

*Omnitrope*<sup>®</sup> (somatropina) w leczeniu  
dorosłych pacjentów ze znacznym  
niedoborem hormonu wzrostu (GHD) –  
odpowiedź na pismo AOTMiT  
OT.4331.4.2019.MB.5

## Cel opracowania

---

Uzupełnienie analityków *NUEVO HTA* do raportu HTA dla somatropiny:

- *Omnitrope*<sup>®</sup> (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990050161,
- *Omnitrope*<sup>®</sup> (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990072897;

zgodnie z uwagami AOTMiT (OT.4331.4.2019.MB.5).

## Odniesienie do uwag AOTMiT

---

W przedmiotowym piśmie Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych stwierdził, iż przedłożone analizy są niezgodne względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 (dalej: Rozporządzenie) w następującym zakresie:

- 1) *Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. (§ 2. Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: do przeglądu systematycznego nie został włączony abstrakt Beck-Peccoz 2018 [The PATRO adults study of Omnitrope for the treatment of adult patients with growth hormone deficiency: Latest results on safety. Endocrine Reviews 2018; Conference (2 Supplement 1): no. Ref ID: 1440], który zawiera najbardziej aktualne dane nt. pacjentów biorących udział w badaniu PATRO.*

W AKL Wnioskodawcy wyniki dla preparatu *Omnitrope*<sup>®</sup> pochodzą z obserwacyjnego, postmarketingowego badania PATRO opisanego na podstawie 2 publikacji pełnotekstowych (*Ferone 2017* [1], *Beck-Peccoz 2012* [2]), 2 posterów [3, 4] oraz 5 abstraktów konferencyjnych [5 - 9].

Autorzy analizy AKL w pierwszym rzędzie wykorzystywali wyniki zawarte w materiałach pełnotekstowych tj. z publikacji *Ferone 2017*. Publikacja *Beck Peccoz 2012* została wykorzystana do oceny zastosowanej metodyki i wiarygodności badania. Z uwagi na małą liczebność populacji włączonej do publikacji *Ferone 2017* (kohorta włoska; N=67 pacjentów), zdecydowano się wykorzystać najbardziej aktualne dane (tj. najdłuższa data odcięcia, największa liczebność próby) ze źródeł dostępnych w postaci abstraktów i/lub posterów konferencyjnych. Mając powyższe na uwadze w raporcie wykorzystano wyniki przedstawione w abstrakcie *Beck-Peccoz 2017* [8] -

najdłuższy okres *follow-up* (dane z datą odcięcia do grudnia 2016 r.) oraz największa liczebność próby (N=1121 pac.) oraz z posteru *Beck Peccoz 2016* [3] - długi okres *follow-up*, duża liczebność próby (N=1043 pac.) oraz większa liczba raportowanych danych (wyników), niż w abstrakcie. Dane z wykresów odczytywano przy pomocy programu *GetData Graph Digitizer*.

Zidentyfikowana przez Agencję pozycja *Beck Peccoz 2018a* [10] stanowi abstrakt konferencyjny do ww. badania PATRO przedstawiający wyniki na populację N=1241 pacjentów (dane z datą odcięcia do października 2017 r.). Autorzy analiz Wnioskodawcy zidentyfikowali ponadto poster konferencyjny *Beck Peccoz 2018p* [11], w którym uwzględniono dane z późniejszą datą odcięcia obejmującą okres do listopada 2017 r., dla N=1236 pacjentów z GHD.

Szczegółowe dane dotyczące wszystkich odnalezionych materiałów dla rejestru PATRO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1 Wynik wyszukiwania publikacji dla rejestru PATRO

Badanie	Publikacja (rodzaj)	Data odcięcia danych (okres obserwacji)	N	Opis	Referencja
Efektywność praktyczna (rzeczywista) dla preparatu <i>Omnitrope</i> <sup>®</sup> - pierwotna wersja AKL (26-04-2018 r.)					
Rejestr PATRO	<i>Beck-Peccoz 2012</i> (pełnotekstowa publikacja)	nd	nd	Metodyka i założenia badania PATRO (brak wyników)	[2]
	<i>Ferone 2017</i> (pełnotekstowa publikacja)	Sierpień 2015 r.	67	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki po 7 latach dla kohorty włoskiej	[1]
	<i>Beck-Peccoz 2017</i> (abstrakt)	Grudzień 2016 r.	1121	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[8]
	<i>Beck-Peccoz 2016</i> (poster konferencyjny)	Marzec 2016 r.	1043	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[3]
	<i>Beck-Peccoz 2016</i> (abstrakt)	Listopad 2015	996	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[9]
	<i>Stalla 2016</i> (abstrakt)	Wrzesień 2015 r.	954	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[7]
	<i>Beck-Peccoz 2015</i> (poster konferencyjny)	30 styczeń 2015 r.	855	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[4]
	<i>Beck-Peccoz 2015</i> (abstrakt)	Listopad 2014 r.	800	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[6]
	<i>Beck-Peccoz 2014</i> (abstrakt)	Listopad 2013 r.	600	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[5]
Efektywność praktyczna (rzeczywista) dla preparatu <i>Omnitrope</i> <sup>®</sup> - aktualizacja AKL (18-02-2018 r.)					
Rejestr PATRO	<i>Beck-Peccoz 2018</i> (abstrakt)	Październik 2017 r.	1241	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[10]

Badanie	Publikacja (rodzaj)	Data odjęcia danych (okres obserwacji)	N	Opis	Referencja
	Beck-Peccoz 2018 (poster konferencyjny)	Listopad 2017 r.	1236	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[11]

nd – nie dotyczy

W załączniku niniejszego dokumentu (Załącznik 1.1) zostaną przedstawione wyniki zarówno z abstraktu konferencyjnego Beck Peccoz 2018a [10], jak i posteru Beck Peccoz 2018p [11].

Należy podkreślić, iż *PATRO* to obserwacyjne, postmarketingowe (wieloośrodkowe, trwające) badanie bez grupy kontrolnej, w którym oceniano długoterminowe efekty leczenia (skuteczność i bezpieczeństwo) preparatem *Omnitrope*<sup>®</sup> w populacji pacjentów z GHD otrzymujących leczenie hormonem wzrostu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie *PATRO* zostało przeprowadzone w wielu krajach Europy i stanowi element Planu Zarządzania Ryzykiem dla preparatu *Omnitrope*<sup>®</sup>.

Do badania włączono pacjentów  $\geq 15$  r.ż. (tj. dorosłych oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie określanych w badaniu jako ‘adults’) otrzymujący lek *Omnitrope*<sup>®</sup> w terapii zastępczej GHD. Wskazana populacja jest zgodna z populacją określoną we wniosku refundacyjnym.

Wyniki badania *PATRO* (przedstawione w Załączniku 1.1) stanowią istotne dane o ocenianej interwencji (*Omnitrope*<sup>®</sup>) zgromadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Na ich podstawie można wnioskować, że oceniany produkt leczniczy (*Omnitrope*<sup>®</sup>) jest bezpieczną terapią w leczeniu ciężkiego GHD u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Najbardziej aktualne dane przedstawione w posterze i abstrakcie z 2018 roku [10, 11] są zbieżne w zakresie wnioskowania z danymi przedstawionymi w raporcie Wnioskodawcy.

2) *Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenia kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Model ekonomiczny nie umożliwia obliczenia ceny progowej.

W rozdziale 16.6 (str. 116-118) przedstawionej przez Wnioskodawcę analizy ekonomicznej dla leku *Omnitrope*<sup>®</sup> opisano sposób wyznaczania ceny progowej w programie *TreeAge*<sup>®</sup>. Dołączony model umożliwia, zatem obliczenie ceny progowej. W załączniku 1.2 opisano analizę progową wykonaną dla nowego progu opłacalności oraz zamieszczono, w jaki sposób przeprowadzono analizę progową dla leku *Omnitrope*<sup>®</sup> z wykorzystaniem programu *TreeAge*<sup>®</sup>.

- 3) *Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia) oraz analiza wpływu na budżet nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej i w analizie wpływu na budżet nie testowano wariantu zakładającego stosowanie maksymalnej dopuszczalnej w ramach wnioskowanego programu lekowego dawki dobowej leku wynoszącej 0,8 mg. W ChPL Omnitrope widnieje zapis, że: „dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę”, co sugeruje, że jest możliwe, że maksymalna dawka dobowa przekroczy maksymalną dawkę dobową testowaną przez wnioskodawcę w modelu (0,39 mg).*

W załączniku 1.3 przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla wariantu zakładającego stosowanie maksymalnej dopuszczalnej w ramach wnioskowanego programu lekowego dawki dobowej leku wynoszącej 0,8 mg.

- Ponadto w związku ze zmianą wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającą z ukazania się obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014-2016 (M.P.2018.1054 z dnia 2016.10.31), proszę o dokonanie oszacowań w analizie ekonomicznej zgodnie z nowym progmem (139 953 zł/QALY).

Oszacowania analizy ekonomicznej (analiza progowa wraz z analizą probabilistyczną) zgodnie z nowym progmem opłacalności (139 953 PLN/QALY) przedstawiono w załączniku 1.2.

