Retardation, Fetal Growth	23 056
7.	OR: #1-6	38 321
8.	"Small for date infant"[Emtree]	7 219
9.	"short for gestational age"	22
10.	"small for Gestational Age"	9 664

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	„SGA infant”	7 262
12.	"small for gestational age infant"	221
13.	OR:#8-12	9 678
14.	Human Growth Hormone"[Emtree]	9 661
15.	Human growth hormone	13 770
16.	Growth Hormone, Human	9 699
17.	Somatotropin Human	9 669
18.	„Somatropin Human”	8
19.	hGH	12 661
20.	Somatropin	9 727
21.	Serostim	9 661
22.	Serono Brand of Human Growth Hormone	3
23.	Zomacton	9 661
24.	Ferring Brand of Human Growth Hormone	0
25.	Cryo-Tropin	0
26.	Cryo Tropin	0
27.	CryoTropin	0
28.	Cryopharma Brand of Human Growth Hormone	0
29.	Recombinant Human Growth Hormone	34 506
30.	r-hGH-M	0
31.	Humatrope	9 663
32.	Umatrope	9 661
33.	Lilly Brand of Human Growth Hormone	5
34.	Eli Lilly Brand of Human Growth Hormone	0

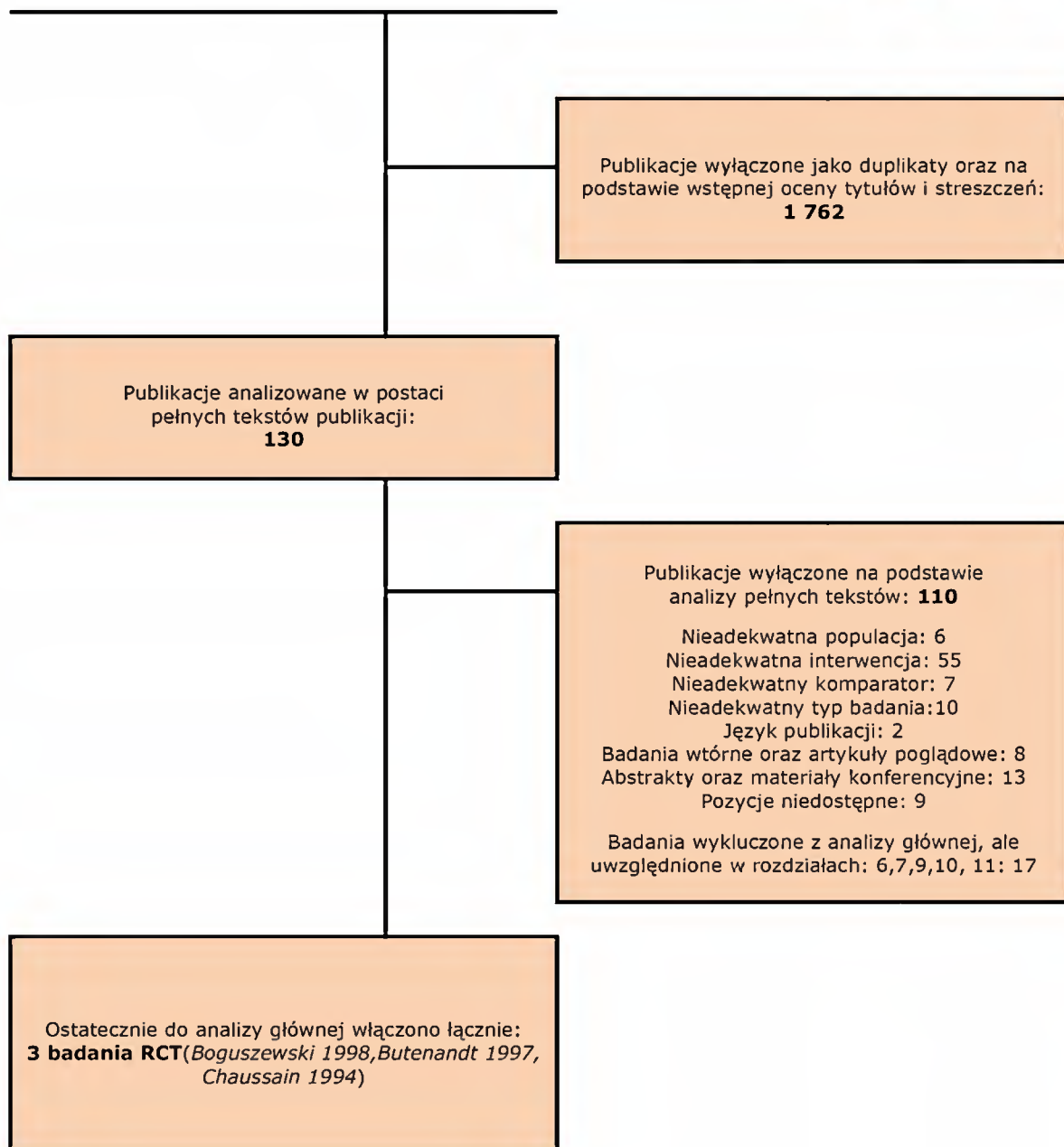
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
35.	Irisfarma Brand of Human Growth Hormone/Matomat	0
36.	Sanofi Synthelabo Brand of Human Growth Hormone	2
37.	Norditropin	9 667
38.	Novo Nordisk Brand of Human Growth Hormone	11
39.	Norditropin Simplexx	29
40.	Norditropine	5
41.	Hoffmann La-Roche Brand of Human Growth Hormone	8
42.	Omnitrope	9 662
43.	Sandoz Brand of Human Growth Hormone	8
44.	Saizen	9 674
45.	Allphar Brand of Human Growth Hormone	0
46.	Genotropin	9 672
47.	Pfizer Brand of Human Growth Hormone	15
48.	Genotonorm	802
49.	OR: #14 - 48	45 961
50.	#7 OR #13	40 140
51.	#50 AND #49	644

Data wyszukiwania: 3 styczeń 2014 r.

15.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 5.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)

Liczba publikacji:
PubMed: 865
Embase: 644
Cochrane: 258
ClinicalTrials: 48
CRD: 72
Inne źródła: 5
Łącznie: 1 892



15.4. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (Omnitrope®) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „Omnitrope AND small for gestational age” oraz „Omnitrope AND intrauterine growth retardation”

Przeprowadzone wyszukiwanie dało odpowiednio 40 oraz 8 wyników.

Odnaleziono tylko jedno badanie dla produktu Omnitrope® o akronimie NCT00537914. Jest to badanie obserwacyjne ukierunkowane na ocenę długoterminowego bezpieczeństwa stosowania rhGH. Planowany termin zakończenia badania to rok 2021. Autorzy analizy odnaleźli wyniki dla tego badania po I roku leczenia (*interim analysis*). Dane zaprezentowano w formie abstraktu. Zdecydowano się je zaprezentować w dyskusji. [101]

Szczegółowa charakterystyka badań dotyczących oceny efektów leczenia hormonem wzrostu w porównaniu z brakiem leczenia w omawianym wskazaniu o statusie „zakończone” została przedstawiona poniżej.

