

Analiza efektywności klinicznej

Somatropina (Omnitrope®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie

Analiza Efektywności Klinicznej

Autorzy:

[Redacted]
[Redacted]

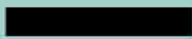
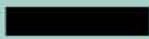
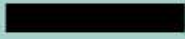
1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	WKŁAD PRACY	5
3.	INDEKS SKRÓTÓW	6
4.	STRESZCZENIE	9
5.	CEL OPRACOWANIA.....	21
6.	METODYKA DLA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	23
6.1.	Źródła danych.....	23
6.2.	Etapy selekcji badań	23
6.3.	Kryteria włączenia i wykluczenia	23
7.	PRZEGLĄD OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	25
8.	METODYKA DLA BADAŃ PIERWOTNYCH.....	38
8.1.	Ekstrakcja danych	38
8.2.	Źródła danych.....	38
8.3.	Etapy selekcji badań	40
8.4.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań	40
8.5.	Ocena wiarygodności	43
8.6.	Metody analizy i syntezy danych	43
8.6.1.	Analiza statystyczna	44
8.7.	Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych	44
9.	WYNIKI PRZEGLĄDU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	46
9.1.	Zidentyfikowane badania dla ocenianej interwencji	46
10.	OCENA BIORÓWNOWAŻNOŚCI PREPARATÓW OMNITROPE® ORAZ GENOTROPIN® ..	47
10.1.	Ocena biorównoważności.....	48
10.2.	Bezpieczeństwo.....	54
11.	OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) RHGH W LECZENIU PACJENTÓW Z GHD	56
11.1.	Wynik wyszukiwania	56
11.2.	Heterogeniczność metodologiczna	57
11.3.	Populacja	60
11.4.	Heterogeniczność kliniczna.....	61
11.5.	Interwencja	63
11.6.	Punkty końcowe	66
11.7.	Skuteczność kliniczna.....	70
11.7.1.	Stężenie IGF-1 w surowicy	71
11.7.2.	Jakość życia	74
11.7.3.	Ocena funkcji poznawczych i nastroju pacjentów – NES-2	74
11.7.4.	Skład ciała	76
11.7.5.	Siła mięśni	78
11.7.6.	Gospodarka węglowodanowa.....	78
11.7.7.	Parametry dot. kości	79
11.7.8.	Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. <i>compliance</i>)	84
11.8.	Bezpieczeństwo.....	84
11.8.1.	Zgony.....	84
11.8.2.	Utrata pacjentów z badania	85
11.8.3.	Zdarzenia niepożądane.....	86

12. OCENA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ (RZECZYWISTEJ) PREPARATU OMNITROPE® W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z GHD	88
12.1. Skuteczność praktyczna.....	91
12.1.1. Stężenie IGF-1 w surowicy	92
12.1.2. Parametry antropometryczne	93
12.1.3. Skład ciała	94
12.1.4. Gospodarka węglowodanowa.....	95
12.1.5. Gospodarka lipidowa.....	96
12.2. Bezpieczeństwo.....	97
12.2.1. Zgony.....	98
12.2.2. Utrata pacjentów z badania	99
12.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane	100
12.2.4. Zdarzenia niepożądane.....	101
12.2.5. Cukrzyca.....	101
12.2.6. Poszczególne zdarzenia niepożądane	102
12.2.7. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia	103
12.2.8. Działania niepożądane w zależności od stopnia nasilenia	103
12.2.9. Zmiana zdarzeń niepożądanych po zastosowanym leczeniu preparatem Omnitrope®	105
13. OCENA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ (RZECZYWISTEJ) PREPARATU GENOTROPIN® W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z GHD	107
13.1. Skuteczność praktyczna.....	110
13.1.1. Stężenie IGF-1 w surowicy	111
13.1.2. Jakość życia	112
13.1.3. Skład ciała	114
13.1.4. Gospodarka lipidowa.....	115
13.1.5. Gospodarka węglowodanowa.....	117
13.1.6. Parametry antropometryczne	118
13.1.7. Parametry sercowo-naczyniowe	121
13.1.8. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego	123
13.1.9. Parametry dot. kości	124
13.2. Bezpieczeństwo.....	124
13.2.1. Zgony.....	124
13.2.2. Utrata pacjentów z badania	125
13.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane	126
13.2.4. Nowotwory	127
13.2.5. Cukrzyca.....	127
13.2.6. Choroby układu krążenia	128
13.2.7. Zdarzenia niepożądane.....	129
13.2.8. Działania niepożądane.....	129
13.2.9. Pozostałe zdarzenia niepożądane.....	130
14. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA.....	132
14.1. Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL)	132
14.2. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPLiPB.....	136
14.2.1. FDA.....	136
14.2.1. EMA [27, 28]	137
14.2.2. URPLiPB	139
15. OGRANICZENIA	140
16. DYSKUSJA	143
17. WNIOSKI KOŃCOWE	150

18. ZAŁĄCZNIKI	154
18.1. Charakterystyki badań włączonych do analizy	154
18.1.1. Badania biorównoważności	154
18.1.2. Randomizowane badania kliniczne	156
18.1.3. Rejestr PATRO	163
18.1.4. Rejestr KIMS	169
18.2. Strategie wyszukiwania	182
18.3. Strategia wyszukiwania (badania niepublikowane, serwisy internetowe)	187
18.4. Badania nieopublikowane	188
18.5. Ocena wiarygodności badań	192
18.5.1. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych za pomocą skali JADAD	192
18.5.2. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych wg kryteriów <i>Cochrane Handbook</i>	193
18.5.3. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	194
18.5.4. Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane	195
18.6. Skala oceny jakości badań wtórnych (kryteria Cook'a)	201
18.6.1. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR	203
18.7. Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach	204
18.8. Skale jakości życia	207
18.8.1. Skala QoL-AGHDA	207
18.8.2. Skala NES-2	209
18.9. Formularz ekstrakcji danych	210
19. LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH	212
20. SPIS TABEL	233
21. SPIS WYKRESÓW	238
22. REFERENCJE	239

2. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania - NUEVO HTA s.c.	
	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.
	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.
	Charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.
	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie. Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną, obliczeniową oraz korektę językową.

Data zakończenia: 26.04.2018.

Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

Konflikt interesów:

Raport HTA został sfinansowany przez firmę Sandoz Sp. z o.o.. Innych konfliktów interesów nie odnotowano.

3. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
µg	-	Mikrogram
ADRs	<i>Adverse drug reaction</i>	Działanie niepożądane leku
AEs	<i>Adverse events</i>	Zdarzenia niepożądane
AO-GHD	<i>Adult onset growth hormone deficiency</i>	Początek niedoboru hormonu wzrostu w wieku dorosłym
AOTMiT	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	-	Analiza Problemu Decyzyjnego
BF	<i>Body fat</i>	Całkowita zawartość tłuszczu w organizmie
BIA	<i>Bioelectrical impedance analysis</i>	Bioimpedancja elektrycznej
BMC	<i>Bone mineral content</i>	Zawartość mineralna kości
BMD	<i>Bone mineral density</i>	Gęstość mineralna kości
BMI	<i>Body mass index</i>	Wskaźnik masy ciała
BW	<i>Body weight</i>	Masa ciała (waga)
ChPL	-	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	<i>Confidence interval</i>	Przedział ufności
cm	<i>Centimeter</i>	Centymetr
CO-GHD	<i>Childhood onset growth hormone deficiency</i>	Początek niedoboru hormonu wzrostu w dzieciństwie
DCL	<i>Data Collection Form</i>	Arkusz ekstrakcji danych
DB	<i>Double blind</i>	Próba podwójnie zaślepiena
DBP	<i>Diastolic blood pressure</i>	Rozkurczowe ciśnienie krwi
DXA	<i>Dual energy Xray Absorptiometry</i>	Absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Agencja ds. Żywności i Leków
GH	<i>Growth hormone</i>	Hormon wzrostu
GHBP	<i>Growth hormone-binding protein</i>	Białko wiążące hormon wzrostu
GHD	<i>Growth hormone deficiency</i>	Niedobór hormonu wzrostu
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>	System służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HbA1c	<i>Hemoglobin A1c</i>	Hemoglobina glikowana typu A1c
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>	Poziom frakcji HDL ("dobry")

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>	Ocena Technologii Medycznych
HP	<i>Hypopituitarism</i>	Niedoczynność przysadki
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor</i>	Insulinopodobny czynnik wzrostu
IGFBP3	<i>Insulin-like growth factor-binding protein 3</i>	Białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu
IS	<i>Significant</i>	Istotność statystyczna
ITT	<i>Intention-to-treat</i>	Analiza zgodna z intencją leczenia
IU	<i>International unit</i>	Jednostka międzynarodowa
kg	-	Kilogram
kg/d	<i>Kilogram per day</i>	Kilogramów na dzień
kg/tydz.	-	Kilogramów na tydzień
L	-	Litr
LBM	<i>Lean body mass</i>	Beztłuszczowa masa ciała
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>	Poziom frakcji LDL ("zły")
M	-	Mężczyźni
m.c.	-	Masa ciała
MD	<i>Mean difference</i>	Różnica średnich
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>	System służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii Układów i Narządów
mg	-	Miligram
mL	-	Millilitr
msc	-	Miesiąc
NEFA	<i>Non-esterified fatty acids</i>	Niezestryfikowane kwasy tłuszczowe
NES-2	<i>Neurobehavioral Examination System</i>	System Oceny Stanu Neurobehawioralnego
ng	-	Nanogram
NNT	<i>Number needed to treat</i>	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	<i>Number needed to harm</i>	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NOS	<i>The Newcastle-Ottawa Scale</i>	Skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NS	<i>Non-significant</i>	Wynik nieistotny statystycznie

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
pac.	-	Pacjenci
Peto OR	<i>Peto odds ratio</i>	Iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	<i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PL	-	Placebo
QoL-AGHDA	<i>The Quality of Life In Adult Growth Hormone Deficiency Assessment</i>	-
RB	<i>Relative benefit</i>	Korzyść względna
RCT	<i>Randomized clinical trial</i>	Randomizowane badania kliniczne
rhGH	<i>Recombinant human growth hormone</i>	Ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (somatropina)
RWD	<i>Real world data</i>	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej
RR	<i>Risk-ratio</i>	Ryzyko względne
RWE	<i>Real world evidence</i>	Dowody pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej
SAEs	<i>Serious adverse events</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane
SB	<i>Single blind</i>	Próba pojedynczo zaślepią
SBP	<i>Systolic blood pressure</i>	skurczowe ciśnienie krwi
SD	<i>Standard deviation</i>	Odchylenie standardowe
SDS	<i>Standard Deviation Score</i>	Oodchylenie standardowe
SE	<i>Standard error</i>	Błąd standardowy
SEM	<i>Standard error of the mean</i>	Błąd standardowy średniej
SMR	<i>Standardized mortality ratio</i>	Standaryzowany współczynnik śmiertelności
SNP	-	Somatotropinowa niedoczynność przysadki
TC	<i>Total cholesterol</i>	Poziom cholesterolu całkowitego
TG	<i>Triglycerides</i>	Poziom trójglicerydów
tydz.	Weeks	Tydzień
URPLPB	-	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHR	<i>Waist-hip ratio</i>	Wskaźnik obwodu talii przez obwód bioder
ww.	-	Wyżej wymienione

4. Streszczenie

Cel analizy	Celem opracowania jest wykazanie, że zastosowanie preparatu Omnitrope® (somatropina, 5 mg/1,5 ml oraz 10 mg/1,5 ml, roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (ang. <i>growth hormone deficiency</i>, GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie wykazuje lepszą skuteczność kliniczną i porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu do braku aktywnego leczenia/ placebo. Ciężki (tj. znaczny) niedobór hormonu wzrostu (GH <3 ng/mL) może być zdiagnozowany w wieku dorosłym (AO-GHD, ang. <i>adult onset growth hormone deficiency</i>) lub w dzieciństwie (CO-GHD, ang. <i>childhood onset growth hormone deficiency</i>). W niniejszej analizie używane będzie sformułowanie „dorośli pacjenci z GHD”, rozumiane jako dorośli pacjenci (powyżej 18 r.ż.) oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Analiza problemu decyzyjnego (APD) wraz ze wskazaniem wskaźników epidemiologicznych została przedstawiona w osobnym dokumencie. [58] Wybrana populacja ściśle spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego [62] oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Omnitrope® [21]. Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych oraz przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych [61] wynika, że w chwili obecnej w Polsce nie ma dostępu do skutecznej opcji farmakologicznej w leczeniu niedoborów hormonu wzrostu u osób dorosłych. Eksperti biorący udział w opracowaniu wytycznych zgodnie stwierdzają, że podawanie hormonu wzrostu jest jedyną opcją terapeutyczną w tym wskazaniu, a leczeniem powinni być objęci wszyscy pacjenci z poprawnie postawioną diagnozą. [58] Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych zaangażowanych w realizację niniejszego projektu komparatorem dla wnioskowanej populacji pacjentów dorosłych z GHD będzie brak leczenia. [59, 51] W związku z powyższym, adekwatnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest placebo, czyli naturalny przebieg choroby (tj. brak aktywnego leczenia). Podjęcie decyzji o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję oraz refundowaną technologią opcjonalną. Uwzględniono również kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [63], zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) oraz został potwierdzony opinią ekspertów medycznych.
Źródła danych	Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach medycznych: MEDLINE (przez PubMed); EMBASE; Cochrane Library. Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak: rejestry badań klinicznych przez ClinicalTrials.gov oraz EU Clinical Trials Register, odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, czasopisma medyczne: International Journal of Endocrinology, Endokrynologia Polska, International Journal of Endocrinology and Metabolism, European Journal of Endocrinology oraz strony organizacji: Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, European Society of Endocrinology, International Society of Endocrinology, American Association of Clinical Endocrinologists; The Endocrine Society (ENDO).
Metodyka	Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [63] oraz z wytycznymi Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook) [42]. Ocena zgodności niniejszej analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań została przedstawiona w załączniku 16.8. Do analizy głównej (efektywności eksperymentalnej) zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1] badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych. Włączone będą randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Metodyka

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostały włączone dane z ChPL dla produktu Omnitrope® oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA (ang. *European Medicines Agency*), URPLiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i FDA (ang. *Food and Drug Administration*).