# 1 ZAŁĄCZNIK DO UZUPEŁNIENIA

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy klinicznej (tj. ocena efektywności praktycznej preparatu *Omnitrope*<sup>®</sup>) zawierające najbardziej aktualne wyniki do badania PATRO pochodzące z abstraktu *Beck Peccoz 2018a* [10], jak i posteru *Beck Peccoz 2018p* [11].

## 1.1. ANALIZA KLINICZNA

### 1.1.1. Charakterystyka badania

Wiarygodność badania PATRO została oceniona w pierwotnej wersji raportu Wnioskodawcy (załącznik 18.5.4.3 str. 201) za pomocą skali NICE i nie uległa zmianie. Badanie otrzymało 7 na 8 punktów w skali NICE co charakteryzuje je jako badanie o wysokiej wiarygodności wewnętrznej.

Charakterystykę badania (PATRO) w oparciu o zidentyfikowane dane (*Beck Peccoz 2018p* [11], *Beck Peccoz 2018a* [10]) przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 2 PATRO (*Beck-Peccoz 2018p* – poster konferencyjny) [11]

PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018p</i> )		
Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne (postmarketingowe) bez grupy kontrolnej, oceniające długoterminowe efekty leczenia preparatem <i>Omnitrope</i> <sup>®</sup> w populacji pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Wyniki przedstawione w niniejszej populacji dotyczą pacjentów z 72 ośrodków rozmieszczonych w 8 krajach Europy (data odcięcia danych: listopad 2017 r.). Rejestr PATRO jest badaniem niezakończonym (trwającym), stanowiącym element Planu Zarządzania Ryzykiem dla preparatu <i>Omnitrope</i> <sup>®</sup> .		
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci (mężczyźni lub kobiety) otrzymujący <i>Omnitrope</i><sup>®</sup> w leczeniu GHD (postać izolowana lub wielohormonalna);</li> <li>• Chorzy, którzy poprzednio otrzymywali rhGH (inny produkt);</li> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niespełnienie ww. kryteriów włączenia.</li> </ul>		
Populacja		
Liczba pacjentów, N		
1236		
Wcześniejsza terapia zastępcza rhGH, n (%)		
629 (50,9)		
Mężczyźni/kobiety, n (%)		
634 (51,3) / 602 (48,7)		
Mężczyźni/kobiety, n (%)	Izolowana GHD	60 (4,9*)/88 (7,1*)
	Wielohormonalna GHD	569 (46,0*)/ 509 (41,2*)
	Inna	5 (0,4*)/ 5 (0,4*)
Średni wiek (lata), (SD)		
49,4 (15,3)		
Średni wiek (lata), (SD)	Izolowana GHD	45,3 (15,5)
	Wielohormonalna GHD	50,1 (15,2)

PATRO (Beck-Peccoz 2018p)		
Średni BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD)	Inna	42,1 (15,0)
	Średni BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD)	29,5 (6,3)
	Izolowana GHD	30,3 (7,5)
	Wielohormonalna GHD	29,4 (6,2)
	Inna	27,9 (4,5)
Postać GHD, n (%)	Izolowana	148 (12,0*)
	Wielohormonalna	1078 (87,2*)
Początek GHD, n (%)	Inna	10 (0,8*)
	Zdiagnozowany w dzieciństwie	188 (15,2)
	Zdiagnozowany w wieku dorosłym	1038 (84,0)
	Brak danych	10 (0,8)
Początek GHD zdiagnozowany w dzieciństwie, n (%)	Izolowana	27 (14,4*)
	Wielohormonalna	159 (84,6*)
Początek GHD zdiagnozowany w wieku dorosłym, n (%)	Inna	2 (1,0*)
	Izolowana	119 (11,5*)
	Wielohormonalna	915 (88,1*)
Liczba włączonych pacjentów w poszczególnych krajach, n (%)	Inna	4 (0,4*)
	UK	380 (30,7)
	Niemcy	325 (26,3)
	Szwecja	285 (23,1)
	Włochy	91 (7,4)
	Holandia	57 (4,6)
	Francja	54 (4,4)
	Hiszpania	35 (2,8)
Liczba niedoborów hormonów, oprócz GHD u pacjentów z wielohormonalną GHD (N=1069^)	Czechy	9 (0,7)
	Dodatkowy 1 niedobór hormonów	220 (21)
	Dodatkowe 2 niedobory hormonów	302 (28)
	Dodatkowe 3 niedobory hormonów	426 (40)
	Dodatkowe 4 niedobory hormonów	121 (11)
<b>INTERWENCJA</b>		
Schemat leczenia	Przedstawiony w AKL Wnioskodawcy (publikacja <i>Ferone 2017</i> )	
Średni okres obserwacji, lata	Brak danych (mając na uwadze, iż wyniki dla populacji włoskiej z datą odcięcia na sierpień 2015 obejmowały okres do 7 lat – można oszacować iż prezentowane wyniki dotyczą okresu obserwacji wynoszącego około <u>9 lat i 3 miesiące</u> ) Data odcięcia: listopad 2017 r.	
<b>METODYKA (ocena wiarygodności)</b>		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IV C	
Liczba ośrodków	72 ośrodki (13 w Wielkiej Brytanii, 6 w Szwecji, 30 w Niemczech, 8 we Włoszech, 2 w Holandii, 2 w Hiszpanii, 9 we Francji, 2 w Czechach)	

PATRO (Beck-Peccoz 2018p)	
Stan upublicznienia	<i>Beck-Peccoz Paolo, Höybye Charlotte, Murray RD, Simsek Suat, Zabransky Markus, Zouater Hichem, Stalla Günter. Latest safety outcomes from the PATRO Adults study of Omnitrope® for the treatment of adult patients with growth hormone deficiency. ECE 2018, Barcelona, Spain, 19–22 June 2018. Endocrine Abstracts (2018) 56 P749.</i>
Zaprojektowane celem wykazania	Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Omnitrope® w terapii GHD.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.
Randomizacja	Nd
Ukrycie kodu randomizacji	Nd
Zaślepienie	Nd
Analiza wyników	Analiza bezpieczeństwa przedstawiona dla populacji safety set (SAF)
Analiza statystyczna	Brak danych
Utrata z badania	263 pacjentów (21,3%) zaprzestało leczenia w czasie trwania badania, z czego 63 pacjentów (5,1%*) zrezygnowało z powodu AEs (w tym 25 pts. z powodu ADRs w tym bólu głowy, obrzęku i artralgi). Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były: brak chęci kontynuowania iniekcji (n=51, 4,1%*), utrata z okresu obserwacji (n=27; 2,2%*), zmiana na inny preparat rhGH (n=19; 1,5%*).
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 7/8
Sponsor badania	<i>Sandoz International / Hexal AG</i>
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Utrata z badania (ogółem, z powodu zdarzeń/działań niepożądanych);</li> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z zastosowanym leczeniem);</li> <li>▪ Ciężkie działania niepożądane związane z nowotworami złośliwymi lub cukrzycą;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z zastosowanym leczeniem, w podziale na stopnie nasilenia);</li> <li>▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu;</li> <li>▪ Zmiana obserwowanych zdarzeń niepożądanych po terapii Omnitrope® (tj. brak zmiany, wzrost, redukcja, przerwanie, rezygnacja oraz brak danych).</li> </ul>
Wyniki	<p>Na podstawie analizy najnowszych wyników (<i>snapshot analysis</i>) do rejestru PATRO, przedstawionej w posterze konferencyjnym <i>Beck-Peccoz 2018p</i> (N=1236) wykazano, że leczenie dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu jest dobrze tolerowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych rhGH, jak i u pacjentów otrzymujących wcześniej terapię zastępczą rhGH.</p> <p>Odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienia AEs ogółem wynosiły 64,8% (n=801), z czego 7,1% (n=88) zostało zakwalifikowanych, jako mające potencjalny związek z zastosowanym leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u 321 pacjentów (26%), z czego jedynie u 18 pacjentów (1,5%) mogły mieć one związek z zastosowanym leczeniem. W czasie trwania badania odnotowano 16 zgonów, z czego żaden nie był związany z zastosowanym leczeniem. Najczęściej występujące AEs to: bóle głowy, bóle stawów, mięśni oraz obrzęki obwodowe.</p> <p><u>Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w zakresie analizowanej interwencji.</u></p>

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; nd – nie dotyczy; ^Populacja nie uwzględnia wyników dla 9 pacjentów; uwzględnione dodatkowe niedobory hormonów (oprócz niedoboru hormonu wzrostu): hormon adrenokortykotropowy, hormon luteinizujący / hormon folikulotropowy, hormon pobudzający tarczycę i prolaktyna; ADRs - działanie niepożądane leku



Tabela 3 PATRO (Beck-Peccoz 2018 – abstrakt) [10]