Tabela 57.
Zestawienie zakończonych badań RCT oceniających leczenie hormonem wzrostu w populacji SGA

Akronim badania	Populacja	Interwencja/komparator	Efekty zdrowotne	Rodzaj badania	Status
NCT00184704/ NCT00184717	SGA	rhGH 0,033 mg/kg/dobę/ vs brak leczenia	Wzrost, tempo wzrastania, bezpieczeństwo	RCT, DB, MC	Zakończono* (Tanaka 2011)
NCT00174408	SGA	rhGH	Wzrost ostateczny	RCT, OL	Zakończono
NCT00184756	SGA	rhGH 0,033 mg/kg/dobę/ vs brak leczenia	Wzrost, tempo wzrastania, bezpieczeństwo	RCT, DB, MC	Zakończono* (Philip 2009)

* badanie wykluczone do analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencję

15.5. Opis skali Jadad

Tabela 58.
Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentek z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
Łącznie	5

15.5.1. Ocena wiarygodności badań RCT

Tabela 59.
Ocena wiarygodności badania *Boguszewski 1998*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
Łącznie	1

Tabela 60.
Ocena wiarygodności badania *Butenandt 1997*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
Łącznie	2

Tabela 61.
Ocena wiarygodności badania *Chaussain 1994*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
Łącznie	1

15.6. Formularze ekstrakcji danych

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały): Data:

Badanie: Wynik oceny w skali Jadadi: Podtyp AOTM:			
Populacja		Interwencja	
<u>Kryteria włączenia:</u>			
<u>Kryteria wykluczenia:</u>			
Parametry (wyjściowo)	grupa interwencyjna	grupa interwencyjna	grupa kontrolna
			Punkty końcowe

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analitik (inicjały): Data:

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa): Analityk (inicjały): Data:

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

16. PIŚMIENICTWO

16.1. Analiza problemu decyzyjnego

1. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Omnitrope® (http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120302117589/anx_117589_pl.pdf)
2. Proponowany kształt Programu Lekowego „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD: 10 R 62.9)”. Praca nieopublikowana
3. Mucha J, Gomułka-Piłat A, Pieniżek I, Walczak J. Analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9). Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, sierpień 2014 r. Praca nieopublikowana.
4. Mucha J, Obrzut G, Gomułka-Piłat A, Pieniżek I, Walczak J. Analiza wpływu finansowania produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9) na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, sierpień 2014 r. Praca nieopublikowana.
5. Scientific Discussion Omnitrope®, EMA (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000607/WC500043692.pdf).
6. Assessment report for Omnitrope, EMA, March 2012 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000607/WC500137237.pdf)
7. FDA Approval Database – Omnitrope 5.8MG/VIAL and 1,5 mg/vial (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl_No=021426&TABLE1=OB_Rx)
8. P. E. Clayton, S. Cianfarani, P. Czernichow, G. Johannsson, R. Rapaport, A. Rogol Consensus statement: Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society; The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007; 92 (3): 804–810.
9. Komentarz do Consensus Statement: Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society; dr hab. med. Jerzy Starzyk Medycyna Praktyczna Pediatria 2009/01.
10. Program leczenia dzieci niskorosłych trafił do oceny AOTM (<http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Program-leczenia-dzieci-niskoroslych-trafil-do-oceny-AOTM,109718,6.html>)
11. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. Pediatrics. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1253-61.
12. Jasińska E.A., Wasiluk A., Wewnętrzzmniczne ograniczenie wzrastania płodu (IUGR) jako problem kliniczny; Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia 2010; 3 (4) :255-261.

13. Korpala-Szczyrska M., Optymalizacja zasad leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu niskorosłych dzieci z niedoborem urodzeniowej masy ciała; Endokrynol. Ped., 9/2010;1(30):103-123
14. Houk Ch.P., Lee P.A. Early diagnosis and treatment referral of children born small for gestational age without catch-up growth are critical for optimal growth outcomes; Int. J. of Pediatric Endocrinology 2012; 11.
15. Arya A.D., Small for gestation and growth hormone therapy; Symposium on Growth and Its Disorders-II; Indian Journal of Pediatrics: 2006; 73: 73-78.
16. <http://www.aotm.gov.pl>
17. <http://www.nice.org.uk>
18. <http://publications.nice.org.uk/human-growth-hormone-somatropin-for-the-treatment-of-growth-failure-in-children-ta188>
19. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
20. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
21. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/somatropin_Omnitrope_FINAL_January_2010_for_website.pdf
22. <http://www.health.gov.au/>
23. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-11/positive-recommendations>
24. <http://www.cadth.ca>
25. http://www.cadth.ca/media/cdr/advice/cdr_advice_Omnitrope-December-18-2009.pdf
26. <http://www.has-sante.fr>
27. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_486595/en/omnitrope
28. Dane dotyczące finansowania leczenia hormonem wzrostu w innych krajach (dane nieopublikowane udostępnione przez Zleceniodawce)
29. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. Pediatrics. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1253-61.

16.2. Metodyka

30. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010.
31. Romer T, Saenger P, Peter F, Walczak M, Le Bouc Y, Khan-Boluki J, Berghout A. Seven years of safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope in the treatment of growth hormone deficient children: results of a phase III study. Horm Res. 2009;72(6):359-69.
32. Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 09.11.2009 roku dotycząca analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu hormonu wzrostu – Omnitrope® w leczeniu niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki, przewlekłą niewydolnością nerek, zespołem Turnera oraz zespołem Pradera-

Willego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.
(http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/opinie/opinia8_omnitrope.pdf)

33. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
34. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896-900.
35. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1-12.
36. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
37. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; z dnia 2.04.2012 r. (www.bip.mz.gov.pl)
38. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? Psychol Methods. 2006 Jun;11(2):193-206.
39. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986;7:177-188.

16.3. Publikacje włączone do części poświęconej ocenie biorównoważności produktu Omnitrope® względem produktu referencyjnego tj. preparatu Genotropin®

1. Fuhr U, Tuculanu D, Berghout A, Balsler S, Schwebig A, Saenger P. Bioequivalence between novel ready-to-use liquid formulations of the recombinant human GH Omnitrope and the original lyophilized formulations for reconstitution of Omnitrope and Genotropin. Eur J Endocrinol. 2010 Jun;162(6):1051-8.
2. Stanhope R, Sörgel F, Gravel P, Pannatier Schuetz YB, Zabransky M, Muenzberg M. Bioequivalence studies of omnitrope, the first biosimilar/rhGH follow-on protein: two comparative phase 1 randomized studies and population pharmacokinetic analysis. J Clin Pharmacol. 2010 Nov;50(11):1339-48.
3. Guidelines on the investigation of bioequivalence, EMA 10 January 2010 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)

16.4. Publikacje włączone do rozdziału porównującego efekty leczenia hormonu wzrostu Omnitrope® z Genotropin® w populacji dzieci z idiopatycznym niedoborem hormonu wzrostu

4. Romer T, Peter F, Saenger P, Starzyk J, Koehler B, Korman E, Walczak M, Wasik R, Ginalska-Malinowska M, Solyom E, Berghout A. Efficacy and safety of a new ready-to-use recombinant human growth hormone solution. J Endocrinol Invest. 2007 Jul-Aug;30(7):578-89

- Romer T, Saenger P, Peter F, Walczak M, Le Bouc Y, Khan-Boluki J, Berghout A. Seven years of safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope in the treatment of growth hormone deficient children: results of a phase III study. *Horm Res.* 2009;72(6):359-69.