W celu oceny efektywności praktycznej (skuteczność i bezpieczeństwo) uwzględnione zostaną badania (obserwacyjne, postmarketingowe, rejestry) przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world data*) analizujące ocenianą interwencję w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych umożliwiła skala JADAD oraz *Cochrane Handbook 2011*. Do oceny badań innych niż randomizowane zastosowano skalę NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*) lub skalę NICE, natomiast ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE. Analiza statystyczna została dokonana zgodnie z zasadami EBM (*Evidence Based Medicine*). Ilościowa synteza wyników badań pierwotnych została wykonana z użyciem programu *Review Manager 5.3*. Zidentyfikowane przeglądy uznane za systematyczne zostały ocenione za pomocą skali AMSTAR.

Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych prób klinicznych, oceniających efektywność kliniczną preparatu Omnitrope® we wnioskowanej populacji.

Odnaleziono jedno obserwacyjne, postmarketingowe badanie bez grupy kontrolnej *PATRO Adults study* (cytowane w raporcie jako badanie PATRO) opisane w wersji pełnotekstowej (*Ferone 2017, Beck-Peccoz 2012*) oraz w postaci abstraktów (*Beck-Peccoz 2017*) i posterów konferencyjnych (*Beck-Peccoz 2016*)¹, prezentujące wstępne wyniki dotyczące efektywności praktycznej produktu Omnitrope® we wnioskowanej populacji pacjentów z GHD.

W przypadku braku RCT dla produktu Omnitrope® we wnioskowanym wskazaniu zdecydowano się przedstawić wyniki RCT dla produktu referencyjnego tj. preparatu Genotropin®. Omnitrope® jest produktem biopodobnym tzn. został uznany, jako produkt równoważny pod względem skuteczności i bezpieczeństwa z preparatem Genotropin®. [21]

W tym celu zdefiniowano kryteria włączenia badań do niniejszej analizy, uwzględniając włączenie badań typu RCT dla produktu Genotropin®.

Takie podejście wydaje się być zasadne i zgodne z zasadami EBM. Produkt Omnitrope® został zarejestrowany w EU na podstawie wyników badań porównujących parametry farmakokinetyczne produktu Omnitrope® z produktem referencyjnym tj. preparatem Genotropin®. [26] Dodatkowo, zidentyfikowano 2 publikacje - *Stanhope 2010* [73] oraz *Fuhr 2010* [34], analizujące łącznie wyniki 4 randomizowanych prób klinicznych, w których porównano biorównoważność produktu Omnitrope® z produktem referencyjnym tj. preparatem Genotropin®.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano, zatem 3 opublikowane, randomizowane badania kliniczne (*Bex 2002* [16], *Sneppen 2002* [70], *Sathivageeswaran 2007* [66]) spełniające kryteria włączenia do analizy, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania hormonu wzrostu w postaci preparatu Genotropin® z brakiem leczenia/placebo w populacji dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu.

Ponadto, w analizie efektywności praktycznej uwzględniono wyniki z zakończonego, międzynarodowego rejestru dla preparatu Genotropin® - KIMS (*Pfizer International Metabolic Database*). Rejestr KIMS stanowi doskonałe źródło danych w zakresie oceny twardych punktów końcowych w populacji dorosłych pacjentów z ciężkim GHD.

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu ($GH < 3 \text{ ng/mL}$) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, zdiagnozowanego w wieku dorosłym lub w dzieciństwie. Jest to populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Omnitrope® [21] oraz projektem programu lekowego (potwierdzone opinią ekspertów medycznych). [62]

Populacja we włączonych badaniach RCT obejmowała pacjentów z ciężkim niedoborem GHD (zmniejszone wydzielanie GH tj. poniżej $3,0 \text{ ng/mL}$) określonym w kryteriach włączenia (*Sneppen 2002, Sathivageeswaran 2007*) lub w charakterystyce wyjściowej pacjentów (*Bex 2002*: 94% pacjentów ma zmniejszone wydzielanie GH na poziomie poniżej 3 ng/mL).

¹ Zidentyfikowano łącznie 2 postery konferencyjne oraz 5 abstraktów. W raporcie wykorzystano najbardziej aktualne dane pochodzące z abstraktu Beck-Peccoz 2017 oraz posteru Beck-Peccoz 2016.

Wszystkie włączone do analizy efektywności eksperymentalnej badania są prospektywnymi, badaniami z randomizacją w schemacie grup równoległych. Autorzy wszystkich badań w zakresie analizowanego porównania (rhGH vs brak leczenia/PL) nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. W ocenie analityków, włączone badania zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości rhGH nad brakiem leczenia/PL, ponieważ są to tzw. badania kontrolowane placebo, w których standardowo stosowana jest hipoteza wyższości.

Dwa z włączonych do analizy badań (*Bex 2002*, *Sneppen 2002*) otrzymało odpowiednio ocenę 3/5 oraz 4/5 w skali Jadad, świadcząca o umiarkowanej wiarygodności. Jakość badań została obniżona z powodu braku maskowania (*Bex 2002*) oraz braku opisu zastosowanej metody maskowania (*Sneppen 2002*). Z kolei badanie *Sathivageeswaran 2007* otrzymało ocenę 5/5 w skali Jadad, wskazującą na wysoką wiarygodność wewnętrzną analizowanej próby klinicznej.

Autorzy raportu zidentyfikowali nieznaczne heterogeniczności metodologiczne oraz kliniczne pomiędzy porównywanymi badaniami, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników oraz utrudnić proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Zdaniem autorów raportu, do statystycznej agregacji danych nie należy włączać wyników pochodzących z badania *Sathivageeswaran 2007*, ponieważ niniejsza analiza dotyczy jedynie populacji pacjentów starszych. Podjęta została próba przeprowadzenia metaanalizy w przypadku 2 pozostałych badań, ale z uwagi na odmienną prezentację wyników (stratyfikacja ze względu na płeć lub jej brak, wyniki wyrażone w postaci średnich zmian lub średnich końcowych), brak zbieżnych okresów obserwacji, czy brak zbieżnych punktów końcowych odstąpiono od jej przeprowadzenia, a wyniki zostały przedstawione odrębnie.

Pozostałe badania włączone do oceny efektywności praktycznej (rejestry PATRO, KIMS) charakteryzowały się wysoką wiarygodnością, uzyskując od 7 do 8 punktów w skali NICE oraz 7-8 na 9 gwiazdek w skali NOS.

Zastosowane we wszystkich badaniach dawkowanie somatropiny było zgodne z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Lekczniczego Omnitrope®. Pacjenci przyjmowali somatropinę (Genotropin® lub Omnitrope®) raz dziennie we wstrzyknięciach podskórnych. Zastosowana w badaniach dawka rhGH miała charakter zindywidualizowany oraz mieściła się w zakresie dawek zalecanych w ChPL. Dawkę stopniowo zwiększano lub zmniejszano zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjenta ustalonymi na podstawie stężenia IGF-1.

Zgodnie z ChPL celem leczenia terapii zastępczej rhGH jest osiągnięcie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) w zakresie 2 SDS od średniej skorygowanej względem wieku. Z kolei, w kontekście ocenianej jednostki chorobowej, klinicznym celem zastosowanej terapii rhGH jest poprawa jakości życia pacjentów, zmniejszenie śmiertelności oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

We włączonych badaniach o najwyższej wiarygodności metodologicznej (RCT) uwzględniono ocenę jakości życia (wg skali QoL-AGHDA) oraz surogatowe punkty końcowe tj. stężenie IGF-1, parametry antropometryczne, skład ciała, parametry dot. kości oraz gospodarki węglowodanowej. Powyższe punkty końcowe zostały potwierdzone przez ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt, którzy wskazali je, jako istotne parametry do oceny efektów leczniczych rhGH. Eksperti stwierdzają także, iż ocena pomiaru stężenia IGF-1 stanowi w praktyce klinicznej pierwsze kryterium oceny skuteczności zastosowanej terapii rhGH, jak również podstawowe narzędzie przy ustalaniu optymalnego dawkowania rhGH. [59,51] Biorąc pod uwagę fakt, iż oceniane w badaniach RCT parametry są parametrami laboratoryjnymi (punktami zastępczymi), w APD [58] wykazano ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi takim jak: śmiertelność oraz incydenty sercowo-naczyniowe.

Korzystne efekty substytucji rhGH w zakresie wpływu na ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych jest możliwe do wykazania jedynie w długoletniej obserwacji tj. w długofalowych badaniach postmarketingowych (opinia ekspertów medycznych). A zatem, powodem braku oceny ww. parametrów w badaniach RCT jest zbyt krótki okres obserwacji, wynoszący maksymalnie 2 lata. Należy jednak podkreślić, że w analizowanej jednostce chorobowej (GHD), w której nie istnieje inna opcja terapeutyczna, niż zastosowanie hormonu wzrostu, nieetycznym byłoby prowadzenie badań RCT w dłuższym okresie obserwacji. Z tego względu, długoterminowe dane z rejestru KIMS oceniające m.in. ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, czy udaru stanowią istotne źródło danych dot. oceny twardych punktów końcowych. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono oprócz zgonów, utraty pacjentów z badania, zdarzenia/działania niepożądane (w tym ciężkie, potencjalnie związane z leczeniem).

Wyniki wyszukiwania

Punkty końcowe oceniane w analizie mają wagę krytyczną (wg zaleceń GRADE), ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki m.in. zgon chorego, ocenę ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, czy ocenę stężenia IGF-1 niezbędną do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa rhGH u chorych z GHD. Przedstawiony w randomizowanych badaniach klinicznych okres leczenia wynoszący od 12 do 24 miesięcy jest wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku. Z kolei wyniki pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawiono dla bardzo długiego okresu obserwacji wynoszącego maksymalnie 10 lat. Łącznie w ramach badań RCT analizą objęto 174 pacjentów, natomiast dane z rejestrów obejmują łącznie 15 104 pacjentów (PATRO: 1121 pac. oraz KIMS: 13 983 pac.).

Długość okresu leczenia oraz liczebność badanej populacji pacjentów z GHD we włączonych badaniach pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają bardzo duże odniesienie do populacji generalnej.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została, jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne (postmarketingowe/ rejestry) na bardzo dużej populacji pacjentów (15 278 pacjentów). Dodatkowo należy podkreślić, że GHD jest chorobą o charakterze rzadkim, a zatem duża liczebność grup oraz zróżnicowanie chorych w analizowanych badaniach zwiększają wiarygodność analizy. W związku z powyższym, badana w analizie populacja powinna zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Ocena biorównoważności Omnitrope® i Genotropin®

Odnaleziono dwie publikacje Fuhr 2010 [34] oraz Stanhope 2010 [73], w których przedstawiono łączne wyniki czterech randomizowanych prób klinicznych (w każdej wyniki 2 RCT), których celem było porównanie biorównoważności produktu Omnitrope® dostępnego w formie roztworu do wstrzykiwań oraz 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 59 ochotników (36 pac. do badania Fuhr 2010 [34] oraz 24 pac. do badania Stanhope 2010 [73]). Badania (jednoośrodkowe) zostały przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennych (typu cross-over), w których zastosowano technikę podwójnego zaślepienia (double-blind).

W publikacji Fuhr 2010 [34] porównywano biorównoważność produktu Omnitrope® 3,3 mg/ml (badanie A) oraz Omnitrope® 6,7 mg/ml (badanie B) z produktem Omnitrope® 5,0 mg/ml oraz Genotropin® 5 mg/ml w zakresie farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz bezpieczeństwa. W opracowaniu Stanhope 2010 [73] porównywano biorównoważność produktu Omnitrope® 5,0 mg/ml z produktem Genotropin® 5 mg/ml (badanie I) oraz Omnitrope® 3,3mg/ml (badanie II) z produktem Omnitrope® 5,0 mg/ml w zakresie farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz bezpieczeństwa.

W obu badaniach biorównoważność oceniana była zgodnie z kryteriami wyznaczonymi przez EMA i FDA (Stanhope 2010). Podstawowym warunkiem jest wykazanie, że parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (AUC, C_{max}) ocenianej interwencji zawierają się w zakresie 80%-125% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego.

W obu badaniach wykazano, iż porównywane produkty tj. Omnitrope® 5 mg/ml, Omnitrope® 3,3 mg/mL, Omnitrope® 6,7 mg/mL oraz Genotropin® 5 mg/ml są równoważne w ocenie AUC oraz C_{max}. Profil farmakodynamiczny porównywanych produktów był zbliżony.

Autorzy ww. badań przedstawili również wyniki dot. bezpieczeństwa podania rhGH. W czasie trwania badania najczęściej odnotowano występowanie bólu brzucha, bólu głowy oraz reakcji występujących w miejscu podania. Nie odnotowano przypadków ciężkich, miejscowych reakcji w miejscu iniekcji. Reakcje były przemijające, o charakterze łagodnym, do których zaliczono zaczerwienienie, ból lub obrzęk. Wszystkie obserwowane zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany.