PATRO (Beck-Peccoz 2018a)	
<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne (postmarketingowe) bez grupy kontrolnej, oceniające długoterminowe efekty leczenia preparatem <i>Omnitrope</i><sup>®</sup> w populacji pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Wyniki przedstawione w niniejszej populacji dotyczą najbardziej aktualnych wyników (data odcięcia danych: październik 2017 r.). Rejestr PATRO jest badaniem niezakończonym (trwającym), stanowiącym element Planu Zarządzania Ryzykiem dla preparatu <i>Omnitrope</i><sup>®</sup>.</p>	
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci otrzymujący <i>Omnitrope</i><sup>®</sup> w leczeniu GHD (postać izolowana lub wielohormonalna);</li> <li>• Chorzy, którzy poprzednio otrzymywali rhGH (inny produkt);</li> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niespełnienie ww. kryteriów włączenia.</li> </ul>	
Populacja	<i>Omnitrope</i> <sup>®</sup>
Liczba pacjentów, N	1241
Wcześniejsza terapia zastępcza rhGH, n (%)	619 (51,0)
Średni wiek (lata), (SD)	49,5 (15,3)
Średni BMI, kg/m <sup>2</sup> . (SD)	29,5 (6,3)
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	Przedstawiony w AKL Wnioskodawcy (publikacja <i>Ferone 2017</i> )
Średni okres obserwacji, lata	Brak danych (mając na uwadze, iż wyniki dla populacji włoskiej z datą odcięcia na sierpień 2015 obejmowały okres do 7 lat – można oszacować iż prezentowane wyniki dotyczą okresu obserwacji wynoszącego około <u>9 lat i 2 miesiące</u> ) Data odcięcia: październik 2017 r.
METODYKA (ocena wiarygodności)	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IV C
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Stan upublicznienia	<i>Beck-Peccoz Paolo, Höybye Charlotte, Murray Robert D, Simsek Suat, Zabransky Markus, Stalla Gunter Karl. PATRO Adults Study Of Omnitrope<sup>®</sup> For The Treatment Of Adult Patients With Growth Hormone Deficiency: Latest Results On Safety. Endocrine Reviews, Volume 39, Issue 2 Supplement, April 2018.</i>
Zaprojektowane celem wykazania	Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu <i>Omnitrope</i> <sup>®</sup> w terapii GHD.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.
Randomizacja	Nd
Ukrycie kodu randomizacji	Nd
Zaślepienie	Nd
Analiza wyników	Analiza bezpieczeństwa przedstawiona dla populacji <i>safety set</i> (SAF)
Analiza statystyczna	Brak danych
Utrata z badania	243 pacjentów (19,6*) zaprzestało leczenia w czasie trwania badania, z czego 59 pacjentów (4,8*%) zrezygnowało z powodu AEs.
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 7/8
Sponsor badania	<i>Sandoz</i>
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Utrata z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);</li> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z zastosowanym leczeniem);</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z zastosowanym leczeniem);</li> </ul>

PATRO (Beck-Peccoz 2018a)	
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu.</li> </ul> <p>Najbardziej aktualne doniesienie dot. rejestru PATRO zostało przedstawione jedynie w formie abstraktu (z 2018 roku). Obejmuje wyniki dla kohorty 1241 dorosłych, europejskich pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.</p> <p>Na podstawie analizy wstępnej (<i>interim analysis</i>) do rejestru PATRO, przedstawionej w abstrakcie konferencyjnym Beck-Peccoz 2018a wykazano, że leczenie dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu jest dobrze tolerowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych rhGH, jak i u pacjentów otrzymujących wcześniej terapię zastępczą rhGH.</p> <p>Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wyniosła 63,5% (n=771), z czego jedynie u 7,0% pacjentów (n=85) stwierdzono, że odnotowane zdarzenia niepożądane mogą mieć potencjalny związek z zastosowanym leczeniem. Ciężkie działania niepożądane (tj. SAEs potencjalnie związane z leczeniem) obserwowano u 1,5% pacjentów (n=18), w tym odnotowano 2 przypadki cukrzycy.</p> <p>Wyniki niniejszego abstraktu są zbieżne w zakresie wnioskowania dot. bezpieczeństwa preparatu <i>Omnitrope</i><sup>®</sup> względem danych zamieszczonych w pierwotnej wersji AKL Wnioskodawcy (tj. złożonej do AOTMiT)</p>

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; nd – nie dotyczy

### 1.1.2. Bezpieczeństwo

W niniejszym rozdziale zostaną przedstawione najbardziej aktualne dane, zarówno z posteru Beck Peccoz 2018p [11], jak i abstraktu konferencyjnego Beck Peccoz 2018a [10], w których uwzględniono wyniki analizy wstępnej dla dużej kohorty pacjentów (odpowiednio 1236 i 1241 pacjentów) obejmującej najdłuższy okres *follow-up* (ponad 9 lat).

We włączonym badaniu PATRO analizowano wszystkie raportowane punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa:

- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z zastosowanym leczeniem);
- Zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z zastosowanym leczeniem, w podziale na stopnie nasilenia);
- Zmiana obserwowanych zdarzeń niepożądanych po zastosowanej terapii zastępczej hormonem wzrostu *Omnitrope*<sup>®</sup> (tj. brak zmiany, wzrost, redukcja, przerwanie, rezygnacja oraz brak danych).

### 1.1.2.1. Zgony

Dane dotyczące liczby odnotowanych zgonów w czasie leczenia preparatem *Omnitrope*<sup>®</sup> przedstawiono w posterze konferencyjnym *Beck-Peccoz 2018p* [11].

W analizowanym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej (data odcięcia: listopad 2017 r.) obserwowano bardzo niski odsetek zgonów u pacjentów otrzymujących rhGH w postaci preparatu *Omnitrope*<sup>®</sup> wynoszący 1,3%. Na 1236 pacjentów włączonych do analizy bezpieczeństwa odnotowano 16 zgonów. Należy podkreślić, iż wszystkie odnotowane zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem rhGH.

W zakresie analizowanego punktu końcowego powyższe dane dotyczą najdłuższego okresu *follow-up* oraz populacji o największej liczebności. W materiałach pełnotekstowych (*Ferrone 2017*) nie oceniano częstości wystąpienia zgonów.

### 1.1.2.2. Utrata pacjentów z badania

We włączonym badaniu obserwacyjnym PATRO analizowano odsetki pacjentów, których utracono z badania (utrata pacjentów ogółem, przerwanie leczenia z powodu AEs). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 4 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania PATRO dla *Omnitrope*<sup>®</sup> (*Beck-Peccoz 2018p* [11]), *Beck-Peccoz 2018a* [10])

Badanie (publikacja)	Data odcięcia danych	rhGH <i>Omnitrope</i> <sup>®</sup>		GRADE
		N	n (%)	
Utraty pacjentów ogółem				
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018 p</i> [11])	Listopad 2017 r.	1236	263 (21,3)	Niska
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018 a</i> [10])	Październik 2017 r.	1241	243 (19,6*)	Niska
Utraty pacjentów z powodu AEs				
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018 p</i> [11])	Listopad 2017 r.	1236	63 (5,1*)	Niska
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018 a</i> [10])	Październik 2017 r.	1241	59 (4,8*)	Niska
Utraty pacjentów z powodu AEs związanych z leczeniem (tj. działań niepożądanych)				
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018 p</i> [11])	Listopad 2017 r.	1236	25 <sup>^</sup> (2,0*)	Niska

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup> w tym ból głowy, obrzęk i artralgia.

Odsetek utraty pacjentów z badania ogółem waha się od prawie 19,6% do 21,3% w zależności od analizowanego źródła danych. Odsetek pacjentów (4,2% - 6,7%), którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był niski i wynosił około 5%, a z powodu działań niepożądanych 2%.

Na tej podstawie można wnioskować, że długotrwałe stosowanie terapii

zastępczej hormonem wzrostu *Omnitrope*<sup>®</sup> jest dobrze tolerowane i nie powoduje zwiększenia częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Wśród innych powodów rezygnacji autorzy posteru konferencyjnego *Beck-Peccoz 2018* [11] wymieniają także: brak chęci kontynuowania iniekcji (n=51, 4,1%), utrata z okresu obserwacji (n=27; 2,2%), zmiana na inny preparat rhGH (n=19; 1,5%).

### 1.1.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu PATRO analizowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. *serious adverse events*, SAEs) oraz SAEs najprawdopodobniej związanych z zastosowanym leczeniem.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, prawdopodobnie związane z leczeniem) z badania PATRO dla *Omnitrope*<sup>®</sup> (*Beck-Peccoz 2018p* [11]), *Beck-Peccoz 2018a* [10])

Badanie (publikacja)	Data odcięcia danych	rhGH <i>Omnitrope</i> <sup>®</sup>			GRADE
		N	n (%)	Liczba AEs	
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)					
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018p</i> [11])	Listopad 2017 r.	1236	321 (26,0)	622	Niska
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018a</i> [10])	Październik 2017 r.	1241	305 (24,6*)	586	Niska
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem					
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018p</i> [11])	Listopad 2017 r.	1236	18 (1,5)	26	Niska
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018a</i> [10])	Październik 2017 r.	1241	18 (1,5)	26	Niska

W najbardziej aktualnym posterze konferencyjnym *Beck-Peccoz 2018p* [11]) do badania PATRO, w którym wyniki przedstawiono na 1236 pacjentów odnotowano 622 ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych u 321 pacjentów (26%). Podobną częstość wystąpienia SAEs odnotowano w abstrakcie konferencyjnym (*Beck-Peccoz 2018a* [10]): 24,6% (586 SAEs u 305 pacjentów).