16.5. Publikacje włączone do głównej części analizy

- Boguszewski, M., Albertsson-Wikland, K., Aronsson, S., Gustafsson, J., Hagenas, L., Westgren, U., Westphal, O., Lipsanen-Nyman, M., Sipila, I., Gellert, P., Muller, J., and Madsen, B. (1998): Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr.*, 87:257-263.
- Butenandt, O. and Lang, G. (1997): Recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. German Study Group. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 10:275-282.
- Chaussain, J.L., Colle, M., and Landier, F. (1994): Effects of growth hormone therapy in prepubertal children with short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr. Suppl.*, 83:74-76.

16.6. Publikacje do oceny efektywności praktycznej preparatu Omnitrope®

- Pfäffle R, Otfried Schwab K, Marginean O, et al. Design of, and First Data From, PATRO Children, a Multicentre, Noninterventional Study of the Long-term Efficacy and Safety of Omnitrope® in Children Requiring Growth Hormone Treatment, *Ther Adv in Endo and Metab.* 2013;4(1):3-11.
- Schwarz, H.P., Birkholz, D., Metreveli, D., Horneff, G., Galesanu, C., Khan-Boluki, J., and Schuck, E. (2012): One-year data from a long-term phase IV study of omnitrope (registered trademark) (rhGH) in 269 short children born small for gestational age (SGA). *Horm. Res. Paediatr.*, 78:212

16.7. Publikacje włączone do długoterminowej oceny skuteczności preparatu Genotropin®

- de Zegher, F., Albertsson-Wikland, K., Wilton, P., Chatelain, P., Jonsson, B., Lofstrom, A., Butenandt, O., and Chaussain, J.L. (1996): Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: Metanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr. Suppl.*, 85:27-31.
- de Zegher, F., Butenandt, O., Chatelain, P., Albertsson-Wikland, K., Jonsson, B., Lofstrom, A., and Chaussain, J.L. (1997): Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: reappraisal of the rate of bone maturation over 2 years and metanalysis of height gain over 4 years. *Acta Paediatr. Suppl.*, 423:207-212.
- de Zegher, F., Albertsson-Wikland, K., Wollmann, H.A., Chatelain, P., Chaussain, J.L., Lofstro, A., Jonsson, B., and Rosenfeld, R.G. (2000): Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: Growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85:2816-2821.

14. de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):e458-62
15. Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res*. 2005 Feb;57(2):216-22.

16.8. Publikacje włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa

16. Carel, J.C., Ecosse, E., Landier, F., Meguellati-Hakkas, D., Kaguelidou, F., Rey, G., and Coste, J. (2012): Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: Preliminary report of the French SAGhE study. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 97:416-425.
17. Komunikat dotyczący bezpieczeństwa rhGH, 2011 (<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm237969.htm>).
18. Komunikat dotyczący bezpieczeństwa rhGH, 2010 (<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm237773.htm>)

16.9. Publikacje opisane w dyskusji (w tym przeglądy systematyczne)

19. Crabbe, R., von Holtey, M., Engrand, P., and Chatelain, P. (2008): Recombinant human growth hormone for children born small for gestational age: Meta-analysis confirms the consistent dose-effect relationship on catch-up growth. *J.Endocrinol.Invest.*, 31:346-351.
20. Loftus, J., Heatley, R., Walsh, C., and Dimitri, P. (2010): Systematic review of the clinical effectiveness of genotropin (somatropin) in children with short stature. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab.*, 23:535-551.
21. Maiorana, A. and Cianfarani, S. (2009): Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age (Provisional abstract). *Pediatrics*, 124:e519-e531.
22. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, Welch K, Bryant J. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv.

16.10. Publikacje wykluczone

Nieadekwatna populacja

1. Bareille, P., Azcona, C., Matthews, D.R., Conway, G.S., and Stanhope, R. (1999): Lipid profile, glucose tolerance and insulin sensitivity after more than four years of growth hormone therapy in non-growth hormone deficient adolescents. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, 51:347-353.
2. Boguszewski, M.C.S., Karlsson, H., Wollmann, H.A., Wilton, P., and Dahlgren, J. (2011): Growth hormone treatment in short children born prematurely - Data from KIGS. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 96:1687-1694.

3. Bryant,J., Baxter,L., Cave,C.B., and Milne,R. (2007): Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane.Database.of Systematic.Reviews.*,
4. Crowe,B.J., Rekers-Mombarg,L.T., Robling,K., Wolka,A.M., Cutler,G.B., Jr., and Wit,J.M. (2006): Effect of growth hormone dose on bone maturation and puberty in children with idiopathic short stature. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 91:169-175.
5. Rekers-Mombarg,L.T., Massa,G.G., Wit,J.M., et al. (1998): Growth hormone therapy with three dosage regimens in children with idiopathic short stature. European Study Group Participating Investigators. *J.Pediatr.*, 132:455-460.
6. Visser-van Balen H, Geenen R, Looij J, Huisman J, Wit JM, Sinnema G. The views of young adults and their parents on hormone treatment for short stature in adolescence. *Horm Res.* 2008;69(3):172-9.

Nieadekwatna interwencja (preparaty inne niż Omnitrope®/Genotropin®, brak nazwy handlowej stosowanego rhGH, rhGH stosowany razem z GnRH-a, wyższa dawka Genotropin®)

7. Adachi,M. (2013): Assessment of user-friendliness of the Norditropin FlexPro for pediatric patients treated with recombinant human growth hormone: Results of an open-label user survey. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab.*, 26:1105-1110.
8. Albanese,A. and Stanhope,R. (1997): GH treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results. *Horm.Res.*, 48:173-177.
9. Allen,D.B. (2010): Growth hormone post-marketing surveillance: Safety, sales, and the unfinished task ahead. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 95:52-55.
10. Arends,N.J., Boonstra,V.H., and Hokken-Koelega,A.C. (2004): Head circumference and body proportions before and during growth hormone treatment in short children who were born small for gestational age. *Pediatrics*, 114:683-690.
11. Arends,N.J.T., Boonstra,V.H., Mulder,P.G.H., Odink,R.J.H., Stokvis-Brantsma,W.H., Rongen-Westerlaken,C., Mulder,J.C., Delemarre-Van de Waal,H., Reeser,H.M., Jansen,M., Waelkens,J.J.J., and Hokken-Koelega,A.C.S. (2003): GH treatment and its effect on bone mineral density, bone maturation and growth in short children born small for gestational age: 3-Year results of a randomized, controlled GH trial. *Clin.Endocrinol.*, 59:779-787.
12. Argente,J., Gracia,R., Ibanez,L., Oliver,A., Borrajo,E., Vela,A., Lopez-Siguero,J.P., Moreno,M.L., and Rodriguez-Hierro,F. (2007): Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: Results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 92:3095-3101.
13. Bannink,E.M.N., van Pareren,Y.K., Theunissen,N.C.M., Raat,H., Mulder,P.G.M., and Hokken-Koelega,A.C.S. (2005): Quality of life in adolescents born small for gestational age: Does growth hormone make a difference? *Horm.Res.*, 64:166-174.
14. Boonstra,V.H., Arends,N.J.T., Stijnen,T., Blum,W.F., Akkerman,O., and Hokken-Koelega,A.C.S. (2006): Food intake of children with short stature born small for gestational age before and during a randomized GH trial. *Horm.Res.*, 65:23-30.
15. Boonstra,V., van,P.Y., Mulder,P., and Hokken-Koelega,A. (2003): Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 88:5753-5758.
16. Bundak,R., Darendeliler,F., Gunoz,H., Bas,F., Saka,N., and Neyzi,O. (2001): Growth hormone treatment in short children with intrauterine growth retardation. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab.*, 14:313-318.