Mając na uwadze powyższe, jak również zapisy ChPL [21] zasadnym jest włączenie badań dla preparatu Genotropin®, w przypadku braku badań wysokiej wiarygodności (RCT) dla preparatu Omnitrope®.

Podsumowując, 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®.

Ocena
biorównoważności
Omnitrope®
i 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®. Powyższe postępowanie zostało ponadto zaakceptowane przez AOTMiT przy ocenie preparatu Omnitrope® we wskazaniu: leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (AOTM-OT-4351-22/201).

Skuteczność (rhGH vs brak leczenia)

Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania *Bex 2002* wskazują, iż leczenie rhGH (Genotropin®) w porównaniu z brakiem leczenia, w okresie terapii wynoszącym 12 miesięcy, pozwala na uzyskanie istotnie lepszych (tj. na korzyść ocenianej interwencji) wyników w zakresie:

- ❖ Wzrostu końcowego (po 12. msc terapii) stężenia IGF-1 wyrażonego, jako SDS, zarówno w populacji kobiet: MD_{95%CI} = 4,60 (3,0; 6,20); p<0,05, jak i mężczyzn: MD_{95%CI} = 4,45 (3,54; 5,36); p<0,05;
- ❖ Zmniejszenia (redukcja) procentowej zawartości tkanki tłuszczowej względem wartości wyjściowych u kobiet: MD_{95%CI} = -2,22 (-4,01; -0,43); p<0,05) oraz u mężczyzn: MD_{95%CI} = -4,83 (-6,34; -3,32); p<0,05;
- ❖ Zwiększenia beztłuszczowej masy ciała względem wartości wyjściowych w populacji kobiet: MD_{95%CI} = 3,46 (0,59; 6,33); p<0,05) oraz mężczyzn: MD_{95%CI} = 4,89 (1,99; 7,99); p<0,05);
- ❖ Zwiększenia średniej procentowej zmiany gęstości mineralnej kości (BMD) odcinka trzonu kości udowej u mężczyzn: MD_{95%CI} = 1,92 (0,14; 3,70); p<0,05.

W okresie do 2 lat trwania badania *Bex 2002*, leczenie rhGH (Genotropin®) w postaci iniekcji podskórnych w porównaniu z brakiem leczenia pozwala na uzyskanie istotnie lepszych wyników w zakresie:

- ❖ Wzrostu końcowego (po 24. msc terapii) stężenia IGF-1 wyrażonego, jako SDS, zarówno w populacji kobiet: MD_{95%CI} = 4,03 (2,18; 5,88); p<0,05, jak i mężczyzn: MD_{95%CI} = 4,51 (3,45; 5,57); p<0,05;
- ❖ Poprawy jakości życia w skali AGHDA po 18. i 24. msc terapii (p<0,001); odnotowano istotną redukcję liczby punktów QoL-AGHDA względem wartości wyjściowych wynoszącą odpowiednio: 3,5 pkt. po 18. msc oraz 4,5 pkt. po 24. msc w porównaniu do braku zmiany w grupie kontrolnej;
- ❖ Zmniejszenia (redukcji) procentowej zawartości tkanki tłuszczowej po 24. msc względem wartości wyjściowych u mężczyzn: MD_{95%CI} = -4,29 (-5,89; -2,69); p<0,05;
- ❖ Zwiększenia beztłuszczowej masy ciała po 24. msc względem wartości wyjściowych w populacji kobiet: MD_{95%CI} = 5,54 (2,91; 8,17); p<0,05) oraz mężczyzn: MD_{95%CI} = 5,26 (0,25; 10,27); p<0,05);
- ❖ Znaczącego wzrostu siły mięśniowej na podstawie siły uchwytu dominującej ręki po 18. msc terapii w populacji kobiet (+8,3% względem wartości wyjściowych, p<0,05);
- ❖ Zwiększenia średniej procentowej zmiany gęstości mineralnej kości (BMD po 24. msc) odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2-L4) u mężczyzn: MD_{95%CI} = 4,28 (2,11; 6,45); p<0,05;
- ❖ Zwiększenie średniej procentowej zmiany zawartości mineralnej kości (BMC po 24. msc) odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2-L4) u mężczyzn: MD_{95%CI} = 5,07 (2,19; 7,95); p<0,05.

Jedynie w ocenie średniej procentowej zmiany gęstości mineralnej kości odcinka ultradystalnego kości promieniowej w populacji mężczyzn po 12. i 24. msc terapii uzyskano istotnie lepsze wyniki w grupie kontrolnej.

Należy podkreślić, iż u 62 pacjentów z grupy rhGH, którzy ukończyli 2-letnie badanie *Bex 2002*, stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*) został określony, jako 'bardzo dobry'. *Non-compliance* odnotowano jedynie u 4 pacjentów, z czego u 3 z nich było to podyktowane przerwami w leczeniu.

Skuteczność (rhGH vs placebo)

Przeprowadzona analiza statystyczna na podstawie badań *Sathivageeswaran 2007* (populacja osób starszych) oraz *Sneppen 2002* wykazała, że leczenie rhGH (Genotropin®) w porównaniu z placebo, w okresie terapii wynoszącym 12-18 miesięcy, pozwala na uzyskanie istotnie lepszych (tj. na korzyść ocenianej interwencji) wyników w zakresie:

Analiza
efektywności
eksperymentalnej
rhGH
(Genotropin®)

- ❖ Wzrostu końcowego stężenia IGF-1 wyrażonego w postaci $\mu\text{g/litr}$, zarówno po 12. msc: $\text{MD}_{95\%CI} = 115,4 (61,6; 169,2)$; $p < 0,05$, jak i 18. msc: $\text{MD}_{95\%CI} = 92,3 (43,18; 141,42)$; $p < 0,05$ (Sneppen 2002);
- ❖ Zwiększenia stężenia IGF-1 ($\mu\text{g/litr}$) względem wartości wyjściowych po 12 msc w populacji osób starszych: $\text{MD}_{95\%CI} = 119 (77,57; 160,43)$; $p < 0,05$ (Sathivageeswaran 2007);
- ❖ Zmniejszenia (redukcji) procentowej zawartości tkanki tłuszczowej względem wartości wyjściowych po 12. msc: $\text{MD}_{95\%CI} = -2,73 (-4,76; -0,70)$; $p < 0,05$ (Sneppen 2002);
- ❖ Zwiększenia beztłuszczowej masy ciała względem wartości wyjściowych po 12. msc: $\text{MD}_{95\%CI} = 1,79 (0,27; 3,31)$; $p < 0,05$ oraz 18. msc $\text{MD}_{95\%CI} = 2,31 (0,87; 3,75)$; $p < 0,05$ (Sneppen 2002);
- ❖ Zwiększenia średniej procentowej zmiany gęstości mineralnej kości (BMD) szyjki kości udowej po 12. msc: $\text{MD}_{95\%CI} = 1,79 (0,86; 2,72)$; $p < 0,05$ oraz całego kośćca, szyjki kości udowej, krętarza kości udowej i dystalnej części dominującego przedramienia po 18. msc, $p < 0,05$ (Sneppen 2002).

Jedynie w ocenie średniej procentowej zmiany gęstości mineralnej kości dystalnej i proksymalnej części dominującego przedramienia po 12. msc terapii uzyskano istotnie lepsze wyniki w grupie placebo.

W przypadku oceny funkcji poznawczych NES-2 (ang. *Neurobehavioral Examination System*; NES-2) oraz wskaźników gospodarki węglowodanowej (stężenie glukozy, insuliny oraz HbA1c) po 1 roku leczenia, pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano różnic istotnych statystycznie (Sathivageeswaran 2007).

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla rhGH (Genotropin®), podawanego raz dziennie w postaci iniekcji podskórnych w leczeniu pacjentów z ciężkim niedoborem wzrostu dowiedziono, iż oceniana interwencja wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w zakresie poprawy jakości życia (AGHDA), stężenia IGF-1 (w postaci SDS i $\mu\text{g/l}$), składu ciała (LBM, BF) oraz parametrów dot. kości (BMC i BMD) w porównaniu do braku leczenia (Bex 2002) oraz placebo (Sneppen 2002, Sathivageeswaran 2007). Ocena punktów końcowych została przedstawiona po okresie obserwacji wynoszącym 12-24. msc wykazując statystycznie istotną przewagę nad grupą kontrolną. Ponadto zastosowana terapia rhGH nie wpłynęła na przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Bezpieczeństwo:

- ❖ Wyniki pochodzące z randomizowanych badań klinicznych wykazały, iż terapia rhGH (Genotropin®) była dobrze tolerowana. Jedynie w grupie rhGH odnotowano 1 przypadek zgonu (Sathivageeswaran 2007), który nie był związany z zastosowanym leczeniem (pacjent zmarł z powodu ostrego odoskrzelowego zapalenia płuc).
- ❖ Częstość wystąpienia utraty pacjentów z badania była niska (tj. nieprzekraczająca 10%) oraz zbliżona w obrębie porównywanych grup terapeutycznych (rhGH vs brak leczenia/PL).
- ❖ Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano, że ryzyko wystąpienia zatrzymania płynów w organizmie (75% vs 16%), bólu stawów (53% vs 13%), obrzęków (41% vs 3%) oraz parestezji (31% vs 3%) było istotnie wyższe w grupie ocenianej interwencji niż w grupie, w której pacjenci nie otrzymywali leczenia. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych (ból mięśni, zaburzenia oddychania) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w analizowanym 2-letnim okresie obserwacji (Bex 2002).
- ❖ W badaniu Bex 2002 najczęściej występowały zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów, takie jak: zatrzymanie płynów w organizmie, czy obrzęki. Należy jednak zauważyć, iż większość przypadków zatrzymania płynów w organizmie w grupie ocenianej interwencji miała miejsce w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia.
- ❖ W przypadku populacji pacjentów starszych (Sathivageeswaran 2007) częstość wystąpienia obserwowanych zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu grupach terapeutycznych (rhGH vs PL). W badaniu nie odnotowano klinicznie istotnych różnic pod względem parametrów życiowych, morfologii krwi, biochemii nerek oraz wątroby.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa rhGH jest zbliżony do braku leczenia/ placebo w 2-letnim okresie obserwacji. Najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów, które w większości przypadków występowały w ciągu pierwszych miesięcy leczenia. Terapia rhGH była dobrze tolerowana, nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w ocenie parametrów życiowych, morfologii krwi, biochemii nerek oraz wątroby.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 obserwacyjne, postmarketingowe badanie bez grupy kontrolnej – PATRO, oceniające efektywność praktyczną produktu Omnitrope® we wnioskowanej populacji pacjentów z GHD. Do badania włączono pacjentów ≥ 15 r.ż. (tj. dorosłych oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie określanych w badaniu jako 'adults') otrzymujący lek Omnitrope® 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®.

Najbardziej aktualne doniesienie w formie abstraktu z 2017 roku (Beck-Peccoz 2017) obejmuje wyniki dla kohorty 1 121 dorosłych pacjentów z Europy, z kolei pełnotekstowe dane dla kohorty włoskiej (Ferrone 2017) obejmują wyniki dla 67 pacjentów. Wielohormonalna postać GHD została zdiagnozowana u ponad 86% pacjentów. Dawkowanie ocenianej interwencji było zgodne z zaleceniami ujętymi w ChPL. Średni czas trwania leczenia subpopulacji włoskiej wynosił $45,4 \pm 24,3$ miesięcy, a średnia początkowa dawka ocenianej interwencji wynosiła $0,22$ mg/kg (Ferrone 2017). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 7-8 lat². Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione jedynie w publikacji Ferrone 2017.

Skuteczność:

- ❖ Zastosowana terapia rhGH w grupie dorosłych (włoskich) pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu prowadziła do istotnego wzrostu stężenia IGF-1 względem wartości wyjściowych już w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia (z $78,31$ do $163,73$ ng/mL) i utrzymywała się na stabilnym poziomie w dalszych latach leczenia (do 7 lat). W analizowanym okresie obserwacji (1-6 lat) uzyskano stężenie IGF-1 w zakresie 2 SDS od średniej skorygowanej względem wieku (efekt terapeutyczny przedstawiono dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych rhGH, która stanowi 68,7% wszystkich włączonych pacjentów).
- ❖ Analizowane parametry antropometryczne (masa ciała, wskaźnik BMI, obwód talii) uległy nieznacznemu obniżeniu, ale obserwowane zmiany względem wartości wyjściowych nie uzyskały znamienności statystycznej. Pomimo uzyskania nieznacznego wzrostu beztłuszczowej masy ciała, nie zaobserwowano istotnego obniżenia masy tkanki tłuszczowej (brak istotności statystycznej). Terapia preparatem Omnitrope® nie wpływa na przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Średnie stężenia glukozy oraz hemoglobiny glikowanej (HbA1c) pozostały prawidłowe w czasie trwania badania. Nie stwierdzono również statystycznie istotnych zmian w zakresie poziomu lipidów. Zaobserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia tzw. złego cholesterolu LDL, świadczące o pozytywnym kierunku działania ocenianej interwencji. Brak uzyskania znamienności statystycznej był najprawdopodobniej podyktowany małą wielkością próby.