Należy podkreślić, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAEs prawdopodobnie związane z leczeniem (w obu analizowanych źródłach) był bardzo niski i wynosił 1,5% (26 SAEs odnotowanych u 18 pac.). Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem wystąpiły 2 przypadki cukrzycy (*Beck-Peccoz 2018a*, *Beck-Peccoz 2018p*) oraz 2 przypadki nowotworu (*Beck-Peccoz 2018p*) – szczegółowe dane dotyczące ww. 4 pacjentów, u których wystąpiły SAEs przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6 Opis 4 przypadków, u których wystąpiły SAEs związane z cukrzycą lub nowotworem pochodzących z badania PATRO dla Omnitrope® (Beck-Peccoz 2018p [11])

Beck-Peccoz 2018p [11]	Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA			
	Cukrzyca (pogorszenie)		Rak podstawonokomórkowy skóry	Czerniak złośliwy
Wskazanie, wiek *, płeć, wcześniejsza terapia zastępcza rhGH (TAK/NIE)	mGHD, 72 lata, M, TAK	mGHD, 45 lat, M, NIE (naïve)	mGHD, 31 lat, M, NIE (naïve)	mGHD, 72 lat, K, NIE (naïve)
Początek GHD	AO-GHD	AO-GHD	CO-GHD	AO-GHD
Czas do wystąpienia SAEs (w dniach)^	1	127	136	313
Stopień nasilenia SAEs	Łagodny	Łagodny	Umiarkowany	Umiarkowany
Punkt końcowy	Trwający	Trwający	Trwający	Rozwiązany
Działania podjęte względem leczenia rhGH	Czasowo przerwano leczenie	Rezygnacja z leczenia	Brak zmian	Rezygnacja z leczenia
Historia medyczna	Przewlekła choroba: cukrzyca typu 2	Przewlekła choroba: cukrzyca	Choroby w przeszłości: białaczka limfocytowa; ostra białaczka limfatyczna	Przewlekła choroba: guz przysadki

mPHD - wielohormonalna GHD (tj. niewydolność wielu hormonów przysadkowych); M - mężczyzna; K - kobieta; AO-GHD - początek niedoboru hormonu wzrostu w wieku dorosłym; CO-GHD - początek niedoboru hormonu wzrostu w dzieciństwie; \* Wiek pacjenta w momencie wystąpienia SAEs; ^Czas do wystąpienia SAEs po rozpoczęciu leczenia Omnitrope®; rhGH - ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (somatropina)

#### 1.1.2.4. Zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły zarówno zdarzenia niepożądane ogółem, jak i zdarzenia niepożądane mające prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem raportowane w badaniu PATRO, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane (ogółem, prawdopodobnie związane z leczeniem) z badania PATRO dla Omnitrope® (Beck-Peccoz 2018p [11]), Beck-Peccoz 2018a [10])

Badanie (publikacja)	Data odcięcia danych	rhGH Omnitrope®			GRADE
		N	n (%)	Liczba AEs	
Zdarzenia niepożądane (AEs)					
PATRO (Beck-Peccoz 2018p [11])	Listopad 2017 r.	1236	801 (64,8)	3420	Niska
PATRO (Beck-Peccoz 2018a [10])	Październik 2017 r.	1241	771 (63,5)	3219	Niska
Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem (ang. <i>adverse drug reaction</i> , ADR)					
PATRO (Beck-Peccoz 2018p [11])	Listopad 2017 r.	1236	88 (7,1)	150	Niska
PATRO (Beck-Peccoz 2018a [10])	Październik 2017 r.	1241	85 (7,0)	149	Niska

W czasie trwania badania PATRO (wyniki dla N=1236 [11]) odnotowano łącznie 3420 zdarzeń niepożądanych wśród 801 pacjentów (64,8%). Łącznie u 88 chorych (7,1%) odnotowano 150 ADR (tj. zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem). Wśród raportowanych ADRs należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (20 chorych),

zaburzenia układu nerwowego (25 chorych) i zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (33 chorych) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (7 chorych). Większość obserwowanych AEs miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących z częstością większą niż 2/1000 pacjento-lat zaliczono: bóle stawów (15 pacjentów; częstość 4,06), bóle mięśni (15 pacjentów; częstość 4,06), bóle głowy (13 pacjentów, częstość 3,52) i obrzęk obwodowy (9 pacjentów, częstość 2,43). Wśród odnotowanych ADRs żadne nie było niespodziewane.

Wyniki badania PATRO przedstawione w abstrakcie konferencyjnym (N=1241) są zbliżone do danych opisanych powyżej. U 771 pacjentów (63,5%) odnotowano łącznie 3219 zdarzeń niepożądanych ogółem, z czego jedynie 7% (85 pacjentów) zostało zakwalifikowanych przez badaczy za mający prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (zaburzenia mięśniowo-szkieletowe / tkanki łącznej: 31 pac., zaburzenia układu nerwowego: 26 pac., zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: 20 pac.).

Podsumowując, wyniki dużego, międzynarodowego badania PATRO stanowiącego bazę danych w zakresie bezpieczeństwa stosowania preparatu hormonu wzrostu *Omnitrope*<sup>®</sup>, wskazują na dobrą tolerancję ocenianej interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z GHD.

#### 1.1.2.5. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia

W posterze konferencyjnym *Beck-Peccoz 2018p* [11] do PATRO prezentowanym w ramach *European Congress of Endocrinology* przedstawiono informacje dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych w zależności od stopnia ich nasilenia (tj. łagodne, umiarkowane, poważne). Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia z badania PATRO dla *Omnitrope*<sup>®</sup> (*Beck-Peccoz 2018p* [11])

Badanie (publikacja)	Czas trwania leczenia w miesiącach, średnia (SD)	rhGH <i>Omnitrope</i> <sup>®</sup>			GRADE
		N	n (%)	Liczba AEs	
AEs o łagodnym stopniu nasilenia					
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018 p</i> [11])	Listopad 2017 r.	1236	657 (53,2)	2221	Niska
AEs o umiarkowanym (średnim) stopniu nasilenia					
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018 p</i> [11])	Listopad 2017 r.	1236	382 (30,9)	858	Niska
AEs o poważnym (dużym) stopniu nasilenia					
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018 p</i> [11])	Listopad 2017 r.	1236	116 (9,4)	197	Niska

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że długoterminowa terapia zastępcza hormonem wzrostu w postaci preparatu *Omnitrope*<sup>®</sup> jest związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym (53,2%) do umiarkowanego (30,9%). Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu (poważnych) była bardzo niska i nie przekroczyła 10%. U ponad połowy pacjentów obserwowano zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu, a u 1/3 pacjentów o nasileniu umiarkowanym, wskazując tym samym na dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji w rzeczywistej praktyce klinicznej.

#### 1.1.2.6. Zmiana zdarzeń niepożądanych po zastosowanym leczeniu preparatem *Omnitrope*<sup>®</sup>

W badaniu PATRO (poster *Beck-Peccoz 2018p* [11]) analizowano również zmianę obserwowanych zdarzeń niepożądanych po zastosowanej terapii zastępczej hormonem wzrostu *Omnitrope*<sup>®</sup>. Analizowano następujące parametry: brak zmiany, wzrost, redukcję przerwanie, rezygnację oraz brak danych w zakresie analizowanego punktu końcowego. Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9 Analiza profilu bezpieczeństwa: zmiana zdarzeń niepożądanych po zastosowanym leczeniu preparatem *Omnitrope*<sup>®</sup> - PATRO (*Beck-Peccoz 2018p* [11])

Badanie (publikacja)	Data odjęcia danych	rhGH <i>Omnitrope</i> <sup>®</sup>			GRADE
		N	n (%)	Liczba AEs	
Brak zmiany AEs					
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018 p</i> [11])	Listopad 2017 r.	1236	742 (60,0)	3085	Niska
Wzrost AEs					
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018 p</i> [11])	Listopad 2017 r.	1236	28 (2,3)	40	Niska
Redukcja AEs					
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018 p</i> [11])	Listopad 2017 r.	1236	65 (5,3)	104	Niska
Przerwanie					
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018 p</i> [11])	Listopad 2017 r.	1236	50 (4,0)	81	Niska
Rezygnacja trwała					
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018 p</i> [11])	Listopad 2017 r.	1236	63 (5,1)	95	Niska
Brak danych (ang. <i>missing</i> )					
PATRO ( <i>Beck-Peccoz 2018 p</i> [11])	Listopad 2017 r.	1236	10 (0,8)	15	Niska

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że długoterminowa terapia zastępcza hormonem wzrostu w postaci preparatu *Omnitrope*<sup>®</sup> jest najczęściej związana z brakiem zmiany w zakresie raportowanych AEs. Zwiększenie (2%) lub zmniejszenie (ok. 5%) zdarzeń niepożądanych obserwowano u znikomego odsetka pacjentów. A zatem, oceniana interwencja

charakteryzuje się dobrym (stabilnym) profilem bezpieczeństwa we wnioskowanej populacji dorosłych pacjentów z GHD w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

### 1.1.3. Podsumowanie (streszczenie)

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 obserwacyjne, postmarketingowe badanie bez grupy kontrolnej – PATRO, oceniające efektywność praktyczną produktu *Omnitrope*<sup>®</sup> we wnioskowanej populacji pacjentów z GHD. Do badania włączono pacjentów  $\geq 15$  r.ż. (tj. dorosłych oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie określanych w badaniu jako ‘adults’) otrzymujący lek *Omnitrope*<sup>®</sup> w terapii zastępczej GHD. Badanie PATRO jest międzynarodowym rejestrem przeprowadzonym w wielu krajach Europy (Niemcy, Francja, Holandia, Hiszpania, Wielka Brytania, Włochy, Szwecja, Czechy), stanowiącym element Planu Zarządzania Ryzykiem dla preparatu *Omnitrope*<sup>®</sup>.