17. Carrascosa,A., Esteban,C., Espadero,R., Fernandez-Cancio,M., Andaluz,P., Clemente,M., Audi,L., Wollmann,H., Fryklund,L., and Parodi,L. (2006): The d3/fl-growth hormone (GH) receptor polymorphism does not influence the effect of GH treatment (66 microg/kg per day) or the spontaneous growth in short non-GH-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study in 170 Spanish patients. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 91:3281-3286.
18. Chatelain,P., Job,J.C., Blanchard,J., Ducret,J.P., Oliver,M., Sagnard,L., and Vanderschueren-Lodeweyckx,M. (1994): Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. Belgian and French Pediatric Clinics and Sanofi-Choay (France). *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 78:1454-1460.
19. Carel,J.C., Chatelain,P., Rochiccioli,P., and Chaussain,J.L. (2003): Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *The.Journal of clinical.endocrinology and metabolism*, 88:1587-1593.
20. Coutant,R., Carel,J.C., Letrait,M., Bouvattier,C., Chatelain,P., Coste,J., and Chaussain,J.L. (1998): Short stature associated with intrauterine growth retardation: Final height of untreated and growth hormone-treated children. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 83:1070-1074.
21. Czernichow,P. and Fjellestad-Paulsen,A. (1998): Growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine growth retardation. *Horm.Res.*, 49:23-27.
22. De Schepper J, Thomas M, Beckers D, Craen M, Maes M, de Zegher F. Growth hormone treatment and fat redistribution in children born small for gestational age. *J Pediatr*. 2008 Mar;152(3):327-30.
23. de,Z.F., Maes,M., Heinrichs,C., Thiry,G., Du Caju,M.V., De,S.J., Craen,M., Chanoine,J.P., Dooms,L., and Malvaux,P. (1994): High-dose growth hormone therapy for short children born small for gestational age. Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology. *Acta Paediatr.Suppl*, 399:77
24. de,Z.F., Ong,K., van,H.M., Mohn,A., Woods,K., and Dunger,D. (2002): High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 87:148-151.
25. de Zegher,F., Maes,M., Gargosky,S.E., Heinrichs,C., Du Caju,M.V.L., Thiry,G., De Schepper,J., Craen,M., Breyssem,L., Lofstrom,A., Jonsson,P., Bourguignon,J.P., Malvaux,P., and Rosenfeld,R.G. (1996): High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 81:1887-1892.
26. Van,E.R., Mulier,M., Carels,C., Verbeke,G., and de,Z.F. (1997): Craniofacial growth in short children born small for gestational age: effect of growth hormone treatment. *J.Dent.Res.*, 76:1579-1586.
27. Gies,I., Thomas,M., Tenoutasse,S., De,W.K., Lebrethon,M.C., Beckers,D., Francois,I., Maes,M., Rooman,R., de,B.C., Massa,G., and De,S.J. (2012): Insulin sensitivity modulates the growth response during the first year of high-dose growth hormone treatment in short prepubertal children born small for gestational age. *Horm.Res.Paediatr.*, 78:24-30.
28. Hartmann,K., Ittner,J., Muller-Rossberg,E., Schonau,E., Stephan,R., Ullrich,K.P., Hoppe,B., Ramseger,R., and Bramswig,J. (2013): Growth Hormone Treatment Adherence in Prepubertal and Pubertal Children with Different Growth Disorders. *Horm.Res.Paediatr.*, 80:1-5.
29. Hokken-Koelega,A.C., van,P.Y., Sas,T., and Arends,N. (2003): Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age. *Horm.Res.*, 60 Suppl 3:113-114.

30. Hokken-Koelega,A.C., Sas,T., and van,P.Y. (2003): Effects of long-term growth hormone treatment on body composition, carbohydrate metabolism, blood pressure and lipids in short children born small for gestational age. *Horm.Res.*, 59 Suppl 1:138
31. Hokken-Koelega,A., van,P.Y., Arends,N., and Boonstra,V. (2004): Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment of children born small for gestational age. *Horm.Res.*, 62 Suppl 3:149-154.
32. Hokken-Koelega,A., van,P.Y., and Arends,N. (2005): Effects of growth hormone treatment on cognitive function and head circumference in children born small for gestational age. *Horm.Res.*, 64 Suppl 3:95-99.
33. Jensen,R.B., Thankamony,A., O'Connell,S.M., Salgin,B., Kirk,J., Donaldson,M., Ivarsson,S.A., Soder,O., Roche,E., Hoey,H., Dunger,D.B., and Juul,A. (2013): Baseline IGF-I Levels Determine Insulin Secretion and Insulin Sensitivity during the First Year on Growth Hormone Therapy in Children Born Small for Gestational Age. Results from a North European Multicentre Study (NESGAS) on behalf of the NESGAS group. *Horm.Res.Paediatr.*, 80:38-46.
34. Jung,H., Land,C., Nicolay,C., De Schepper,J., Blum,W.F., and Schonau,E. (2009): Growth response to an individualized versus fixed dose GH treatment in short children born small for gestational age: The OPTIMA study. *Eur.J.Endocrinol.*, 160:149-156.
35. Kamp,G.A., Mul,D., Waelkens,J.J.J., Jansen,M., Delemarre-Van De Waal,H.A., Verhoeven-Wind,L., Frolich,M., Oostdijk,W., and Wit,J.M. (2001): A randomized controlled trial of three years growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in children with idiopathic short stature and intrauterine growth retardation. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 86:2969-2975.
36. Lagrou,K., Vanderfaeillie,J., Froidecoeur,C., Thomas,M., Massa,G., Tenoutasse,S., Craen,M., Lebrethon,M.C., Beckers,D., Francois,I., Rooman,R., Thiry-Counson,G., de,B.C., and De,S.J. (2007): Effect of 2 years of high-dose growth hormone therapy on cognitive and psychosocial development in short children born small for gestational age. *Eur.J.Endocrinol.*, 156:195-201.
37. Lagrou,K., Froidecoeur,C., Thomas,M., Massa,G., Beckers,D., Craen,M., De Beaufort,C., Rooman,R., Francois,I., Heinrichs,C., Lebrethon,M.C., Thiry-Counson,G., Maes,M., and De Schepper,J. (2008): Concerns, expectations and perception regarding stature, physical appearance and psychosocial functioning before and during high-dose growth hormone treatment of short pre-pubertal children born small for gestational age. *Horm.Res.*, 69:334-342.
38. Lee,P., Germak,J., Gut,R., and Ross,J. (2010): Identification of factors that are associated with good response to growth hormone therapy (GHT) in children with short stature - Results from the ANSWER Program(registered trademark). *Horm.Res.Paediatr.*, 74:191
39. Lee,P.A., Savendahl,L., Oliver,I., Tauber,M., Blankenstein,O., Ross,J., Snajderova,M., Rakov,V., Pedersen,B.T., and Christesen,H.T. (2012): Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency: combined results from two large observational studies. *Int.J.Pediatr.Endocrinol.*, 2012:22
40. Lebl J, Lebenthal Y, Kolouskova S, Steensberg A, Jøns K, Kappelgaard AM, Ibáñez L, Phillip M. Metabolic impact of growth hormone treatment in short children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(4):254-61.doi: 10.1159/000329729.
41. Lem,A.J., Van Der Kaay,D.C.M., De Ridder,M.A.J., Bakker-van Waarde,W.M., Van Der Hulst,F.J.P.C., Mulder,J.C., Noordam,C., Odink,R.J., Oostdijk,W., Schroor,E.J., Sulkers,E.J., Westerlaken,C., and Hokken-Koelega,A.C.S. (2012): Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and