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® był bardzo niski (0,8%; 8 zgonów na 1043 pac.). Należy zaznaczyć, że wszystkie odnotowane zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem rhGH.
- ❖ Częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) wahała się od 14,9% (Ferrone 2017) do 22,0% (Beck-Peccoz 2017), z czego odsetek SAEs prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem był bardzo niski $< 2\%$ (w tym 1 przypadek cukrzycy). 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® była najczęściej związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych o łagodnym (45%-49,3%) lub umiarkowanym (23,9%-24,8%) nasileniu. Zdarzenia i działania niepożądane o dużym nasileniu (poważne) obserwowano odpowiednio bardzo rzadko ($< 6\%$) lub wcale.
- ❖ Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: bóle stawów, zmęczenie oraz bezsenność (Ferrone 2017). Z kolei do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych zaliczono: bóle głowy, bóle mięśni, obrzęki obwodowe oraz bóle stawów.

Analiza
efektywności
praktycznej dla
Omnitrope®

² 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 abstraktu (Beck-Peccoz 2017) można stwierdzić, że zastosowany okres obserwacji (leczenia) wynosi ponad 8 lat (oszacowane na podstawie określonej daty odcięcia danych: grudzień 2016 r.).

Analiza efektywności praktycznej dla Omnitrope®

Podsumowując, analiza skuteczności praktycznej 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. Przedstawione dowody naukowe świadczą, że oceniany produkt leczniczy (Omnitrope®) cechuje się zbliżoną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych RCT w zakresie stężenia IGF-1. Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji na podstawie danych RWD jest zbliżony z bezpieczeństwem w oparciu o badania RCT.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono wielośrodkowy, międzynarodowy rejestr farmakoepidemiologiczny KIMS Study (Pfizer International Metabolic Database) oceniający długoterminową terapię rhGH w kohorcie dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Łącznie zidentyfikowano 74 publikacje dla rejestru KIMS. W publikacjach do rejestru KIMS znajdują się najprawdopodobniej dane dotyczące tych samych pacjentów, zatem zasadnym było odniesienie się do danych dotyczących najliczniejszej populacji (powyżej 1000 pacjentów) i/lub oceniających klinicznie istotne punkty końcowe (np. dotyczące jakości życia, gospodarki węglowodanowej) i/lub przedstawiające wyniki w długim okresie leczenia/obserwacji. Biorąc pod uwagę powyższe do analizy włączono następujące publikacje: [Gutierrez 2008](#), [Kołtowska-Haggstrom 2006](#), [Abs 1999](#), [Abs 2006](#), [Gaillard 2012](#), [Schneider 2011](#) oraz [Spielhagen 2011](#). Do badania KIMS włączono pacjentów z GH <3 ng/mL w teście tolerancji, co świadczy, że są to chorzy z ciężką postacią GHD. U większości chorych początek choroby wystąpił w wieku dorosłym (AO-GHD) oraz zdecydowana większość pacjentów charakteryzowała się niedoczynnością wielohormonalną (85% [Gutierrez 2008](#)).

Skuteczność:

- ❖ Terapia rhGH wykazała statystycznie istotny wzrost stężenia IGF-1 względem wartości wyjściowych po 1 roku leczenia. W czasie trwania 2-letniego okresu leczenia, wartości IGF-1 w surowicy pozostawały stabilne. Średnie stężenie IGF-1 po 10 latach terapii również było znacząco wyższe w porównaniu do wartości sprzed terapii rhGH (płeć męska). Ponadto, obliczone różnice średnich końcowych po 1 roku, 2 oraz 10 latach terapii rhGH wykazały znaczącą statystycznie różnicę względem wartości wyjściowych w stężeniu IGF-1 wyrażonego, jako SDS ([Spielhagen 2011](#)).
- ❖ Wykazano istotną poprawę jakości życia w skali AGHDA w następstwie stosowanej terapii zastępczej rhGH. Obliczona przez autorów publikacji [Kołtowska-Haggstrom 2006](#) średnia zmiana w skali QoL-AGHDA po 1 roku terapii rhGH względem wartości wyjściowych wynosiła -4,43 pkt. (95% CI: -4,8; -4,1) i była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Podobnie po 8 latach nastąpiła redukcja o 4,3 pkt. (95% CI: -6,40; -2,20) w skali AGHDA względem wartości wyjściowej ($p < 0,0001$; dotyczy populacji szwedzkiej), a uzyskane wyniki w skali AGHDA były zbliżone do wartości uzyskiwanych w populacji ogólnej.
- ❖ Zarówno po 1 roku jak i po 2 latach terapii rhGH odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej oraz zwiększenie beztłuszczowej masy ciała. Obrazem tego było istotne zmniejszenie wskaźnika WHR oraz obwodu talii po 2 latach terapii rhGH. Nie wykazano natomiast zwiększenia wskaźnika BMI po roku terapii ($p = 0,25$), przy czym wzrost on nieznacznie po 2 latach, a uzyskany wynik był istotny statystycznie ($p < 0,0001$) względem wartości wyjściowych ([Abs 2006](#)). Z kolei publikacji [Schneider 2011](#), w którym analiza została przeprowadzona na mniejszej populacji ($N = 344$) omawiane parametry (tj. wskaźnik WHR i obwód talii) po 1 roku zmniejszyły się, przy czym powróciły do wartości wyjściowych po 2 i 4 latach terapii. W najdłuższym analizowanym okresie obserwacji (tj. 10 lat) parametry antropometryczne utrzymywały się na stałym poziomie ([Spielhagen 2011](#)).
- ❖ Długoterminowe badanie KIMS również potwierdziło utrzymanie się korzystnych zmian w zakresie składu lipidowego krwi przez cały czas trwania terapii zastępczej. Najkorzystniejsze zmiany po 6 latach leczenia odnotowano w zmniejszeniu odsetka pacjentów z nieprawidłowym poziomem cholesterolu całkowitego (o 13,6%) oraz frakcji LDL cholesterolu (o 19,4%).
- ❖ Terapia rhGH wpłynęła korzystnie na gospodarkę węglowodanową, parametry dot. kości oraz parametry sercowo-naczyniowe. Poziom glukozy we krwi pacjentów uczestniczących w badaniu KIMS był prawidłowy przez cały okres trwania leczenia (tj. okres obserwacji do 10 lat). Tylko u mężczyzn odnotowano istotny statystycznie wzrost stężenia omawianego parametru względem wartości wyjściowych ([Spielhagen 2011](#)). Niezależnie od okresu obserwacji nie odnotowano zmian w gęstości mineralnej kości po terapii rhGH ([Gutierrez 2008](#)). Oszacowane 10-letnie ryzyko związane z wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych (na podstawie algorytmów: Framingham, PROCAM i ESC Score, zmniejszyło się blisko o połowę po 2-letniej terapii rhGH ([Schneider 2011](#)).

Analiza efektywności praktycznej Genotropin®

Analiza efektywności praktycznej Genotropin®

- ❖ W publikacji Gutierrez 2008, niezależnie od analizowanego okresu obserwacji (tj. 1 rok, 2, 3 i 6 lat) odsetek chorych z nieprawidłowymi wynikami ciśnienia tętniczego we krwi był na zbliżonym poziomie. Z kolei wyniki przedstawione na mniejszej próbie z publikacji Abs 2006 (N=1206) wykazały, iż odnotowano istotny spadek odsetka pacjentów z nieprawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego we krwi w analizowanych okresach obserwacji.

Bezpieczeństwo:

- ❖ Wyniki rejestru KIMS wykazały, iż terapia rhGH (Genotropin®) była dobrze tolerowana. Częstość występowania zgonów niezależnie od okresu obserwacji była bardzo niska od 0,3% do 3,8%. Łącznie w czasie objętym okresem obserwacji (średnia: 3,5 roku) odnotowano 3 371 SAEs. Do najczęściej występujących SAEs zaliczono występowanie łagodnego guza przysadki oraz zaburzenia naczyniowo-sercowe. Częstość występowania nowych/nawrotów nowotworów w okresie obserwacji do 10 lat był niska i wynosiła od 0,5% do 3,9% (Gutierrez 2008, Abs 1999).
- ❖ Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych obserwowanych w rejestrze KIMS (Abs 1999) zaliczono zaburzenia neurologiczne (7,6%), w tym ból głowy, parestezie oraz zawroty głowy. W okresie objętym obserwacją (tj.: zakres: 0,0-2,76 lat) większość odnotowywanych AEs była znikoma i wynosiła <1% (Abs 1999). Wyniki z publikacji Gutierrez 2008 dla dłuższego okresu obserwacji (tj. średnia 3,5 roku) również wskazują na niską częstość występowania AEs. W publikacji Spielhagen 2011 w okresie obserwacji wynoszącym do 10 lat odnotowano u 440 chorych łącznie 40 AEs, które zostały uznane za związane z terapią rhGH. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z terapią rhGH była depresja (1,6%), pozostałe odnotowywane działania niepożądane występowały bardzo rzadko u poniżej 1% pacjentów.

Wyniki skuteczności praktycznej na podstawie rejestru KIMS udowodniły korzystny wpływ substytucyjnego leczenia rhGH na skład ciała, zaburzenia biochemiczne oraz jakość życia, a terapia zastępcza istotnie zmniejszyła ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz była dobrze tolerowana przez chorych z GHD. Uzyskane wyniki dla preparatu Genotropin® były zbliżone do wyników z badań RCT (w zakresie zbliżonych punktów końcowych).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa z ChPL dla produktu Omnitrope®

- ❖ Zgodnie z ChPL (Omnitrope®) [21] najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u dorosłych pacjentów z GHD były bóle stawów, obrzęki obwodowe, parestezie oraz zespół cieśni nadgarstka. U pacjentów z GHD odnotowuje się także występowanie zmniejszenia objętości przestrzeni pozakomórkowej. Ponadto odnotowuje się działania niepożądane związane z retencją płynów, takie jak obrzęki obwodowe, sztywność mięśniowo-szkieletowa, bóle stawów, bóle mięśni i parestezie. Przy czym te działania niepożądane są zwykle łagodne do umiarkowanych, pojawiają się w ciągu pierwszych miesięcy leczenia i ustępują samoistnie lub po zmniejszeniu dawki preparatu.

Profil bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLiPB

- ❖ W wyniku przeszukania bazy danych FDA zidentyfikowano 3 komunikaty wydane w latach: 2010 [38], 2011 [39] oraz w 2015 [40] roku. W grudniu 2010 r. FDA zamieściło komunikat dotyczący prawdopodobnego, zwiększonego ryzyka zgonu w związku z zastosowaniem rhGH. Informacja ta została oparta na podstawie francuskiego badania epidemiologicznego (SAGhE). W 2011 r. wydano kolejny komunikat, w którym FDA zweryfikowała wyniki badania SAGhE i ustaliła, iż zwiększenie ryzyka zgonu po zastosowaniu terapii rhGH jest niejednoznaczne. Z kolei komunikat FDA z sierpnia 2015 r. dotyczył sygnałów o ryzyku wystąpienia nadwrażliwości po zastosowaniu preparatu Omnitrope®. Dodatkowo, zidentyfikowano na stronie AOTMiT opublikowane informacje dotyczące bezpieczeństwa preparatu Omnitrope®. W komunikacie FDA z sierpnia 2014 r. [3] odniesiono się raportowania przypadków zwiększonego ryzyka rozwoju następnego nowotworu.
- ❖ Na stronie EMA zidentyfikowano 2 alerty dotyczące bezpieczeństwa somatropiny. W dokumencie z marca 2012 r. [36], Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) dokonał oceny wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa leków zawierających somatropinę, odniesiono się także do wyników badania SAGhE. Podobnie jak FDA uznano, że badanie SAGhE charakteryzuje się istotnymi ograniczeniami metodologicznymi, a jego wyniki nie można uznać za rzetelne.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

- ❖ Ponadto po ocenie wszystkich dostępnych dowodów dot. bezpieczeństwa rhGH, CHMP uznał, że potencjalny sygnał, który był wskazywany w badaniu SAGhE o zwiększonym ryzyku śmiertelności nie znajduje potwierdzenia w żadnych innych danych. W drugim dokumencie EMA [37] wykryło sygnał o możliwym wystąpieniu drgawek po zastosowaniu preparatów zawierających somatopinę.

Na stronie URPLIPB nie odnaleziono alertów dot. bezpieczeństwa dla rhGH.

Niedobór GH u osób dorosłych wiąże się z istotnymi zaburzeniami metabolicznymi wpływającymi na stan zdrowia, kondycję psychiczną i fizyczną, a w efekcie tego na sytuację socjalno-ekonomiczną oraz społeczną chorych. GHD u ludzi dorosłych prowadzi do zespołu zaburzeń obejmujących: wzrost masy tłuszczowej ciała, zaburzenia gospodarki lipidowej ze wzrostem frakcji LDL cholesterolu i obniżeniem frakcji HDL cholesterolu, zwiększoną oporność na insulinę, częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego, niewydolności krążenia, zwiększoną śmiertelność z powodu chorób układu krążenia u obu płci, obniżenie masy mięśniowej ze zmniejszeniem siły mięśni i wydolności wysiłkowej, obniżenie mineralnej zawartości kości i zwiększoną częstość złamań oraz ogólny zły stan zdrowia, z obniżoną wydolnością fizyczną, vitalnością i nastrojem. Wiąże się to z poczuciem złej jakości życia, pogorszeniem kontaktów społecznych i nasiloną tendencją do izolacji oraz zaburzeniami reakcji emocjonalnych. Z tych powodów chorzy ci, jeśli nie są leczeni, częściej są niezdolni do pracy zarobkowej, a jeśli podejmą pracę – mają wyższy wskaźnik nieobecności, zużywając znacznie więcej środków z budżetu ochrony zdrowia niż wynika to ze średniej krajowej. Zastosowanie leczenia substytucyjnego rekombinowanym GH (rhGH) powoduje u tych chorych poprawę w zakresie składu ciała, profilu lipidowego, wydolności fizycznej, stanu psychicznego z wyraźnym polepszeniem jakości życia oraz możliwościami pozytywnych zmian ich sytuacji socjalnoekonomicznej oraz społecznej. [38, 17].