Najbardziej aktualne doniesienie w formie abstraktu oraz posteru z 2018 roku (*Beck-Peccoz 2018*) obejmuje wyniki dla kohorty ponad 1200 dorosłych pacjentów z Europy. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 9 lat<sup>1</sup>.

#### Bezpieczeństwo:

- ❖ Analiza bezpieczeństwa na podstawie międzynarodowego rejestru PATRO, wykazała, że leczenie dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu jest dobrze tolerowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych rhGH, jak i u pacjentów otrzymujących wcześniej terapię zastępczą rhGH. Odsetek zgonów u pacjentów otrzymujących *Omnitrope*<sup>®</sup> był bardzo niski (1,3%; 16 zgonów na 1236 pac.). Należy zaznaczyć, że wszystkie odnotowane zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem rhGH.
- ❖ Częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) wynosiła około 25%, z czego odsetek SAEs prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem był bardzo niski <2% (w tym 2 przypadki cukrzycy oraz 2 przypadki nowotworu). Łącznie u prawie 60% pacjentów raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, większość z nich została uznana, jako niezwiązana z leczeniem.
- ❖ Długoterminowa terapia substytucyjna hormonem wzrostu w postaci preparatu *Omnitrope*<sup>®</sup> była najczęściej związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych o łagodnym (ponad 50%) lub umiarkowanym (ok. 30%) nasileniu. Zdarzenia i działania niepożądane o dużym nasileniu (poważne) obserwowano odpowiednio bardzo rzadko (<10%) lub wcale.
- ❖ Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych zaliczono: bóle głowy, bóle mięśni, obrzęki obwodowe oraz bóle stawów.

Podsumowując, zaktualizowana analiza efektywności praktycznej (bezpieczeństwa) na podstawie obserwacyjnego rejestru PATRO wykazała, że oceniana interwencja jest bezpieczną terapią w leczeniu ciężkiego GHD u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji na podstawie danych RWD jest zbliżony z bezpieczeństwem w oparciu o badania RCT.

Najbardziej aktualne dane przedstawione w posterze i abstrakcie z 2018 roku [10, 11] są zbliżone w zakresie wnioskowania z danymi przedstawionymi w raporcie Wnioskodawcy.

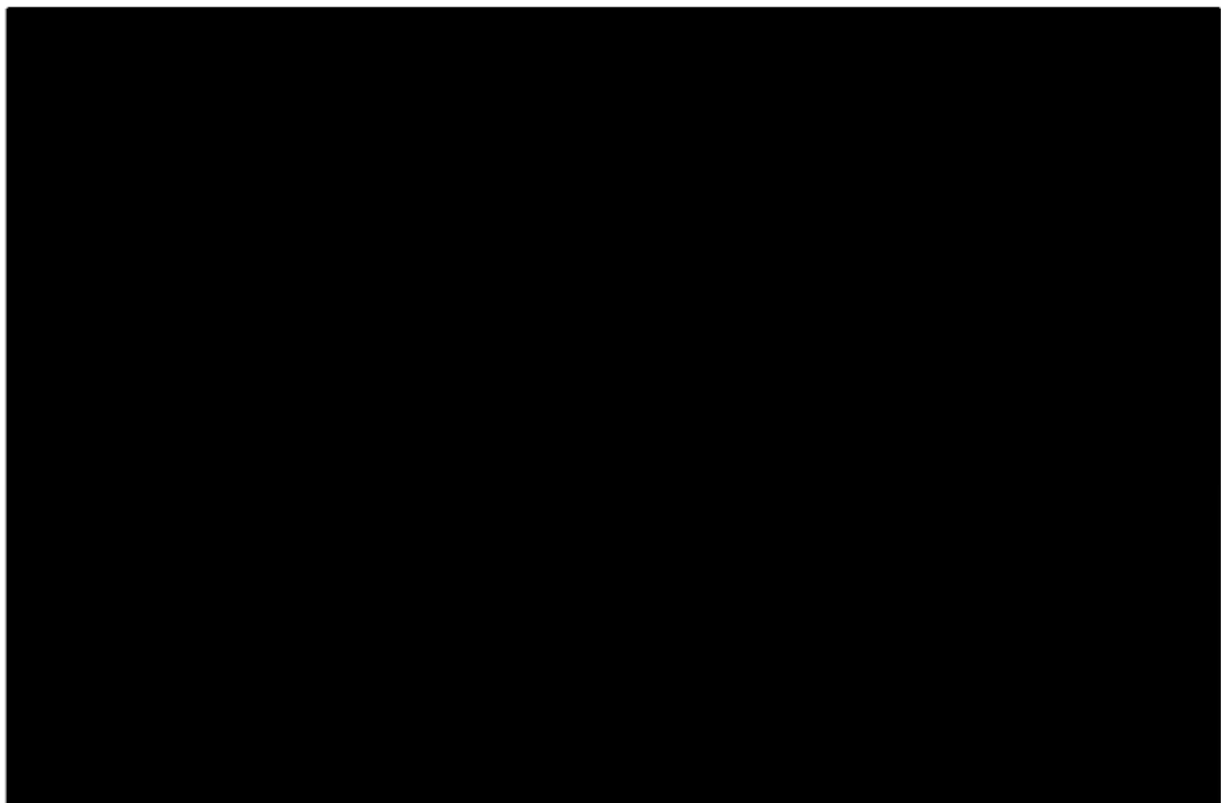
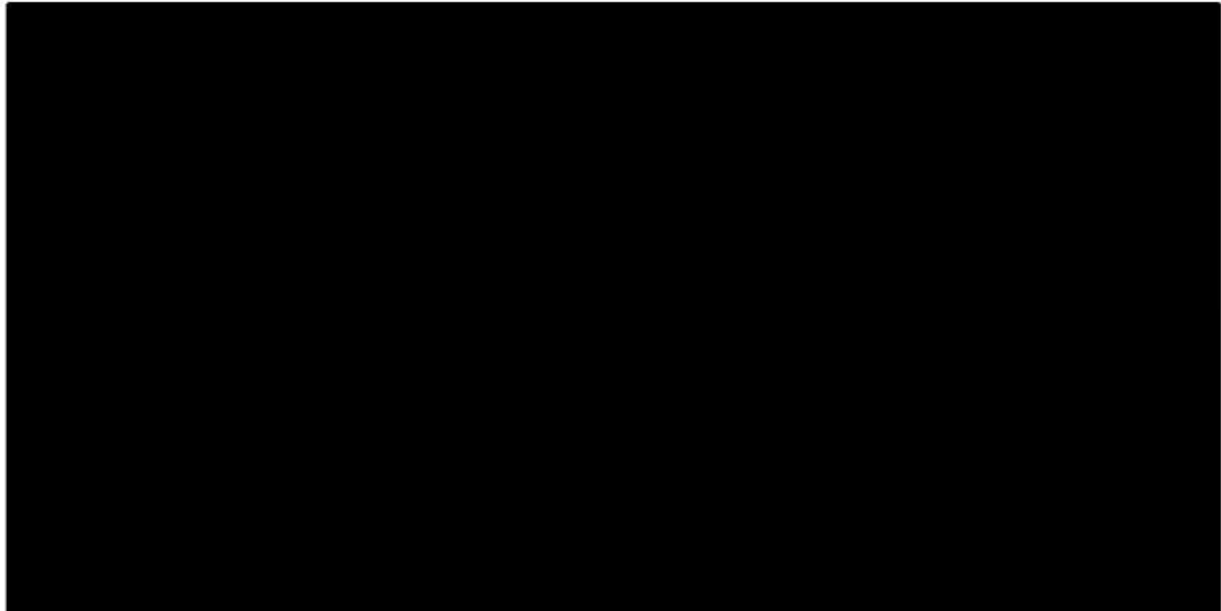
<sup>1</sup> Zgromadzone z rejestru PATRO długoterminowe pełnotekstowe dane dotyczą 7-letniego okresu obserwacji – data odcięcia sierpień 2015 r. (*Ferrone 2017*). W przypadku danych pochodzących z najbardziej aktualnego posteru (*Beck-Peccoz 2018*) można stwierdzić, że zastosowany okres obserwacji (leczenia) wynosi ponad 9 lat (oszacowane na podstawie określonej daty odcięcia danych: listopad 2017 r.).