- gonadotropin releasing hormone analog: Results of a randomized, dose-response GH trial. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 97:4096-4105.
42. Lem,A.J., Jobse,I., Van Der Kaay,D.C.M., De Ridder,M.A.J., Raat,H., and Hokken-Koelega,A.C.S. (2012): Health-related quality of life in short children born small for gestational age: Effects of growth hormone treatment and postponement of puberty. *Horm.Res.Paediatr.*, 77:170-179. (badanie nRCT, nie wiem jaki hormmon, QOL)
43. Lu,W., Shen,S., Luo,X., Gong,C., Gu,X., Li,Y., Du,M., Jin,R., Zhou,Q., and Wang,W. (2013): Comparative evaluation of short-term biomarker response to treatment for growth hormone deficiency in Chinese children with growth hormone deficiency born small for or appropriate for gestational age: A randomized phase IV open-label study. *Ther.Adv.Endocrinol.Metab.*, 4:41-49.
44. Muller,J., Skakkebaek,N.E., Jacobsen,B.B., Keller,E., Heinrich,U., Hartmann,K., Hokken-Koelega,A.C., and Delemarre van de Waal HA (1999): Norditropin SimpleXx: a liquid human growth hormone formulation, a pen system and an auto-insertion device. *Horm.Res.*, 51 Suppl 3:109-112.
45. Pagani S,M,C,L,K,C,F,B,M. (2011): Efficacy of long-term growth hormone therapy in short children with reduced growth hormone biological activity. *J Endocrinol Invest.* 2011 May;34(5):366-9. doi: 10.3275/7678. Epub 2011Apr 20. PubMed PMID: 21508660. *J.Endocrinol.Invest.*, 34:366-369.
46. Phillip,M., Lebenthal,Y., Lebl,J., Zuckerman-Levin,N., Korpál-Szczyrska,M., Marques,J.S., Steensberg,A., Jons,K., Kappelgaard,A.M., and Ibanez,L. (2009): European multicentre study in children born small for gestational age with persistent short stature: Comparison of continuous and discontinuous growth hormone treatment regimens. *Horm.Res.*, 71:52-59.
47. Pfutzner,A., Hartmann,K., Winter,F., Fuchs,G.S., Kappelgaard,A.M., and Rohrer,T.R. (2010): Intuitiveness, ease of use, and preference of a prefilled growth hormone injection pen: A noninterventional, randomized, open-label, crossover, comparative usability study of three delivery devices in growth hormone-treated pediatric patients. *Clin.Ther.*, 32:1918-1934.
48. Rappaport,R., Mugnier,E., Limoni,C., et al. (1997): A 5-year prospective study of growth hormone (GH) deficient children treated with GH before the age of 3 years. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 82:452-456.
49. Rosilio M, Carel JC, Ecosse E, Chaussainon JL. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J Endocrinol.* 2005 Jun;152(6):835-43.
50. Sas,T., De,W.W., Mulder,P., Houdijk,M., Jansen,M., Reeser,M., and Hokken-Koelega,A. (1999): Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 84:3064-3070.
51. Simon,D., Leger,J., Fjellestad-Paulsen,A., Crabbe,R., and Czernichow,P. (2006): Intermittent recombinant growth hormone treatment in short children born small for gestational age: Four-year results of a randomized trial of two different treatment regimens. *Horm.Res.*, 66:118-123.
52. Tanaka T, Matsuo N, Seino Y, Fujieda K, Yokoya S, Tachibana K. Growth-promoting and psychological effects of high-dose growth hormone treatment in children with intrauterine growth retardation. *Clin Pediatr Endocrinol* 2000; 9: 7-17.
53. Tanaka,T., Yokoya,S., Seino,Y., Togari,H., Mishina,J., Kappelgaard,A.M., and Fujieda,K. (2011): Long-term efficacy and safety of two doses of growth hormone in short Japanese children born small for gestational age. *Horm.Res.Paediatr.*, 76:411-418.
54. Tanaka,T., Yokoya,S., Fujieda,K., Seino,Y., Tada,H., Mishina,J., Saito,S., Takata,A., and Ohki,N. (2012): Efficacy and Safety of Up to 8 Years of Long-term Growth Hormone Treatment in Short Children Born Small

- for Gestational Age in Japan: Analysis of the Subpopulation According to the Japanese Guideline. *Clin.Pediatr.Endocrinol.*, 21:57-68.
55. van Dijk M, Bannink EM, van Pareren YK, Mulder PG, Hokken-Koelega AC. Riskfactors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (sga) and untreated short SGA controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):160-5.
56. van Gool,S.A., Kamp,G.A., Balen,H.V.V., Mul,D., Waelkens,J.J.J., Jansen,M., Verhoeven-Wind,L., Delemarre-Van De Waal,H.A., De Muinck Keizer-Schrama,S.M.P.F., Leusink,G., Roos,J.C., and Wit,J.M. (2007): Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 92:1402-1408.
57. van der Kaay,D., Bakker,B., van der Hulst,F., Mul,D., Mulder,J., Schroor,E., van,E.D., Rowaan,I., Willeboer,M., de,R.M., and Hokken-Koelega,A. (2010): Randomized GH trial with two different dosages in combination with a GnRH analogue in short small for gestational age children: effects on metabolic profile and serum GH, IGF1, and IGFBP3 levels. *Eur.J.Endocrinol.*, 162:887-895.
58. van,P.Y., Mulder,P., Houdijk,M., Jansen,M., Reeser,M., and Hokken-Koelega,A. (2003): Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 88:3584-3590.
59. van Pareren,Y.K., Duivenvoorden,H.J., Slijper,F.S.M., Koot,H.M., and Hokken-Koelega,A.C.S. (2004): Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 89:5295-5302.
60. Willemsen,R.H., Arends,N.J., Bakker-van Waarde,W.M., Jansen,M., van Mil,E.G., Mulder,J., Odink,R.J., Reeser,M., Rongen-Westerlaken,C., Stokvis-Brantsma,W.H., Waelkens,J.J., and Hokken-Koelega,A.C. (2007): Long-term effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born small-for-gestational-age: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, 67:485-492.
61. Willemsen,R.H., Mulder,P.G., van Toorenenbergen,A.W., and Hokken-Koelega,A.C. (2008): Long-term GH treatment is not associated with disadvantageous changes of inflammatory markers and adipocytokines in children born small for gestational age. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, 68:198-205.