Somatopina jest silnie działającym hormonem, który odgrywa istotną rolę w metabolizmie lipidów, węglowodanów i białek. U dorosłych z GHD terapia rhGH utrzymuje prawidłową budowę ciała, zwiększając retencję azotu i pobudzając wzrost mięśni szkieletowych oraz uruchamiając zasoby tkanki tłuszczowej w organizmie. Szczególnie wrażliwa na działanie somatopiny jest trzewna tkanka tłuszczowa. Somatopina wpływa również na zmniejszenie wychwyty triglicerydów przez pokłady tkanki tłuszczowej w organizmie. Ponadto, terapia rhGH zwiększa stężenie IGF-1 w surowicy. [21].

Wyniki przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej udowodniły korzystny wpływ substytucyjnego leczenia rhGH na poprawę jakości życia, wzrostu stężenia IGF-1 (w postaci SDS i $\mu\text{g/l}$), utrzymaniu prawidłowego składu ciała (zmniejszenia zawartości tkanki tłuszczowej oraz zwiększenia beztłuszczowej masy ciała), wzrostu siły mięśniowej, czy poprawy w zakresie parametrów dotyczących kości (BMD, BMC). Ocena punktów końcowych została przedstawiona po okresie obserwacji wynoszącym 12-24 miesięcy, wykazując statystycznie istotną przewagę nad grupą kontrolną (placebo/brak leczenia). Ponadto zastosowana terapia rhGH nie wpłynęła na przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Profil bezpieczeństwa rhGH jest zbliżony do braku leczenia/ placebo w 2-letnim okresie obserwacji. Najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów, które w większości przypadków występowały w ciągu pierwszych miesięcy leczenia. Terapie rhGH była dobrze tolerowana, nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w ocenie parametrów życiowych, morfologii krwi, biochemii nerek oraz wątroby.

Wyniki skuteczności praktycznej na podstawie rejestru KIMS oraz PATRO udowodniły korzystny wpływ substytucyjnego leczenia rhGH na skład ciała, zaburzenia biochemiczne oraz jakość życia. Zastosowana terapia rhGH istotnie zmniejszyła ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz była dobrze tolerowana. Przedstawione dowody naukowe świadczą, że oceniana interwencja cechuje się zbliżoną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych RCT (w zakresie zbliżonych punktów końcowych). Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji na podstawie danych RWD jest zbliżony z bezpieczeństwem w oparciu o badania RCT.

Ponadto, w dokumencie EMA przygotowanym w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa rhGH nie wykazano szkodliwego wpływu na różne współistniejące czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego po zastosowaniu terapii rhGH u chorych z GHD. Należy zauważyć, że odnotowano korzystne działanie leczenia rhGH na kilka czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak profil lipidowy oraz ciśnienie krwi, co w konsekwencji ma wpływ na potencjalne zmniejszenie chorobowości sercowo-naczyniowej i naczyniowej. Podobne wyniki uzyskano we włączonym do niniejszej analizy publikacji Schneider 2011 wskazując na blisko 50% redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego po 2 latach terapii rhGH.

Wnioski

Wnioski

Mając powyższe na uwadze można stwierdzić, że somatropina stanowi lek o udowodnionej skuteczności klinicznej w długim okresie obserwacji (tj. do 10 lat). Eksperti wskazują, że korzyści z zastosowania terapii rhGH obejmują m.in.: wyrównanie zaburzeń metabolicznych związanych z ciężkim GHD, zapobieganie rozwojowi powikłań oraz poprawę jakości życia. Eksperti podkreślają również, iż terapia rhGH jest aktualnie stosowana u niewielkiej liczby dorosłych pacjentów z powodu braku jej refundacji w Polsce (koszt preparatu musi zostać pokryty w całości przez pacjenta). [73, 74].

Podsumowując, somatropina jest jedyną opcją terapeutyczną wymienianą przez światowe wytyczne kliniczne w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu. U dorosłych pacjentów z GHD, którzy nie zostali poddani odpowiedniemu leczeniu, obserwuje się pogorszenie parametrów jakości życia oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Uruchomienie programu lekowego leczenia z zastosowaniem rhGH (Omnitrope®) pozwoli uzyskać znaczne korzyści kliniczne w tej grupie chorych.

Eksperti biorący udział w tworzeniu „Ogólnopolskiego Programu Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie” wskazują, że osoby dorosłe z GHD (bez względu na jej etiopatogenezę) nie były dotychczas w Polsce w sposób skoordynowany ewidencjonowane, diagnozowane i leczone. Jedynie niewielka część tych pacjentów otrzymywała preparaty rhGH poza finansowaniem ze środków publicznych (w badaniach klinicznych, bądź w trybie pełnopłatnego zakupu leku). Co więcej, nie była prowadzona świadoma profilaktyka schorzeń, będących możliwymi powikłaniami niedoboru hormonu wzrostu, ani wdrażana odpowiednia pomoc psychologiczna dla tej grupy chorych. [49]

Eksperti podkreślają, że niedobór hormonu wzrostu u osób dorosłych jest problemem niedostatecznie uświadamianym i niezbyt wnikliwie analizowanym w naszym społeczeństwie. Wynika to z powszechnego stereotypu myślenia, iż hormon wzrostu potrzebny jest w okresie wzrostu organizmu i przestaje mieć istotne znaczenie po jego zakończeniu. [49]

Natomiast, od ponad 30 lat w wielu krajach Europy i świata, dorosłych pacjentów z GHD planowo leczy się preparatami rhGH, uzyskując poprawę stanu zdrowia i przeciwdziałając następstwom choroby. [49]

Wprowadzenie programu lekowego zakłada opracowanie i wdrożenie optymalnego algorytmu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego osób dorosłych z GHD na obszarze całego kraju. Prawidłowe leczenie pacjentów z GHD, zapobieganie pogorszeniu jakości życia oraz umożliwi uniknięcie odległych skutków choroby eliminując koszty wieloletniego leczenia i rehabilitacji (szczególnie w przypadku leczenia zawałów serca, złamań na tle osteoporozy), a także długotrwałego wyłączenia pacjenta z czynnego życia zawodowego. [49]

Udowodniono, że koszty leczenia chorób będących powikłaniami GHD oraz koszty społeczne wynikające z wyłączenia pacjentów z czynnego życia zawodowego (zwolnienia lekarskie, renty chorobowe) przewyższają koszty stosowania preparatów rhGH u dorosłych z GHD [49], co znalazło potwierdzenie w przeprowadzonej analizie ekonomicznej [60], w której wykazano, iż z perspektywy społecznej terapia rhGH (uwzględniająca proponowany RSS) jest terapią dominującą (tzn. tańszą i bardziej efektywną) w porównaniu do braku leczenia.

5. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa Omnitrope® (somatropinum) w postaci roztworu do wstrzykiwań 5 mg/1,5 ml oraz 10 mg/1,5 ml w porównaniu z brakiem leczenia/placebo w leczeniu ciężkiego (znacznego) niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Wybrana populacja ściśle spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego [62] oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Omnitrope® [21].

Należy podkreślić, iż zarówno eksperci biorący udział w tworzeniu programu lekowego, autorzy badań (np. PATRO, przegląd systematyczny Xue 2013), jak i autorzy niniejszego raportu pisząc *'niedobór hormonu wzrostu u osób dorosłych'* mają na myśli pacjentów, którzy ukończyli proces wzrastania kości (tj. pacjentów dorosłych powyżej 18 r.ż. oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie). Wynika to m.in. z zapisu zawartego w ChPL, które wskazuje, że *„somatropiny nie wolno stosować do wspomagania wzrostu u dzieci ze skostniałymi przynasadami kości”*; dokument ten wskazuje jednocześnie, że *„skostnieniu nasadowych płytek wzrostu”* odpowiada osiągnięcie wieku kostnego >14 lat u dziewcząt i >16 lat u chłopców.

W niniejszej analizie używane będzie sformułowanie *„dorośli pacjenci z GHD”*, rozumiane jako dorośli pacjenci (powyżej 18 r.ż.) oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano brak zastosowania aktywnego leczenia/placebo. Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [63], zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) oraz został potwierdzony opinią ekspertów medycznych.

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [42], wytycznych AOTMiT [1] 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 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. [63]

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń w analizie klinicznej zgodnie z praktyką kliniczną leczenia pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu w Polsce przeprowadził zespół ekspertów medycznych (lekarze

ze specjalizacją w dziedzinie endokrynologii). Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie klinicznej (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku pdf [59, 51]. W niniejszym dokumencie w przypadku wykorzystania opinii wymienionych powyżej ekspertów medycznych nie przytaczano nazwisk. Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u Zleceniodawcy (*Sandoz Sp. z o.o.*).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT [1] analizę problemu decyzyjnego (APD), która zawiera opis problemu zdrowotnego m.in. uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, zaleca się przygotować w oddzielnym dokumencie. Wnioskodawca zgodnie z zaleceniami w wytycznych wraz z analizą kliniczną złożył w osobnym dokumencie APD [58], w którym zostały szczegółowo przedstawione wskaźniki epidemiologiczne odnoszące się do stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Sandoz Sp. z o.o.*

6. Metodyka dla opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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 [63] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych.

6.1. Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak:

- ☐ MEDLINE (przez PubMed);
- ☐ EMBASE;
- ☐ Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 09.04.2018 r.

6.2. Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru opracowań wtórnych obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór opracowań wtórnych przeprowadzony został w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. Dobór opracowań wtórnych do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami (A.N. i M.B.) rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej (J.J.).

6.3. Kryteria włączenia i wykluczenia

W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji oraz analizowanej interwencji.

Kryteria włączenia:

- ☐ Populacja: dorośli pacjenci oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie z niedoborem hormonu wzrostu;
- ☐ Interwencja: preparaty rhGH: Omnitrope® i Genotropin® (lek referencyjny)
- ☐ Komparator: placebo/brak leczenia;
- ☐ Punkty końcowe: przeglądy systematyczne analizujące istotne punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej: stężenie IGF-1 w surowicy, jakość życia, incydenty sercowo-naczyniowe oraz oceny bezpieczeństwa: rezygnacje z badania, zdarzenia/działania niepożądane w tym ciężkie i poważne.
- ☐ Typ badania: przegląd systematyczny (tj. spełniający 4 z 5 kryteriów Cook'a 1997 [24]; załącznik 18.6) badań RCT.

Kryteria wyłączenia:

- ☐ Opracowania uwzględniające punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki lub farmakodynamiki;
- ☐ Poglądowy charakter publikacji;
- ☐ Przegląd systematyczny badań innych niż RCT (rejestry, badania obserwacyjne, postmarketingowe) lub dla preparatów innych niż preparaty rhGH: Omnitrope® i Genotropin®;
- ☐ Nieadekwatny sposób przedstawienia danych: wyniki przedstawione łącznie dla różnych preparatów rhGH.

W pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez) oceniających efektywność kliniczną (na podstawie badań RCT) dla preparatu rhGH (Omnitrope®). W przypadku braku ww. badań dla produktu Omnitrope® zdecydowano się przedstawić wyniki przeglądów systematycznych dla produktu referencyjnego tj. preparatu Genotropin®.

Przegląd uznany za systematyczny zostanie oceniony za pomocą skali AMSTAR [68]. Skalę AMSTAR charakteryzują trzy poziomy jakości metodologicznej [1, 68]:

- ☐ ≥9 punktów – przegląd systematyczny wysokiej jakości;
- ☐ ≥5 punktów – przegląd systematyczny średniej jakości;
- ☐ <5 punktów – przegląd systematyczny niskiej jakości.

Przy kalkulacji wyników posłużono się narzędziem dostępnym na stronie internetowej: http://www.amstar.ca/Amstar_Checklist.php.

7. Przegląd opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dnia 09.04.2018 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „present”). Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

W pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oceniających efektywność kliniczną dla preparatu rhGH Omnitrope® na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności (tj. randomizowanych badań klinicznych).

W wyniku zastosowanego wyszukiwania nie udało się zidentyfikować przeglądów systematycznych, w których przedstawiono wyniki dot. efektywności klinicznej preparatu rhGH Omnitrope® względem braku leczenia/placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu (GHD).

W następnej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych w zakresie predefiniowanego PICOS dla produktu Genotropin®. W przypadku nie odnalezienia przeglądów, w których ocenie podlegać będzie jedynie preparat Genotropin®, włączano badania wtórne (tj. przeglądy systematyczne), w których oceniano hormon wzrostu bez specyfikacji dotyczącej zastosowanego preparatu, tylko w przypadku, jeżeli przedstawione wyniki pozwalają na ocenę w zakresie poszukiwanej interwencji (tj. preparat Omnitrope® lub Genotropin®).

Zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny (CADTH 2014 [20]), w którym oceniana interwencją był hormon wzrostu w postaci preparatu Genotropin®. Z uwagi na fakt, iż w ramach zidentyfikowanych badań, w których oceniana interwencja była porównywana z placebo, uwzględniono jedynie badania

nieopublikowane, zdecydowano się na ocenę innych przeglądów systematycznych, zgodnie z ww. kryteriami.

Podsumowując, wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia łącznie 6 przeglądów systematycznych (*Bryant 2002* [19], *Davidson 2004* [25], *Klefter 2009* [46], *Hazem 2012* [40], *Xue 2013* [79], *CADTH 2014* [20]), w których oceniano efektywność kliniczną różnych preparatów hormonu wzrostu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu (GHD).