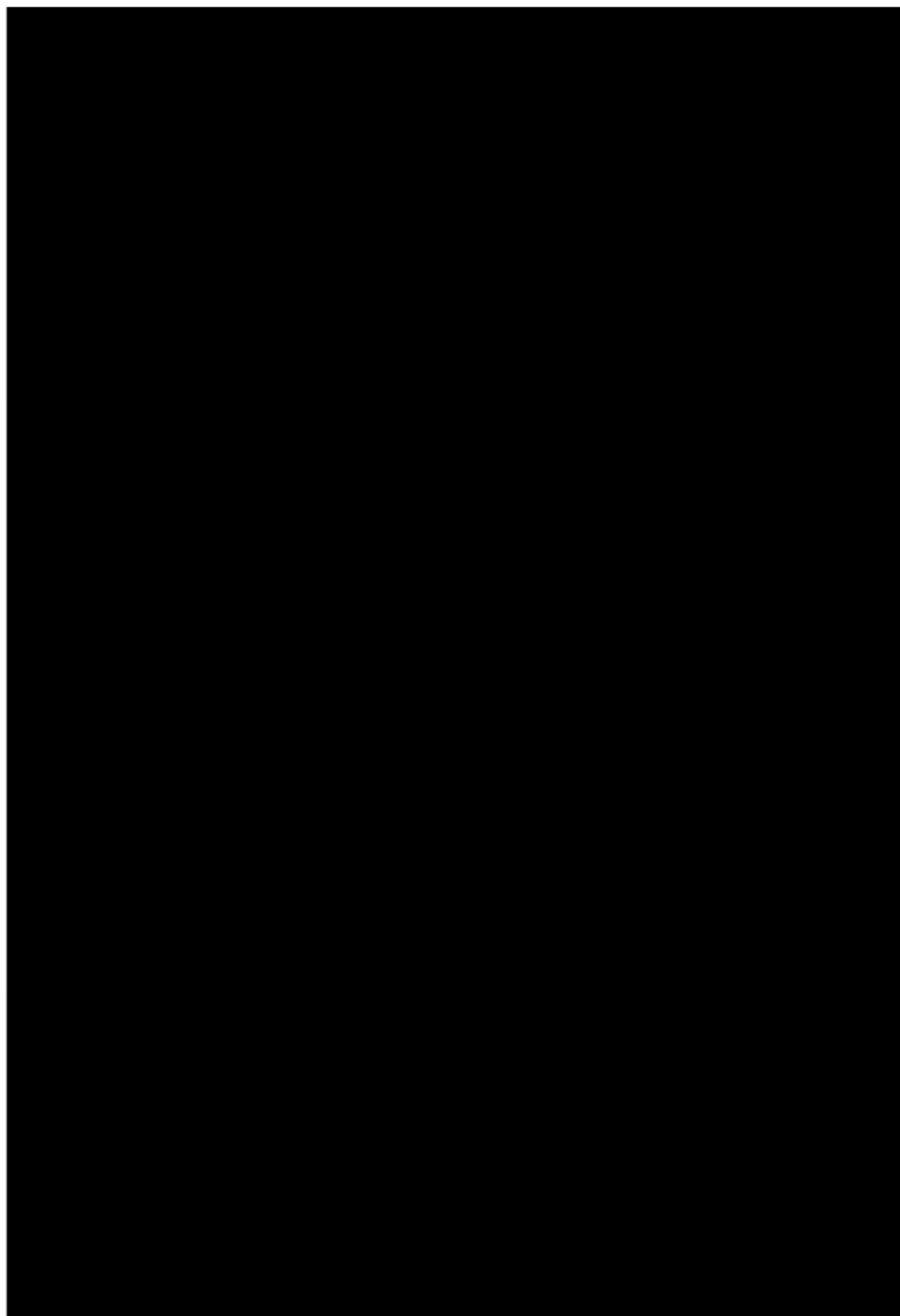


## 1.2. ANALIZA PROGOWA

Sposób obliczenia ceny progowej w modelu

Poniżej przedstawiono sposób, w jaki wykonano analizę progową dla leku *Omnitrope*<sup>®</sup> z wykorzystaniem programu *TreeAge*<sup>®</sup>.





### Analiza progowa

W tabeli poniżej przedstawiono analizę progową dla ocenianych opakowań leku *Omnitrope*<sup>®</sup> oraz za 1 mg somatropiny przyjmując aktualny próg opłacalności 139 953 PLN/QALY.

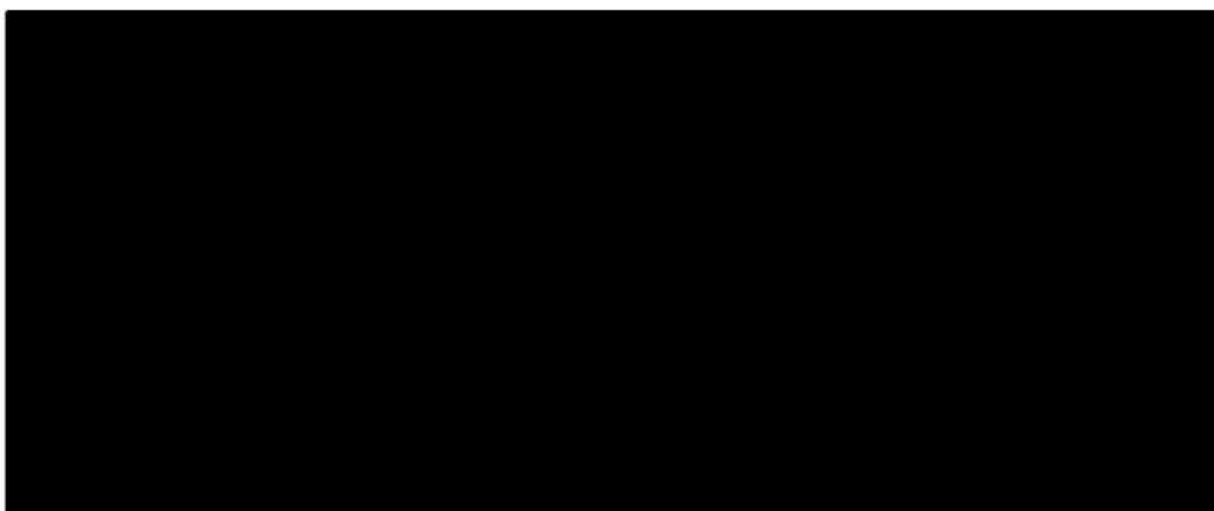
Tabela 10 Analiza progowa

Parametr	Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 139 953 PLN [PLN] z perspektywy płatnika			Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 139 953 PLN [PLN] z perspektywy społecznej		
	5 mg/1,5 ml; 5 wkł.po 1,5 ml	10 mg/1,5 ml; 5 wkł.po 1,5 ml	za 1 mg	5 mg/1,5 ml; 5 wkł.po 1,5 ml	10 mg/1,5 ml; 5 wkł.po 1,5 ml	za 1 mg
Stan podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie SOM (0,29 mg/d)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie SOM (0,22 mg/d)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie SOM (0,39 mg/d)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie SOM (0,80 mg/d)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym (1 784,64 PLN)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt monitorowania w przypadku braku aktywnego leczenia (220,00 PLN)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wartość wyjściowa QoL-AGHDA (7-11)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wiek chorych (48 lat)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Rozkład płci (K: 45%; M: 55%)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Odsetek przerwania leczenia (somatropina): 4,39%	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SMR (1,06; 1,46)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SMR (1,42; 3,34)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia (Kołtowska-Haggstrom 2008)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie (0% koszty; 0% efekty)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont czasowy 2 lata	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont dożywotni (51 lat)	██████	██████	██████	██████	██████	██████

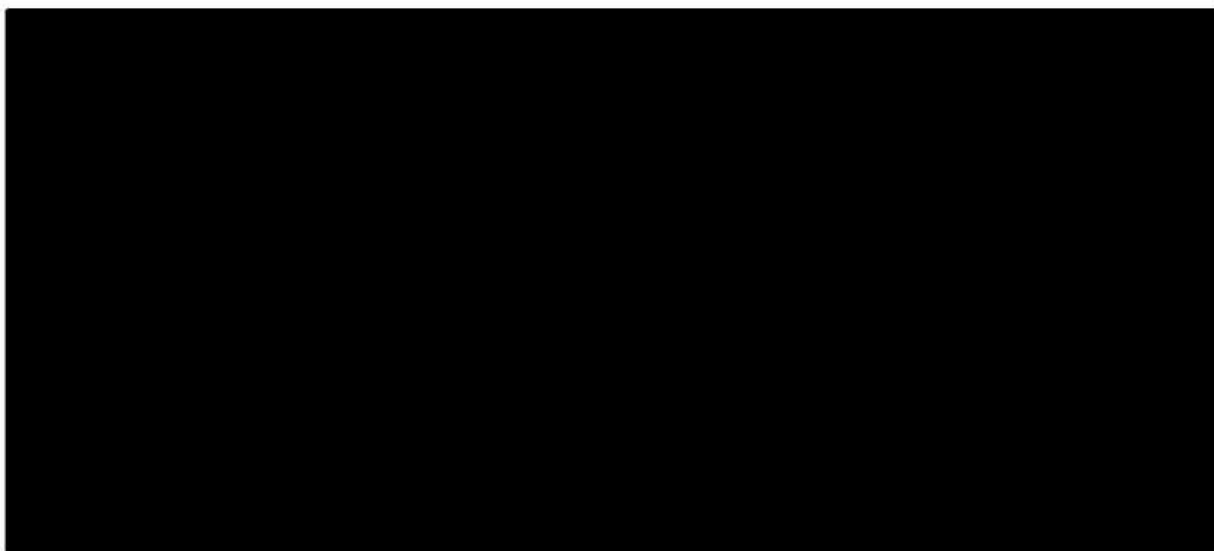
## Analiza probabilistyczna

### ➤ Bez uwzględnienia RSS

Graficzne przedstawienia wyników symulacji *Monte Carlo* dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia znajdują się na poniższych wykresach. Krzywa o kształcie elipsy wyznacza 95% przedział ufności wokół inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność. Przerzywana prosta na wykresie oznacza granicę kosztowej opłacalności dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia; punkty na prawo od krzywej wskazują na kosztową efektywność strategii SOM (rhGH), natomiast na lewo od tej krzywej mówią, iż ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia jest powyżej progu opłacalności.