Brak adekwatnego komparatora

62. Bozzola,E., Lauriola,S., Messina,M.F., Bona,G., Tinelli,C., and Tato,L. (2004): Effect of different growth hormone dosages on the growth velocity in children born small for gestational age. *Horm.Res.*, 61:98-102.
63. de,Zegher,F., Du Caju,M.V., Heinrichs,C., Maes,M., De,S.J., Craen,M., Vanweser,K., Malvaux,P., and Rosenfeld,R.G. (1999): Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 84:1558-1561.
64. Fjellestad-Paulsen,A., Czernichow,P., Brauner,R., Bost,M., Colle,M., Lebouc,J.Y., Lecornu,M., Leheup,B., Limal,J.M., Raux,M.C., Toublanc,J.E., and Rappaport,R. (1998): Three-year data from a comparative study with recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr.Int.J.Paediatr.*, 87:511-517.

65. Fjellestad-Paulsen,A., Simon,D., and Czernichow,P. (2004): Short children born small for gestational age and treated with growth hormone for three years have an important catch-down five years after discontinuation of treatment. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 89:1234-1239.
66. Ibanez,L., Lopez-Bermejo,A., Diaz,M., Jaramillo,A., Marin,S., and de,Z.F. (2010): Growth hormone therapy in short children born small for gestational age: effects on abdominal fat partitioning and circulating follistatin and high-molecular-weight adiponectin. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 95:2234-2239.
67. Ogawa,M., Kohno,H., Nishi,Y., et al. (1999): A two-year study of the growth-promoting effect and safety of human growth hormone for short stature due to intrauterine growth retardation. *Clin.Pediatr.Endocrinol.*, 8:67-75.
68. Tanaka,T., Fujieda,K., Yokoya,S., Seino,Y., Tada,H., and Mishina,J. (2008): Efficacy and safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age in Japan. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab.*, 21:423-431.

Nieadekwatny typ badania

69. Albertsson-Wikland,K., Boguszewski,M., and Karlberg,J. (1998): Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm.Res.*, 49 Suppl 2:7-13.
70. Chatelain PG. Auxology and response to growth hormone treatment of patientswith intrauterine growth retardation or Silver-Russell syndrome: analysis of data from the Kabi Pharmacia International Growth Study. International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Acta Paediatr Suppl.* 1993 Sep;82 Suppl 391:79-81.
71. Carel,J.C., Ecosse,E., Landier,F., Meguellati-Hakkas,D., Kaguelidou,F., Rey,G., and Coste,J. (2011): Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated childhood short stature: Report of the French SAGhE study. *Endocr.Rev.*, 32:
72. Coutant R, Carel JC, Letrait M, Bouvattier C, Chatelain P, Coste J, Chaussain JL. Short stature associated with intrauterine growth retardation: final heightof untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Apr;83(4):1070-4.
73. Cutfield,W.S., Lindberg,A., Rapaport,R., Wajnrajch,M.P., and Saenger,P. (2006): Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: The US trial and KIGS analysis. *Horm.Res.*, 65:153-159.
74. Darendeliler,F., Ranke,M.B., Bakker,B., Lindberg,A., Cowell,C.T., Albertsson-Wikland,K., Reiter,E.O., and Price,D.A. (2005): Bone age progression during the first year of growth hormone therapy in pre-pubertal children with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome or idiopathic short stature, and in short children born small for gestational age: Analysis of data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm.Res.*, 63:40-47.
75. Darendeliler,F., Karagiannis,G., and Wilton,P. (2007): Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm.Res.*, 68 Suppl 5:41-47.
76. Ranke,M.B., Guilbaud,O., Lindberg,A., and Cole,T. (1993): Prediction of the growth response in children with various growth disorders treated with growth hormone: Analyses of data from the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Acta Paediatr.Int.J.Paediatr.Suppl.*, 82:82-88.

77. Ranke, M.B. and Lindberg, A. (1996): Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: Results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatr.Int.J.Paediatr.Suppl.*, 85:18-26.
78. Säwendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Borgström B, Carel JC, Henrard S, Speybroeck N, Thomas M, Zandwijken G, Hokken-Koelega A. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb;97(2):E213-7.

Nieadekwatny język publikacji

79. Vicens-Calvet, E., Seijo, G., Potau, N., De Los Llanos Moreno, M., and Carrascosa, A. (1999): Effectiveness of recombinant growth hormone in height deficiency due to intrauterine growth retardation. *Med.Clin.*, 112:601-605.
80. Bergada, I. (2013): Use of growth hormone in children and adolescents. *Medicina*, 73:272-276.

Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania kosztowe, wytyczne etc)

81. Boguszewski, M.C.S., de Zegher, F., and Albertsson-Wikland, K. (2000): Serum leptin in short children born small for gestational age: Dose-dependent effect of growth hormone treatment. *Horm.Res.*, 54:120-125.
82. Boguszewski, M.C., Mericq, V., Bergada, I., Damiani, D., Belgorosky, A., Gunczler, P., Ortiz, T., Llano, M., Domene, H.M., Calzada-Leon, R., Blanco, A., Barrientos, M., Procel, P., Lanes, R., and Jaramillo, O. (2011): Latin American consensus: children born small for gestational age. *BMC.Pediatr.*, 11:66
83. Christensen, T., Fidler, C., Bentley, A., and Djurhuus, C. (2010): The cost-effectiveness of somatropin treatment for short children born small for gestational age (SGA) and children with growth hormone deficiency (GHD) in Sweden (Provisional abstract). *Journal of Medical Economics.*, 13:168-178.
84. Christensen, T., Buckland, A., Bentley, A., Djurhuus, C., and Baker-Searle, R. (2010): Cost-effectiveness of somatropin for the treatment of short children born small for gestational age. *Clin.Ther.*, 32:1068-1082.
85. Kirk, J. (2012): Indications for growth hormone therapy in children. *Arch.Dis.Child*, 97:63-68.
86. Kelnar, C.J. and Tanaka, T. (1994): Is there a place for short bursts of growth hormone treatment in short children without significant growth hormone deficiency? *Acta Paediatr.Suppl*, 406:67-69.
87. Stheneur, C., Sznajder, M., Taylor, M., and Chevallier, B. (2011): Experience of adolescence in patients treated with GH during childhood. *Pediatr.Endocrinol.Rev.*, 9:431-440.
88. Wilton P, Albertsson-Wikland K, Butenandt O, Chaussain JL, de Zegher F, Jonsson B, Löfström A. Growth hormone treatment induces a dose-dependent catch-up growth in short children born small for gestational age: a summary of four clinical trials. *Horm Res.* 1997;48 Suppl 1:67-71.