Zidentyfikowane przeglądy systematyczne charakteryzowały się wysoką (*Bryant 2002*, *Davidson 2004*, *Hazem 2012*, *Xue 2013*, *CADTH 2014*) lub niską (*Klefter 2009*) jakością metodologiczną według skali AMSTAR (szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w załączniku 18.6.1.)

Autorzy niniejszego raportu analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczyli się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale.

Tabela 1 Przegląd systematyczny – *Bryant 2002* [19]

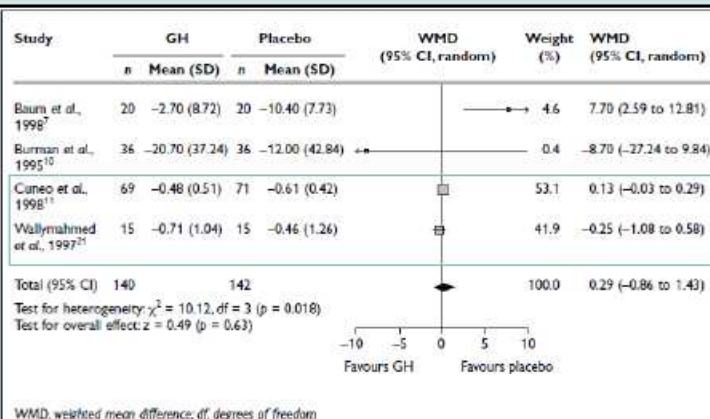
<i>Bryant 2002</i> [19] (klasyfikacja AOTMIT: IA; ocena w skali AMSTAR: 10 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: ocena efektywności klinicznej i ekonomicznej zastosowania hormonu wzrostu (rhGH). Populacja: dorośli pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu. Oceniane interwencja: rhGH (somatropina): Genotropin®, Humatrope®, Norditropin®, Saizen®, Zomacton®. Komparator: placebo. Rodzaj badania: przeglądy systematyczne badań RCT, badania RCT (opublikowane w postaci pełnotekstowej). Punkty końcowe: jakość życia; bezpieczeństwo (AEs, utraty z badania). Restrykcje językowe: brak danych.
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: <i>Cochrane Library (Database of Systematic Reviews 2001 and Controlled Trials Register)</i>; <i>MEDLINE</i>, <i>Healthstar</i>, <i>EMBASE</i>, <i>NHS Economic Evaluations Database (NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York)</i>, <i>Pubmed</i>, <i>BIOSIS</i>, <i>PSYCINFO</i>, czasopisma endokrynologiczne, abstrakty konferencyjne. Okres objęty wyszukiwaniem: do maja 2001 r. Słowa kluczowe: "Somatropin"/all subheadings, somatropin*, somatotropin*, somatotrophin*, growth hormone, growth hormone deficien\$, GHD and adult*, genotropin*, humatrope*, norditropin*, saizen*, zomacton*, nutropin*.
Wyniki wyszukiwania	Do przeglądu efektywności klinicznej włączono 17 opublikowanych badań RCT (<i>Attanasio 1997</i>, <i>Baum 1998</i>, <i>Bengtsson 1993</i>, <i>Beshyah 1995</i>, <i>Burman 1995</i>, <i>Cuneo 1998</i>, <i>Degerblad 1990</i>, <i>Deijen 1996</i>, <i>Florkowski 1998</i>, <i>Giusti 1998</i>, <i>McGauley 1989</i>, <i>McKenna 1997</i>, <i>McKenna 1997</i>, <i>de Novaes Soares 1999</i>, <i>Verhelst 1997</i>, <i>Wallymahmed 1997</i>, <i>Whitehead 1992</i>), z czego 10 badań dotyczyło zastosowania rhGH dla preparatu Genotropin® (<i>Cuneo 1998</i>, <i>Florkowski 1998</i>, <i>Giusti 1998</i>, <i>McGauley 1989</i>, <i>McKenna 1997</i>, <i>McKenna 1997</i>, <i>de Novaes Soares 1999</i>, <i>Verhelst 1997</i>, <i>Wallymahmed 1997</i>, <i>Whitehead 1992</i>) we wnioskowanej populacji pacjentów. Wszystkie badania dla Genotropin® nie zostały włączone do niniejszego przeglądu, z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji wynoszący poniżej 12 miesięcy. Większość ww. badań w zakresie porównania z PL dotyczyła 6-miesięcznego okresu obserwacji, po czym w niektórych przypadkach następowała faza extension, w której wszyscy pacjenci otrzymywali hormon wzrostu. Mając na uwadze fakt, iż większość włączonych badań dotyczy ocenianej interwencji zdecydowano się na przedstawienie statystycznej agregacji danych przeprowadzonej przez autorów przeglądu, w której ujęte będą również osobne wyniki dla ocenianej interwencji (zostaną one zaznaczone na forest plotach zieloną ramką).
Ocena wiarygodności	Ocena wiarygodności badań RCT: skala Jadad. Ocena w skali Jadad wynosiła najczęściej 2-3 punkty na 5 możliwych do zdobycia (badania od niskiej do średniej wiarygodności).

Bryant 2002 [19] (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 10 pkt.)

Synteza danych Ilościowa i jakościowa

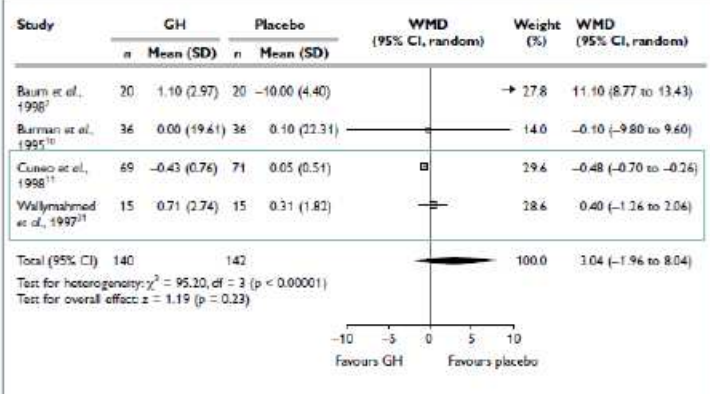
Źródło finansowania W ramach projektu o numerze: 00/21/02.

Jakość życia wg skali NHP (Nottingham Health Profile):

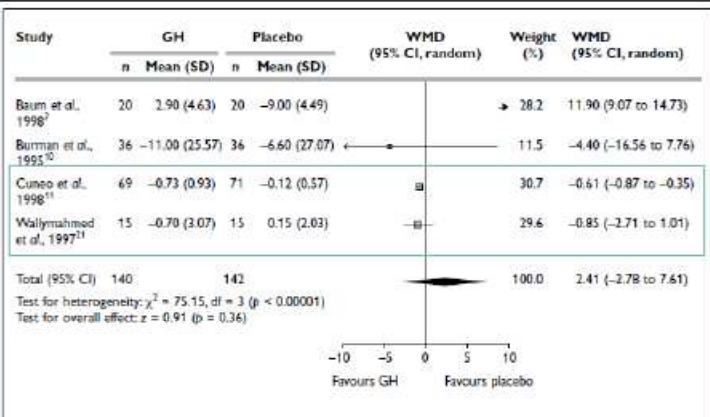


Podskala NHP: energia
Brak znamienności statystycznej dla podskali jakości życia dotyczącej energii zarówno w zakresie poszczególnych wyników dla Genotropin®, jak i dla wyniku ogółem.

Wyniki analizy - skuteczność kliniczna

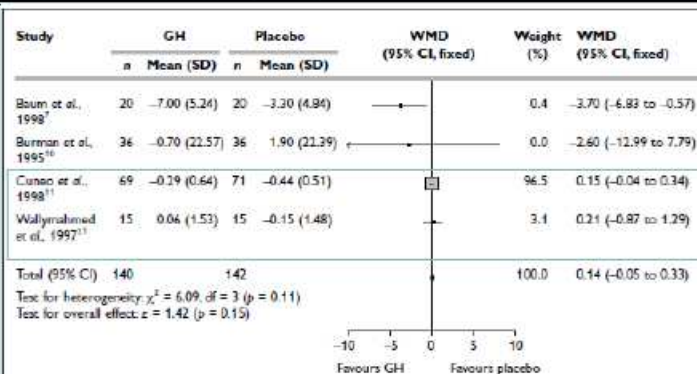


Podskala NHP: ból
Dla podskali NHP dotyczącej bólu znamienność statystyczną na korzyść rhGH Genotropin® wykazano jedynie na podstawie wyników z badania Cuneo 1998 ($p=0,047$). Wynik dla całej grupy rhGH nie wykazuje znamienności statystycznej.

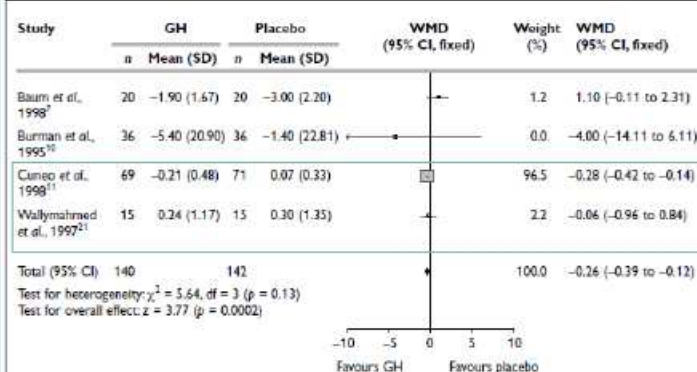


Podskala NHP: reakcje emocjonalne
Znamienność statystyczną na korzyść rhGH Genotropin® w zakresie analizowanego punktu końcowego wykazano jedynie na podstawie wyników z badania Cuneo 1998. Wynik dla całej grupy rhGH nie wykazuje znamienności statystycznej.

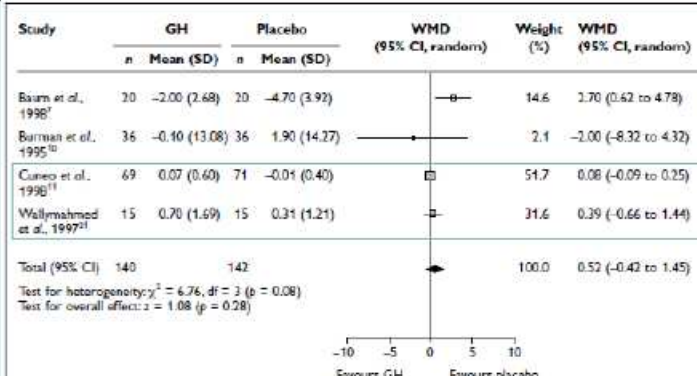
Bryant 2002 [19] (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 10 pkt.)



Podskala NHP: sen
Brak znaczącości statystycznej dla podskali jakości życia-sen zarówno w zakresie poszczególnych wyników dla Genotropin®, jak i dla wyniku ogółem.

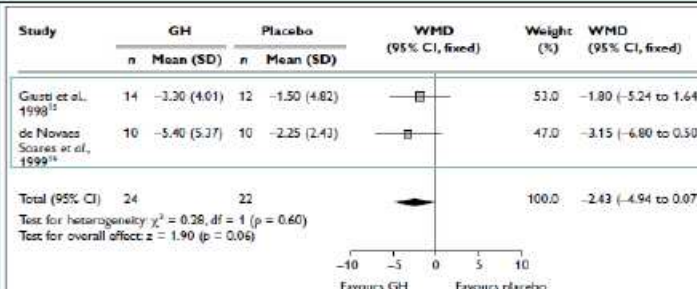


Podskala NHP: izolacja społeczna
Znaczącość statystyczną na korzyść rhGH Genotropin® w zakresie analizowanego punktu końcowego wykazano jedynie na podstawie wyników z badania Cuneo 1998. Wynik dla całej grupy rhGH wykazuje również znaczącość statystyczną na korzyść rhGH.



Podskala NHP: aktywność fizyczna
Brak znaczącości statystycznej dla podskali jakości życia-aktywność fizyczna, zarówno w zakresie poszczególnych wyników dla Genotropin®, jak i dla wyniku ogółem.

Jakość życia wg skali HDS (Hamilton Depression Scale):



Skala HDS ogółem
Brak znaczącości statystycznej dla jakości życia wg HDS (depresja). Numeryczna poprawa na korzyść rhGH Genotropin®.