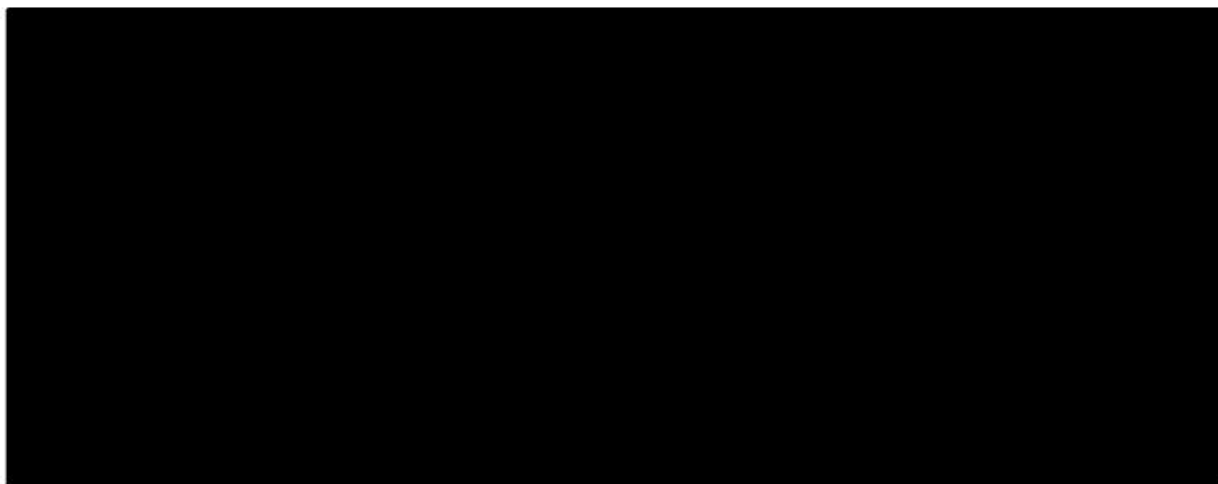


Wykres 1 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa płatnika

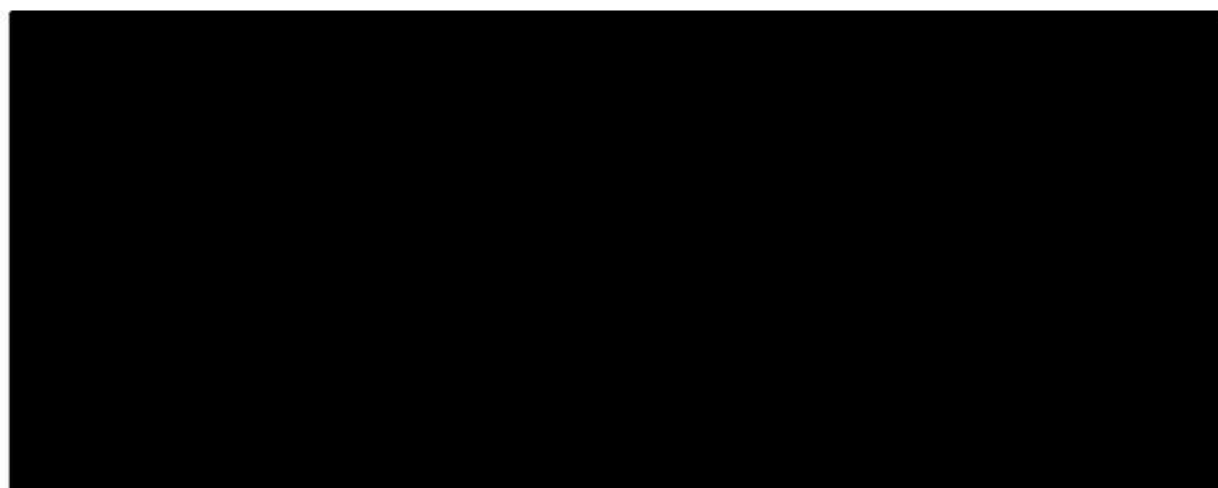


Wykres 2 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa społeczna

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywą akceptowalności typu „*net benefits*” (terminologia używana w programie *TreeAge*<sup>®</sup>), w której każda strategia jest porównywana względem wszystkich pozostałych. Wartości na osi rzędnych oznaczają odsetek iteracji (w symulacji *Monte Carlo*), dla których dana strategia jest kosztowo efektywna („globalnie”, tzn. względem wszystkich innych strategii) przy określonej gotowości do zapłaty za zyskane lata życia skorygowane o jakość (oś odciętych).



Wykres 3 Krzywa akceptowalności (typu „*net benefits*”) strategii leczenia GHD (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa płatnika

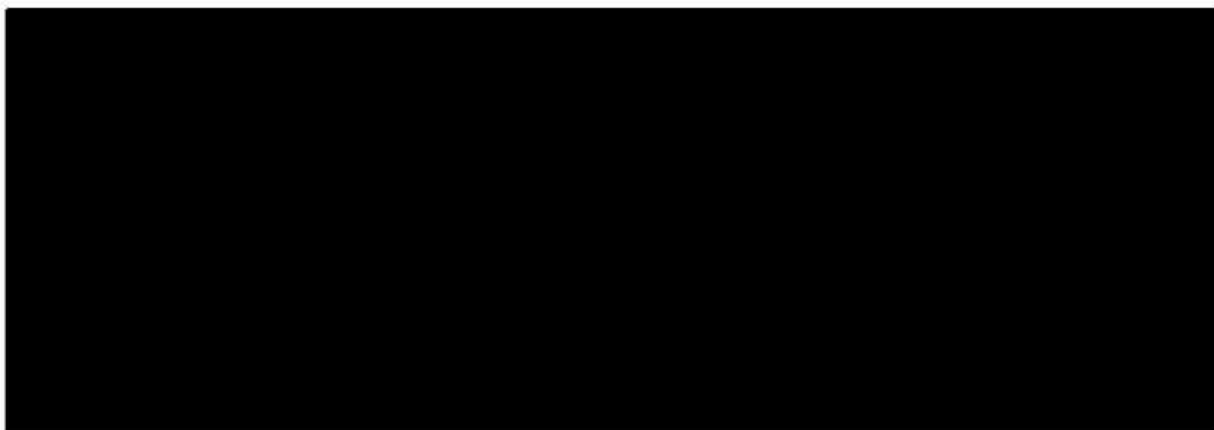


Wykres 4 Krzywa akceptowalności (typu „*net benefits*”) strategii leczenia GHD (jednostka efektywności: QALY) – bez uwzględnienia RSS – perspektywa społeczna

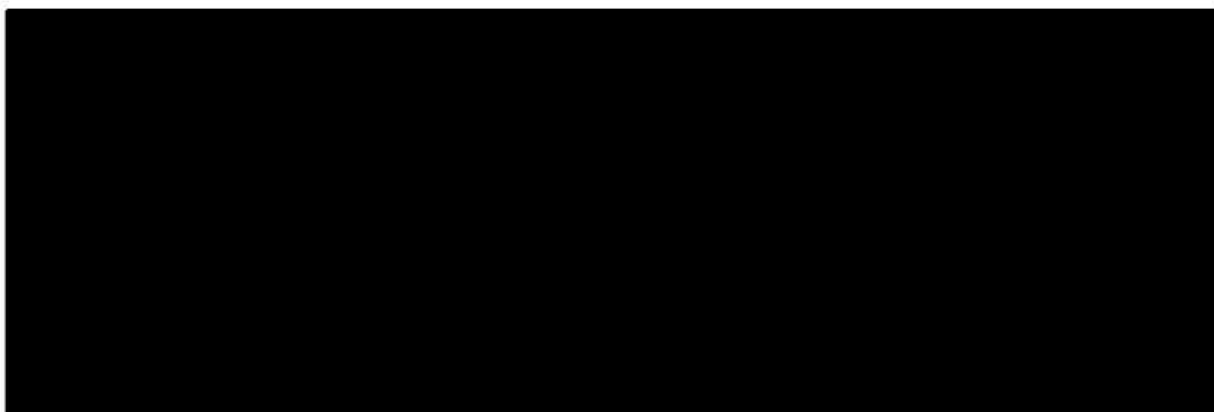


➤ Z uwzględnieniem RSS

Graficzne przedstawienia wyników symulacji *Monte Carlo* dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia znajdują się na poniższych wykresach. Krzywa o kształcie elipsy wyznacza 95% przedział ufności wokół inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność. Przerywana prosta na wykresie oznacza granicę kosztowej opłacalności dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia; punkty na prawo od krzywej wskazują na kosztową efektywność strategii SOM (rhGH), natomiast na lewo od tej krzywej mówią, iż ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia jest powyżej progu opłacalności.