Badania dostępne jedynie w postaci abstraktów

89. Arnao, M.D.R., Sanchez, A.R., Gonzalez, S.Q., Garcia, A.D., Garcia, J.M.F., and Estrada, R.C. (2010): Results after the first year of growth hormone therapy (rhGH, Saizen (registered trademark)) in a group of Spanish children with short stature. *The DATAC database. Horm.Res.Paediatr.*, 74:274.
90. Davies, P.S.W., Meulen, J.V., Kim, H.S., Nicolino, M., Kirk, J., Lebl, J., Norgren, S., Borkenstein, M., Gasteyer, C., Zieschang, J., and Zignani, M. (2012): The easypod (trademark) Connect Observational Study (ECOS): Baseline demographics and first adherence data. *Horm.Res.Paediatr.*, 78:206.

91. Hartmann,K. and Ramseger,R. (2012): Adherence to growth hormone treatment before and during puberty assessed with an electronic injection recording device. *Horm.Res.Paediatr.*, 78:195.
92. Hartmann,K.K.P. and Ramseger,R. (2013): Saizen(registered trademark)-online: A longitudinal observational study on the efficacy and safety of recombinant human growth hormone for paediatric indications. *Horm.Res.Paediatr.*, 80:422.
93. Hiort,O., Rohrer,T., Wabitsch,M., Wolfle,J., Brack,C., Rakov,V., Tonnes Pedersen,B., and Schnabel,D. (2011): Temporal trends in growth hormone treatment of children with ghd, born sga and with turner syndrome: German data from the longitudinal nordinet(registered trademark) international outcome study. *Endocr.Rev.*, 32.
94. Jensen,R.B., O'Connell,S., Thankamony,A., Kirk,J., Donaldson,M., Ivarsson,S., Soder,O., Hoey,H., Dunger,D., and Juul,A. (2011): Growth responses to three different dosing regimens of growth hormone: Two-year data from the North European Small for Gestational Age Study (NESGAS). *Horm.Res.Paediatr.*, 76:200.
95. Kappelgaard,A.M., Hartmann,K., Rohrer,T., Fuchs,G.S., Winter,F., and Pfutzner,A. (2010): Comparison of intuitiveness, ease of use and preference in three growth hormone injection devices. *Growth Horm.IGF Res.*, 20:S42-S43.
96. Miller,B., Lee,P., Ross,J., Rose,S., Gut,R., and Germak,J. (2012): The differences in referral age and height standard deviation score among boys and girls receiving growth hormone therapy: Analysis of data from the ANSWER Program(registered trademark). *Horm.Res.Paediatr.*, 78:209.
97. Oliver,I., Blankenstein,O., Savendahl,L., Christesen,H.T., Snajderova,M., Pedersen,B.T., Rakov,V., and Lee,P. (2011): Better initial catch-up growth in very young GHtreated SGA children: Data from the NordiNet(registered trademark) international outcome study. *Horm.Res.Paediatr.*, 76:198-199.
98. Pichon,R.A., Augustovski,F., Garcia,M.S., Bardach,A., Galante,J., Lopez,A., Regueiro,A., Glujovsky,D., Aruj,P., Calcagno,J., and Linetzky,B. (2009): Growth hormone in short children born small for gestational age (Structured abstract). *Health Technology Assessment.Database.*
99. Ranke,M.B., Bettendorf,M., Pfaffle,R., Rohrer,T., Schoenau,E., Schwab,K.O., Vogel,C., Holterhus,P.M., Kaspers,S., and Doerr,H.G. (2011): Growth hormone (GH) improves the height of short children with very low birth weight <1500 g (VLBW) but appropriate for gestational age (AGA) - Final results of a prospective, randomized, multicenter study in Germany. *Horm.Res.Paediatr.*, 76:87.
100. Rapaport,R., Lee,P., Ross,J., and Germak,J. (2013): Pediatric patients diagnosed with small for gestational age (SGA), growth hormone deficiency (GHD), and idiopathic short stature (ISS) fulfilling birth weight criteria for SGA status: Results from the ANSWER program(registered trademark). *Horm.Res.Paediatr.*, 80:400-401.
101. Ross,J., Lee,P., Gut,R., and Germak,J. (2011): Long-term (five-year) height outcome in children treated with Norditropin(registered trademark). *Horm.Res.Paediatr.*, 76:305

Publikacje niedostępne

102. Albanese,A. and Stanhope,R. (1993): Growth and metabolic data following growth hormone treatment of children with intrauterine growth retardation. *Horm.Res.*, 39:8-12.
103. Boguszewski,M.C., Karlsson,H., and Wilton,P. (2011): Short children born prematurely: data from KIGS. *Horm.Res.Paediatr.*, 76 Suppl 1:39-41.

104. Bannink,E., Djurhuus,C.B., Christensen,T., Jons,K., and Hokken-Koelega,A. (2010): Adult height and health-related quality of life after growth hormone therapy in small for gestational age subjects. *J.Med.Econ.*, 13:221-227.
105. Chatelain,P., Colle,M., Nako,J.P., Le Luyer,B., Wagner,K., Berlier,P., and Tauber,M. (2012): Optimization of growth hormone dosing in children born small for gestational age: An open-label, randomized study of children during the fourth year of therapy. *Horm.Res.Paediatr.*, 77:156-162.
106. Cutfield,W.S. and Lundgren,F. (2009): Insulin-like growth factor I and growth responses during the first year of growth hormone treatment in KIGS patients with idiopathic growth hormone deficiency, acquired growth hormone deficiency, turner syndrome and born small for gestational age. *Horm.Res.*, 71 Suppl 1:39-45.
107. Hokken-Koelega,A.C., De Waal,W.J., Sas,T.C., van,P.Y., and Arends,N.J. (2004): Small for gestational age (SGA): endocrine and metabolic consequences and effects of growth hormone treatment. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab*, 17 Suppl 3:463-469.
108. Kanzaki,S., Tanaka,T., Yokoya,S., Seino,Y., Togari,H., Mishina,J., and Kappelgaard,A.M. (2011): The safety of two different gh dosages administered for five years in short japanese children born small for gestational age. *Endocr.Rev*32.
109. Ogawa,E., Tanaka,T., Yokoya,S., Seino,Y., Togari,H., Mishina,J., and Kappelgaard,A.M. (2011): Changes in bone age and patient satisfaction in short japanese children born small for gestational age during growth hormone treatment for five years. *Endocr.Rev.*, 32.
110. Rakov,V., Blankenstein,O., Oliver,I., Pedersen,B.T., and Savendahl,L. (2010): Earlier start of puberty in GH treated children born SGA than in GH treated for GHD. Data from the NordiNet(registered trademark) IOS. *Growth Horm.IGF Res.*, 20:S51