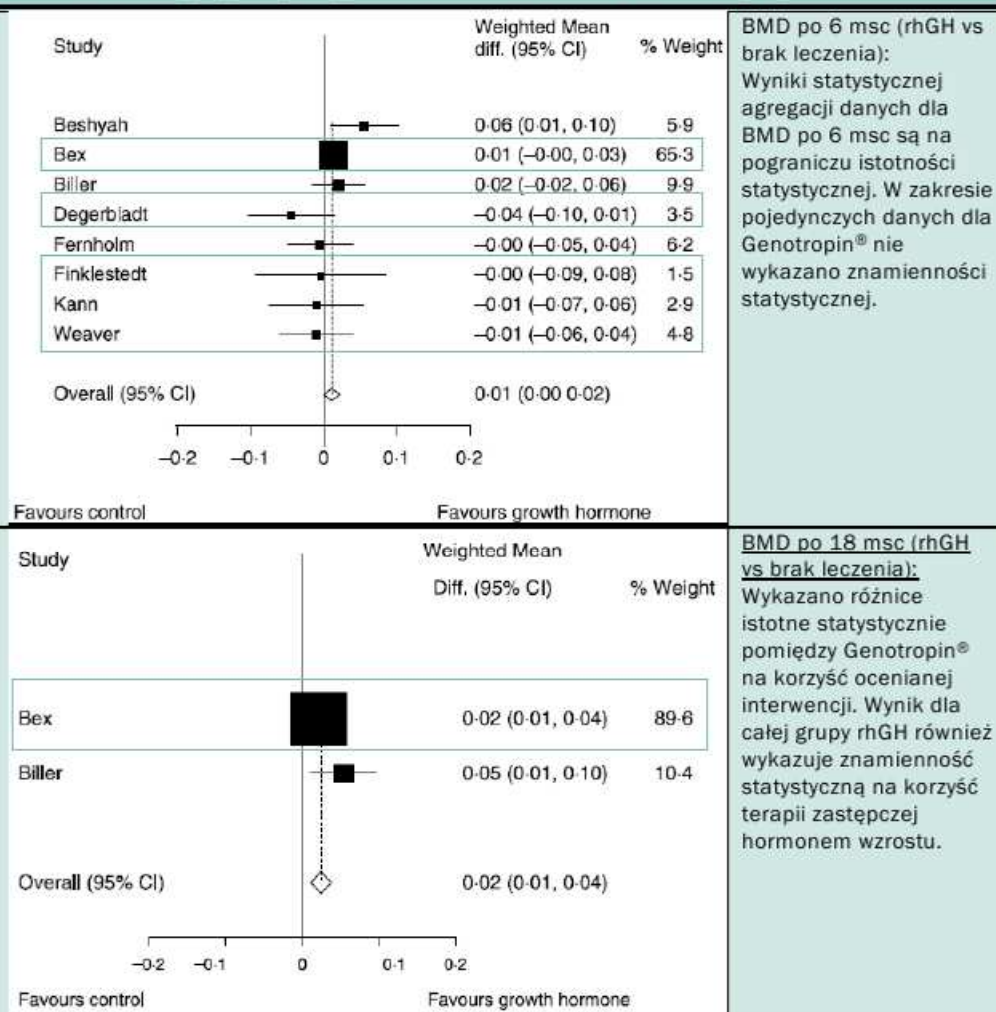
Na podstawie zidentyfikowanych dowodów autorzy przeglądu wnioskują, że rhGH może poprawić jakość życia pacjentów z niedoborem wzrostu. Wyniki pojedynczych badań (dotyczy preparatu Genotropin®) wskazują na statystycznie istotną poprawę jakości życia u pacjentów stosujących hormon wzrostu względem tych, którzy otrzymują placebo w zakresie podskali NHP: ból, reakcje

Bryant 2002 [19] (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 10 pkt.)	
	emocjonalne i sen. Metaanaliza wykazała statystycznie istotną różnicę na korzyść rhGH jedynie w zakresie podskali NHP – izolacja społeczna. Brak uzyskania istotności statystycznej może wynikać z małej liczebności pacjentów uczestniczących we włączonych badaniach.
Wyniki analizy bezpieczeństwa	We włączonych badaniach najczęściej występowały zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów: obrzęki, obrzęki obwodowe (10-25%). Obserwowano również wyższą częstość wystąpienia w grupie rhGH niż w grupie placebo bólu stawów (10%-17%). Obecność obserwowanych zdarzeń niepożądanych prowadziła najczęściej do zmniejszenia dawki rhGH.
Wnioski	Badania dotyczące efektywności klinicznej terapii rhGH u osób dorosłych z GHD nie wskazywały jednoznacznie na korzyści w zakresie poprawy QoL. Terapia zastępcza hormonem wzrostu może mieć korzystny wpływ na inne czynniki takie jak gęstość mineralna kości, czy funkcje serca, które pośrednio mogą mieć wpływ na jakość życia, ale te czynniki nie były brane pod uwagę w tym przeglądzie. Konieczne jest, zatem prowadzenie dalszych badań w celu lepszego poznania i zrozumienia zmian dotyczących jakości życia we wnioskowanej populacji pacjentów, jak również celem określenia strategii optymalnego dawkowania.

Tabela 2 Przegląd systematyczny – Davidson 2004 [25]

Davidson 2004 [25] (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 9 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: ocena wpływu terapii hormonem wzrostu (rhGH) na gęstość mineralną kości u dorosłych pacjentów z GHD. Populacja: dorośli pacjenci z potwierdzonym niedoborem hormonu wzrostu (GHD). Oceniane interwencja: rhGH (somatotropina). Komparator: brak leczenia. Rodzaj badania: badania RCT (opublikowane lub nieopublikowane). Punkty końcowe: gęstość mineralna kości (ang. <i>bone mineral density</i>, BMD). Restrykcje językowe: brak.
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: MEDLINE (1985 - March 2002), EMBASE (1989 - March 2002), Healthstar (1975 - March 1998), Cochrane Controlled Trials Register (2002 Issue 1), BIOSIS oraz ISI Proceedings (abstrakty konferencyjne: 2000 do March 2002), referencje opracowań wtórnych (przeglądów), czasopismo <i>Clinical Endocrinology</i> (1993 - March 2002). Okres objęty wyszukiwaniem: do marca 2002 r. Słowa kluczowe: <i>growth hormone, somatotropin, somatotrophin, growth hormone deficient*, GHD and adult*</i>
Wyniki wyszukiwania	Do przeglądu efektywności klinicznej włączono 10 opublikowanych badań RCT, w których uczestniczyło 458 pacjentów (Beshyah 1994, Degerblad 1995, Hansen 1996, Weaver 1996, Finkenstedt 1997, Cuneo 1998, Kann 1998, Biller 2000, Fernholm 2000, Bex 2002), z czego 6 badań dotyczyło zastosowania preparatu Genotropin® (Degerblad 1995, Weaver 1996, Finkenstedt 1997, Cuneo 1998, Kann 1998, Bex 2002) we wnioskowanej populacji pacjentów. Większość badań dla Genotropin® (9 z 10 RCT) nie zostało włączone do niniejszego przeglądu, z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji wynoszący poniżej 12 miesięcy. Do niniejszego raportu HTA zostało jedynie włączone badanie Bex 2002 z okresem obserwacji wynoszącym 24 miesięcy. Większość ww. badań w zakresie porównania z PL dotyczyła 6-miesięcznego okresu obserwacji (wyjątek badania: Bex 2002, Biller 2000, Hansen 1996). Mając na uwadze fakt, iż większość włączonych badań dotyczy ocenianej interwencji zdecydowano się na przedstawienie statystycznej agregacji danych przeprowadzonej przez autorów przeglądu, w której ujęte będą również osobne wyniki dla ocenianej interwencji (zostaną one zaznaczone na forest plotach zieloną ramką).
Ocena wiarygodności	Ocena wiarygodności badań RCT: skala Jadad. Ocena w skali Jadad wyniosła w przypadku 7 badań 4 lub 5 punktów na 5 możliwych do uzyskania oraz dla 3 badań 3/5 pkt. (badania o wysokiej lub średniej wiarygodności).
Synteza danych	Ilościowa i jakościowa.
Źródło finansowania	Brak danych.
Wyniki analizy - skuteczność kliniczna	<u>Gęstość mineralna kości (BMD – cały kościec)</u>

Davidson 2004 [25] (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 9 pkt.)



BMD po 6 msc (rhGH vs brak leczenia):
Wyniki statystycznej agregacji danych dla BMD po 6 msc są na pograniczu istotności statystycznej. W zakresie pojedynczych danych dla Genotropin® nie wykazano znamienności statystycznej.

BMD po 18 msc (rhGH vs brak leczenia):
Wykazano różnice istotne statystycznie pomiędzy Genotropin® na korzyść ocenianej interwencji. Wynik dla całej grupy rhGH również wykazuje znamienność statystyczną na korzyść terapii zastępczej hormonem wzrostu.

Badanie densytometryczne stanowi podstawę diagnostyki osteoporozy. Masa kostna, którą określa się podczas badania densytometrycznego, dobrze koreluje z ryzykiem złamania osteoporotycznego. BMD stanowi wiarygodny wskaźnik ryzyka złamań, ponieważ wytrzymałość kości zależy w dużym procencie od jej masy.

Uzyskane przez autorów przeglądu Davidson 2004 wyniki w zakresie średniej zmiany BMD odcinka lędźwiowego po 6 i 12 miesiącach wynoszą 0,01 g/cm² (p=0,046 i p=0,04), po 18 miesiącach 0,02 g/cm² (95% CI: 0,01; 0,04; p<0,001) oraz po 24 miesiącach 0,03 g/cm² (95% CI: 0,02; 0,05; p<0,001).

Na pograniczu istotności statystycznej (p=0,05) uzyskano wyniki dla BMD (cały kośćciec) po 6 i 12 miesięcy, z kolei po 18 i 24 wykazano znamienność statystyczną na korzyść rhGH. Obserwowane zmiany są jednak niewielkie (2%-5%).

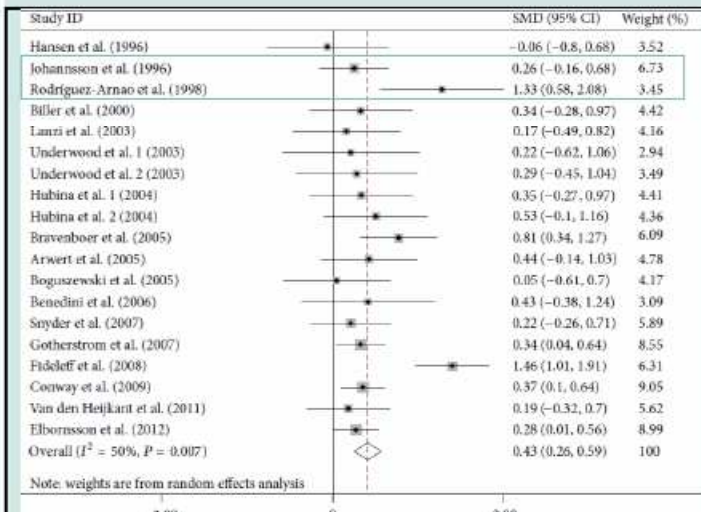
Wyniki analizy bezpieczeństwa

- Brak danych. Niestanowiące przedmiotu oceny przeglądu.

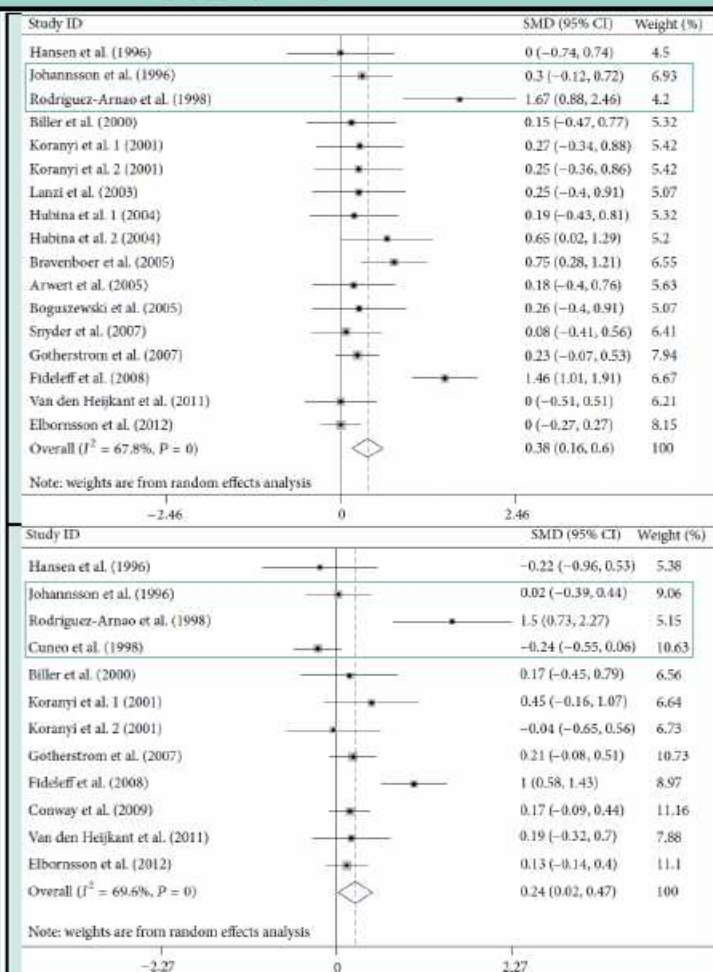
Wnioski

Badania dotyczące efektywności klinicznej terapii rhGH u osób dorosłych z GHD wskazują na niewielki efekt terapii zastępczej hormonem wzrostu na gęstość mineralną kości u dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Kliniczna ocena tego parametru pozostaje w dalszym ciągu niejasna.