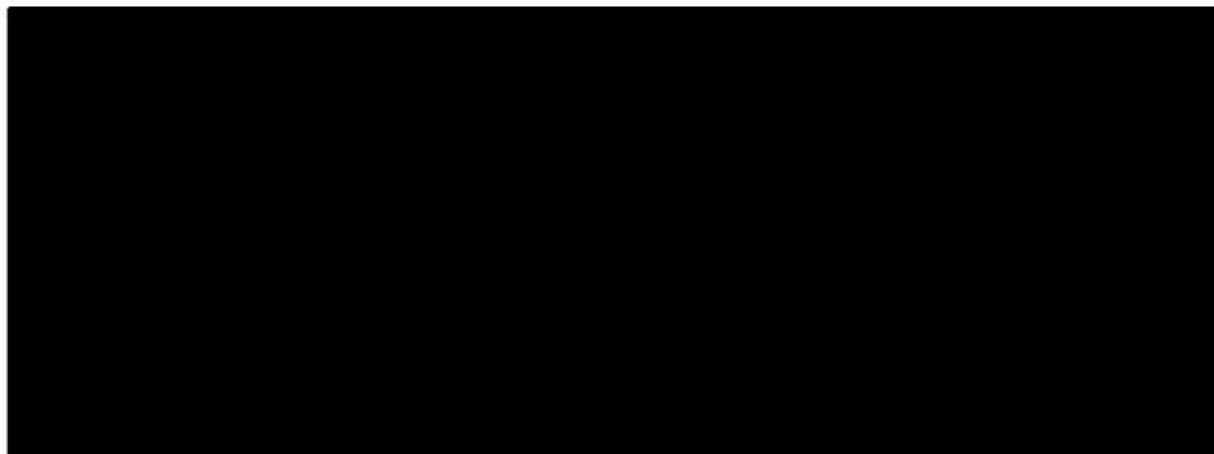


Wykres 5 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa płatnika

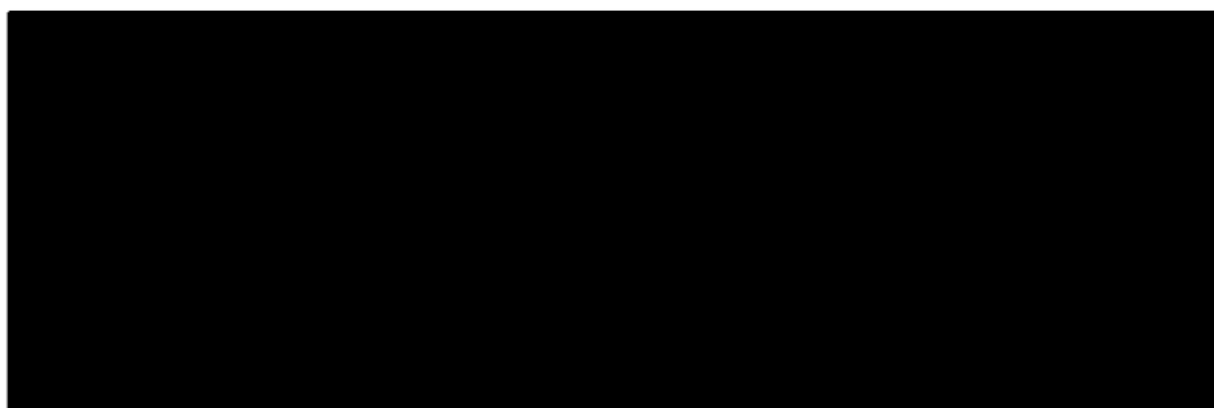


Wykres 6 Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania SOM (rhGH) vs brak leczenia (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa społeczna

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywą akceptowalności typu „*net benefits*” (terminologia używana w programie *TreeAge*<sup>®</sup>), w której każda strategia jest porównywana względem wszystkich pozostałych. Wartości na osi rzędnych oznaczają odsetek iteracji (w symulacji *Monte Carlo*), dla których dana strategia jest kosztowo efektywna („globalnie”, tzn. względem wszystkich innych strategii) przy określonej gotowości do zapłaty za zyskane lata życia (oś odciętych).



Wykres 7 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia GHD (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa płatnika



Wykres 8 Krzywa akceptowalności (typu „net benefits”) strategii leczenia GHD (jednostka efektywności: QALY) – z uwzględnieniem RSS – perspektywa społeczna



### 1.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI – MAKSYMALNA DAWKA 0,8 MG

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla wariantu zakładającego stosowanie maksymalnej dopuszczalnej w ramach wnioskowanego programu lekowego dawki dobowej leku wynoszącej 0,8 mg dla analizy ekonomicznej (AE) oraz analizy wpływu na system ochrony zdrowia (BIA).

Tabela 11 Analiza wrażliwości dla AE - dawka 0,8 mg

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto somatropiny dla wartości progowej ICUR = 139 953 PLN [PLN]	
	SOM (rhGH)	Brak leczenia	SOM (rhGH)	Brak leczenia					5 mg <sup>+</sup>	10 mg <sup>++</sup>
Perspektywa NFZ bez RSS	█	1 557,43	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Perspektywa społeczna bez RSS	█	83 402,83	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Perspektywa NFZ z RSS	█	1 557,43	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█
Perspektywa społeczna z RSS	█	83 402,83	8,6242	6,6787	█	1,9455	█	█	█	█

\*w analizie podstawowej z perspektywy społecznej z uwzględnieniem RSS terapia SOM jest dominująca

Tabela 12 Analiza wrażliwości dla BIA - dawka 0,8 mg

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
		Rok 2018	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok
Perspektywa NFZ bez RSS	43 871	0	15 744	27 010	█	█	█	█	█	█
Perspektywa NFZ z RSS	43 871	0	15 744	27 010	█	█	█	█	█	█



## 2 Piśmiennictwo

1. Ferone (2017), Profka E, Gasco V, et al. Long-term safety and efficacy of Omnitrope® in adults with growth hormone deficiency: Italian interim analysis of the PATRO Adults study. *J Endocrinol Invest.* Jun; 40(6): 669-678, erratum 679-681.
2. Beck-Peccoz (2012), Minuto F, Leal-Cerro A, et al. Rationale and design of PATRO Adults, a multicentre, noninterventional study of the long-term efficacy and safety of Omnitrope® for the treatment of adult patients with growth hormone deficiency. *Ther Adv Endocrinol Metab.* Jun;3(3):85-91.
3. Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray RD, et al. Latest results from the PATRO adults study of Omnitrope® for the treatment of adult patients with growth hormone deficiency. Munich, Germany, 28-31 May 2016 (poster).
4. Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray RD, et al. The PATRO adults study of Omnitrope® for the treatment of adult patients with GH deficiency: latest results. ECE 2015, Dublin, Ireland, May 16-20 2015 (poster).
5. Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray RD, et al. SAT-0693: The Patro Adults Study of Omnitrope® for the Treatment of Adult Patients with Growth Hormone Deficiency: Latest Results. *Endocrine Society's 2014 - 96th Annual Meeting and Expo (ENDO 2014):* June 21–24, Chicago.
6. Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray RD, et al. LBF-078: Latest Results from the Patro Adults Study of Omnitrope® for the Treatment of Adult Patients with Growth Hormone Deficiency. *Endocrine Society's 2015 - 97th Annual Meeting and Expo (ENDO 2015):* March 5–8, San Diego.
7. Stalla Günter K, Beck-Peccoz P, Hoybye C, et al. FRI-534: The Patro Adults Study of Omnitrope® for the Treatment of Adult Patients with Growth Hormone Deficiency: Latest Results. *Endocrine Society's 2016 - 98th Annual Meeting and Expo (ENDO 2016):* April 1–4, - Boston.
8. Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray RD, et al. EP912: The PATRO adults study of Omnitrope for the treatment of adult patients with growth hormone deficiency: latest results. *European Society of Endocrinology - 19th European Congress of Endocrinology, Lisbon, Portugal, 20 May 2017 - 23 May 2017. Endocrine Abstracts (2017) 49 EP912.*
9. Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray RD, et al. Latest results from the PATRO adults study of Omnitrope® for the treatment of adult patients with growth hormone deficiency. *Endocrine Abstracts (2016) 41 GP128.*
10. Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray RD, et al. PATRO Adults Study Of Omnitrope® For The Treatment Of Adult Patients With Growth Hormone Deficiency: Latest Results On Safety. *Endocrine Reviews, Volume 39, Issue 2 Supplement, April 2018 (abstrakt konferencyjny)*
11. Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray RD, et al. Latest safety outcomes from the PATRO Adults study of Omnitrope® for the treatment of adult patients with growth hormone deficiency. ECE 2018, Barcelona, Spain, 19–22 June 2018. *Endocrine Abstracts (2018) 56 P749. DOI: 10.1530/endoabs.56.P749. (poster konferencyjny).*