17. SPIS TABEL

Tabela 1. Czynniki ryzyka SGA/IUGR [12, 15].....	17
Tabela 2. Zastosowanie hormonu wzrostu w omawianej populacji [8].....	20
Tabela 3. Dawkowanie – produkt Omnitrope® [1]	21
Tabela 4. Podstawowe informacje rejestracyjne – Omnitrope® [1]	25
Tabela 5. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dla Omnitrope® (somatropina) w leczeniu zaburzeń wzrostu (uwzględniono tylko wskazania dla dzieci)	27
Tabela 6. Podsumowanie - schemat PICOS.....	31
Tabela 7. Charakterystyka wyjściowa populacji (Fuhr 2010)	47
Tabela 8. Charakterystyka wyjściowa populacji (Stanhope 2010).....	48
Tabela 9. Charakterystyka interwencji (Fuhr 2010 oraz Stanhope 2010)	48
Tabela 10. Ocena statystyczna parametrów farmakokinetycznych po jednorazowym podaniu Omnitrope® 3,3 mg/ml w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/ ml a także Genotropin® 5 mg/ml (Fuhr 2010)	49
Tabela 11. Ocena statystyczna parametrów farmakokinetycznych po jednorazowym podaniu Omnitrope® 6,7 mg/ml w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/ ml a także Genotropin® 5 mg/ml (Fuhr 2010)	50
Tabela 12. Ocena parametrów farmakokinetycznych po podaniu Omnitrope® (Sandoz) 5 mg porównaniu do Genotropin® 5 mg (Stanhope 2010)	51
Tabela 13. Zdarzenia/działania niepożądane (Fuhr 2010).....	52
Tabela 14. Charakterystyka badania włączonego do analizy (EP2K-99-PhIII)	53
Tabela 15. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania	55
Tabela 16. Wyniki EP2K-99-PhIII: porównanie efektów leczenia dwóch preparatów Omnitrope® vs Genotropin®	56
Tabela 17. Wyniki EP2K-00-PhIIIFAQ: porównanie dwóch różnych postaci leku Omnitrope®.....	57
Tabela 18. Wyniki EP2K-00-PhIII Fo: długoterminowe dane dla skuteczności preparatu Omnitrope® (roztwór do wstrzykiwań)	58
Tabela 19. Bezpieczeństwo terapii w krótszym horyzoncie czasowym	59
Tabela 20. Wyniki EP2K-99-PhIII: poziom IGF-1 oraz IGFBP-3.....	59
Tabela 21. Wyniki EP2K-00-PhIIIFAQ: stężenie IGF-1 oraz IGFBP-3.....	60
Tabela 22. Bezpieczeństwo terapii w długim okresie czasu (84 miesiące).....	61
Tabela 23. Charakterystyka badań włączonych do analizy (Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994).....	63
Tabela 24. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994)	64
Tabela 25. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań (Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994).....	65
Tabela 26. Charakterystyka interwencji (Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994).....	67
Tabela 27. Definicje punktów końcowych analizowanych we włączonych badaniach (Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994)	68

Tabela 28. Średni przyrost wzrostu; porównanie rhGH w dawce 0,33 mg/kg/d vs brak leczenia (Chaussain 1994)	69
Tabela 29. Wzrost wyrażony jako SDS (średnia wartość końcowa); porównanie rhGH w dawce 0,33 mg/kg/d vs brak leczenia (Boguszewski 1998, Butenandt 1997).....	70
Tabela 30. Wzrost wyrażony jako SDS (średnia zmiana); porównanie rhGH w dawce 0,33 mg/kg/d vs brak leczenia (Boguszewski 1998, Chaussain 1994).....	72
Tabela 31. Tempo wzrastania wyrażone jako SDS (średnia końcowa); porównanie rhGH w dawce 0,33 mg/kg/d vs brak leczenia (Butenandt 1997).....	73
Tabela 32. Tempo wzrastania wyrażone w cm/rok (wartość końcowa); porównanie rhGH w dawce 0,33 mg/kg/d vs brak leczenia (Butenandt 1997, Chaussain 1994).....	74
Tabela 33. Odpowiedź na leczenie; porównanie rhGH w dawce 0,033mg/kg/d vs brak leczenia (Butenandt 1997)	76
Tabela 34. Dojrzewanie kośćca (średnia końcowa); porównanie rhGH w dawce 0,033mg/kg/d vs brak leczenia (Chaussain 1994).....	77
Tabela 35. Dojrzewanie kośćca (średnia zmiana); porównanie rhGH w dawce 0,033mg/kg/d vs brak leczenia (Boguszewski 1998, Butenandt 1997)	78
Tabela 36. Średni przyrost masy ciała; porównanie rhGH w dawce 0,033mg/kg/d vs brak leczenia (Boguszewski 1998)	78
Tabela 37. Utrata z badania ogółem; porównanie rhGH w dawce 0,033mg/kg/d vs brak leczenia (Boguszewski 1998).....	79
Tabela 38. Parametry laboratoryjne; porównanie rhGH w dawce 0,033mg/kg/d vs brak leczenia (Boguszewski 1998)	81
Tabela 39. Charakterystyka badania PATRO	82
Tabela 40. Wzrost wyrażony jako SDS (zmiana)- PATRO.....	83
Tabela 41. Tempo wzrastania wyrażone jako SDS (wartość końcowa)- PATRO.....	84
Tabela 42. ADR występujące z częstością występowania > 0,0001 - PATRO	85
Tabela 43. Wyniki dotyczące efektywności praktycznej preparatu Omnitrope®; 12 miesięcy	86
Tabela 44. Liczebność populacji włączonej do poszczególnych analiz (wraz z podaniem powodu wykluczenia)	88
Tabela 45. Wyniki po 2 latach leczenia	89
Tabela 46. Wyniki: wpływ leczenia rhGH (Genotropin®) na wzrost ostateczny- Dahlgren 2005 [15]	92
Tabela 47. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Omnitrope® w oparciu o ChPL [1]	94
Tabela 48. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania somatropiny [1].....	95
Tabela 49. Analiza śmiertelności w zależności od: średniej dawki hormonu wzrostu, czasu leczenia oraz całkowitej ekspozycji [6,16].....	99
Tabela 50. Analiza śmiertelności w zależności od kategorii ICD [6,16]	100
Tabela 51. Porównanie najistotniejszych cech populacji kwalifikującej się do PL i populacji włączonej do odnalezionych badań RCT.....	105
Tabela 52. Tabela zestawienia wyników przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną hormonu wzrostu w leczeniu niskorosłości wśród pacjentów z SGA/IUGR.....	114
Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazie CRD	119

Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	121
Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	123
Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	125
Tabela 57. Zestawienie zakończonych badań RCT oceniających leczenie hormonem wzrostu w populacji SGA	129
Tabela 58. Opis skali <i>Jadad</i>	130
Tabela 59. Ocena wiarygodności badania <i>Boguszewski 1998</i>	131
Tabela 60. Ocena wiarygodności badania <i>Butenandt 1997</i>	131
Tabela 61. Ocena wiarygodności badania <i>Chaussain 1994</i>	132

18. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza różnicy średnich końcowych dla wzrostu po 2 latach leczenia; rhGH w dawce 0,033mg/kg/d vs brak leczenia (<i>Boguszewski 1998, Butenandt 1997</i>).....	71
Wykres 2. Metaanaliza różnicy średnich zmian wzrostu po 2 latach leczenia; rhGH w dawce 0,033mg/kg/dobę vs brak leczenia (<i>Boguszewski 1998, Chaussain 1994</i>)	72
Wykres 3. Metaanaliza różnicy średnich końcowych tempa wzrastania w 1 roku leczenia; rhGH w dawce 0,033mg/kg/dobę vs brak leczenia (<i>Butenandt 1997, Chaussain 1994</i>)	75
Wykres 4. Metaanaliza różnicy średnich końcowych tempa wzrastania w 2 roku leczenia; rhGH w dawce 0,033mg/kg/dobę vs brak leczenia (<i>Butenandt 1997, Chaussain 1994</i>)	76
Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM).....	127