Tabela 3 Przegląd systematyczny – Xue 2013 [79]

Xue 2013 [79] (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 10 pkt.)																																																																
Kryteria włączenia	Cel: ocena wpływu terapii hormonem wzrostu (rhGH) na gęstość mineralną kości u dorosłych pacjentów z GHD. Populacja: dorośli pacjenci (>16 r.ż.) z niedoborem hormonu wzrostu (GHD). Oceniane interwencja: rhGH (somatropina). Komparator: brak danych. Rodzaj badania: badania w postaci pełnotekstowej (wyłączano: przeglądy, abstrakty, listy, komentarze). Punkty końcowe: gęstość mineralna kości (ang. <i>bone mineral density</i>, BMD): cały kościec (<i>total body</i>, TB), odcinek lędźwiowy kręgosłupa (<i>spine</i>), szyjka kości udowej (<i>femoral neck</i>, FN). Restrykcje językowe: angielski.																																																															
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: <i>Medline, Embase, Cochrane Library</i>. Okres objęty wyszukiwaniem: do grudnia 2012 r. Słowa kluczowe: "growth hormone", "GH", "somatotropin", "bone", "bone mineral density" and "BMD."																																																															
Wyniki wyszukiwania	Do przeglądu efektywności klinicznej włączono 20 badań (w tym jedno odstające wykluczone z metaanalizy: Rota 2008), w których uczestniczyło łącznie 936 pacjentów (<i>Hansen 1996, Johannsson 1996, Rodriguez-Arnan 1998, Cuneo 1998, Koranyi 2001, Biller 2000, Lanzi 2003, Fideleff 2008, Elbornsson 2012, Arwert 2005, Snyder 2007, Hubina 2004, Underwood 2003, Bravenboer 2005, Boguszewski 2005, Benedini 2006, Gothstrom 2007, Conway 2009, van den Heijlant 2011</i>), z czego 3 badania dotyczyły zastosowania preparatu Genotropin® (<i>Johannsson 1996, Rodriguez-Arnan 1998, Cuneo 1998</i>) we wnioskowanej populacji pacjentów. Publikacje dla Genotropin® nie zostały włączone do niniejszego przeglądu, z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji wynoszący poniżej 12 miesięcy (dotyczy wyników bezpośrednio porównujących hormon wzrostu z komparatorem, a nie wyników z okresu, gdzie wszyscy kontynuują leczenie rhGH). Mając na uwadze fakt, iż większość włączonych badań nie dotyczy ocenianej interwencji, nie odnoszono się do wyników uzyskanych metaanaliz, a jedynie przeprowadzono ocenę analizy statystycznej pojedynczych badań. Poniżej zamieszczono statystyczną agregację danych przeprowadzoną przez autorów przeglądu z wykorzystaniem modelu efektów losowych (<i>random effects model</i>), w której ujęte będą również osobne wyniki dla ocenianej interwencji (zostaną one zaznaczone na forest plotach zieloną ramką).																																																															
Ocena wiarygodności	Brak danych																																																															
Synteza danych	Ilościowa i jakościowa																																																															
Źródło finansowania	<i>the National Natural Science Foundation of Hebei Province</i> (numer C2009001179) i grant od <i>Hebei Provincial Health Bureau</i> (numer 20090316).																																																															
Wyniki analizy - skuteczność kliniczna	<u>Gęstość mineralna kości (BMD)</u>  <table><tr><th>Study ID</th><th>SMD (95% CI)</th><th>Weight (%)</th></tr><tr><td>Hansen et al. (1996)</td><td>-0.06 (-0.8, 0.68)</td><td>3.52</td></tr><tr><td>Johannsson et al. (1996)</td><td>0.26 (-0.16, 0.68)</td><td>6.73</td></tr><tr><td>Rodriguez-Arnan et al. (1998)</td><td>1.33 (0.58, 2.08)</td><td>3.45</td></tr><tr><td>Biller et al. (2000)</td><td>0.34 (-0.28, 0.97)</td><td>4.42</td></tr><tr><td>Lanzi et al. (2003)</td><td>0.17 (-0.49, 0.82)</td><td>4.16</td></tr><tr><td>Underwood et al. 1 (2003)</td><td>0.22 (-0.62, 1.06)</td><td>2.94</td></tr><tr><td>Underwood et al. 2 (2003)</td><td>0.29 (-0.45, 1.04)</td><td>3.49</td></tr><tr><td>Hubina et al. 1 (2004)</td><td>0.35 (-0.27, 0.97)</td><td>4.41</td></tr><tr><td>Hubina et al. 2 (2004)</td><td>0.53 (-0.1, 1.16)</td><td>4.36</td></tr><tr><td>Bravenboer et al. (2005)</td><td>0.81 (0.34, 1.27)</td><td>6.09</td></tr><tr><td>Arwert et al. (2005)</td><td>0.44 (-0.14, 1.03)</td><td>4.78</td></tr><tr><td>Boguszewski et al. (2005)</td><td>0.05 (-0.61, 0.7)</td><td>4.17</td></tr><tr><td>Benedini et al. (2006)</td><td>0.43 (-0.38, 1.24)</td><td>3.09</td></tr><tr><td>Snyder et al. (2007)</td><td>0.22 (-0.26, 0.71)</td><td>5.89</td></tr><tr><td>Gotherstrom et al. (2007)</td><td>0.34 (0.04, 0.64)</td><td>8.55</td></tr><tr><td>Fideleff et al. (2008)</td><td>1.46 (1.01, 1.91)</td><td>6.31</td></tr><tr><td>Conway et al. (2009)</td><td>0.37 (0.1, 0.64)</td><td>9.05</td></tr><tr><td>Van den Heijlant et al. (2011)</td><td>0.19 (-0.32, 0.7)</td><td>5.62</td></tr><tr><td>Elbornsson et al. (2012)</td><td>0.28 (0.01, 0.56)</td><td>8.99</td></tr><tr><td>Overall ($I^2 = 50\%$, $P = 0.007$)</td><td>0.43 (0.26, 0.59)</td><td>100</td></tr></table> Note: weights are from random effects analysis BMD odcinek kręgosłupa lędźwiowego Jedynie w przypadku badania <i>Rodriguez-Arnan 1998</i> wykazano wystąpienie statystycznie istotnego związku pomiędzy terapią hormonem wzrostu, a wzrostem BMD kręgosłupa lędźwiowego (wynik zbieżny z przeprowadzoną metaanalizą).	Study ID	SMD (95% CI)	Weight (%)	Hansen et al. (1996)	-0.06 (-0.8, 0.68)	3.52	Johannsson et al. (1996)	0.26 (-0.16, 0.68)	6.73	Rodriguez-Arnan et al. (1998)	1.33 (0.58, 2.08)	3.45	Biller et al. (2000)	0.34 (-0.28, 0.97)	4.42	Lanzi et al. (2003)	0.17 (-0.49, 0.82)	4.16	Underwood et al. 1 (2003)	0.22 (-0.62, 1.06)	2.94	Underwood et al. 2 (2003)	0.29 (-0.45, 1.04)	3.49	Hubina et al. 1 (2004)	0.35 (-0.27, 0.97)	4.41	Hubina et al. 2 (2004)	0.53 (-0.1, 1.16)	4.36	Bravenboer et al. (2005)	0.81 (0.34, 1.27)	6.09	Arwert et al. (2005)	0.44 (-0.14, 1.03)	4.78	Boguszewski et al. (2005)	0.05 (-0.61, 0.7)	4.17	Benedini et al. (2006)	0.43 (-0.38, 1.24)	3.09	Snyder et al. (2007)	0.22 (-0.26, 0.71)	5.89	Gotherstrom et al. (2007)	0.34 (0.04, 0.64)	8.55	Fideleff et al. (2008)	1.46 (1.01, 1.91)	6.31	Conway et al. (2009)	0.37 (0.1, 0.64)	9.05	Van den Heijlant et al. (2011)	0.19 (-0.32, 0.7)	5.62	Elbornsson et al. (2012)	0.28 (0.01, 0.56)	8.99	Overall ($I^2 = 50\%$, $P = 0.007$)	0.43 (0.26, 0.59)	100
Study ID	SMD (95% CI)	Weight (%)																																																														
Hansen et al. (1996)	-0.06 (-0.8, 0.68)	3.52																																																														
Johannsson et al. (1996)	0.26 (-0.16, 0.68)	6.73																																																														
Rodriguez-Arnan et al. (1998)	1.33 (0.58, 2.08)	3.45																																																														
Biller et al. (2000)	0.34 (-0.28, 0.97)	4.42																																																														
Lanzi et al. (2003)	0.17 (-0.49, 0.82)	4.16																																																														
Underwood et al. 1 (2003)	0.22 (-0.62, 1.06)	2.94																																																														
Underwood et al. 2 (2003)	0.29 (-0.45, 1.04)	3.49																																																														
Hubina et al. 1 (2004)	0.35 (-0.27, 0.97)	4.41																																																														
Hubina et al. 2 (2004)	0.53 (-0.1, 1.16)	4.36																																																														
Bravenboer et al. (2005)	0.81 (0.34, 1.27)	6.09																																																														
Arwert et al. (2005)	0.44 (-0.14, 1.03)	4.78																																																														
Boguszewski et al. (2005)	0.05 (-0.61, 0.7)	4.17																																																														
Benedini et al. (2006)	0.43 (-0.38, 1.24)	3.09																																																														
Snyder et al. (2007)	0.22 (-0.26, 0.71)	5.89																																																														
Gotherstrom et al. (2007)	0.34 (0.04, 0.64)	8.55																																																														
Fideleff et al. (2008)	1.46 (1.01, 1.91)	6.31																																																														
Conway et al. (2009)	0.37 (0.1, 0.64)	9.05																																																														
Van den Heijlant et al. (2011)	0.19 (-0.32, 0.7)	5.62																																																														
Elbornsson et al. (2012)	0.28 (0.01, 0.56)	8.99																																																														
Overall ($I^2 = 50\%$, $P = 0.007$)	0.43 (0.26, 0.59)	100																																																														

Xue 2013 [79] (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 10 pkt.)



BMD szyjki kości udowej:

Jedynie w przypadku badania *Rodriguez-Arnao 1998* wykazano wystąpienie statystycznie istotnego związku pomiędzy terapią hormonem wzrostu, a wzrostem BMD szyjki kości udowej (wynik zbieżny z przeprowadzoną metaanalizą).

BMD całego kośćca (TB):

W dalszym ciągu, tylko w przypadku badania *Rodriguez-Arnao 1998* wykazano wystąpienie statystycznie istotnego związku pomiędzy terapią hormonem wzrostu, a wzrostem BMD szyjki kości udowej (wynik zbieżny z przeprowadzoną metaanalizą).

Uzyskane przez autorów przeglądu Xue 2013 wyniki statystycznej agregacji danych w zakresie oceny BMD: odcinka lędźwiowego, szyjki kości udowej oraz całego kośćca (z wyłączeniem badania odstającego Rota 2008) wykazują znamienność statystyczną wskazując, że terapia zastępcza hormonem wzrostu ma korzystny wpływ na gęstość mineralną kości we wszystkich analizowanych odcinkach. Mając na uwadze fakt, że BMD stanowi wiarygodny wskaźnik ryzyka złamań, można przypuszczać, iż zastosowanie leczenia rhGH w analizowanej populacji pacjentów przełoży się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań osteroporotycznych.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Brak danych. Niestanowiące przedmiotu oceny przeglądu.

Wnioski

Wyniki przeglądu Xue 2013 wskazują, że terapia zastępcza hormonem wzrostu może mieć korzystny wpływ na gęstość mineralną kości u osób dorosłych z GHD. Autorzy zwracają uwagę, że w niektórych subpopulacjach może nie występować taka zależność.

Tabela 4 Przegląd systematyczny – Klefter 2009 [46]

Klefter 2009 [46] (klasyfikacja AOTMiT: IB; ocena w skali AMSTAR: 3 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: Systematyczny przegląd literatury oceniający wpływ terapii hormonem wzrostu (rhGH) na masę mięśniową, siłę mięśni oraz gęstość i zawartość mineralną kości u dorosłych pacjentów z GHD. Populacja: dorośli pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu (GHD). Oceniane interwencja: rhGH (terapia hormonem wzrostu). Komparator: brak danych. Rodzaj badania: brak danych. Punkty końcowe: masa mięśniowa, siła mięśniowa (izometryczna, izokinetyczna i szczytowa siła ścisku ręki), gęstość mineralna kości (ang. <i>bone mineral density</i>, BMD) / zawartość mineralna kości (ang. <i>bone mineral content</i>, BMC): biodro, cały kościec (<i>total body</i>, TB), odcinek lędźwiowy kręgosłupa (<i>spine</i>), kość promieniowa, szyjka kości udowej (ang. <i>femoral neck</i>, FN). Restrykcje językowe: brak danych.
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: PubMed online database. Okres objęty wyszukiwaniem: 1996-2008 r. Słowa kluczowe: <i>muscle mass, muscle strength, BMD, and/or BMC in connection with GHD and GH</i>. Wyszukiwanie było ograniczone tylko do pacjentów dorosłych ('all adult')
Wyniki wyszukiwania	Do przeglądu włączono 51 badań, z czego 19 badań dotyczyło oceny masy i siły mięśniowej (Jørgensen 1996, Baum 1996, Wallymahmed 1997, Johannsson 1997, Bell 1999, Rodriguez-Arno 1999, Janssen 1999, ter Maaten 1999, Gibney 1999, Woodhouse 1999, Vahl 2000, Koranyi 2001, Bex 2002, Svensson 2003, Boguszewski 2005, Götherström 2005, Hoffmann 2005, Götherström 2009, Norrman 2008), a 38 badań (Baum 1996, ter Maaten 1999, Bex 2002, Koranyi 2001, Hoffmann 2005, Boguszewski 2005, Shalet 2003, Arwert 2005, Sartorio 1996, Välimäki 1999, Drake 2001, Johannsson 1999, Abrahamsen 2002, Rodriguez-Arno 1998, Gómez 2000, Sneppen 2002, Götherström 2001, Fernholm 2000, Kotzmann 1998, Rahim 1998, Janssen 1998, Clauget 2001, Kann 1998, Hansen 1996, Amato 1996, Cuneo 1998, Benedini 2006, Tanriverdi 2005, Wilhelm 2004, Biermasz 2004, Hubina 2004, Ezzat 2003, Underwood 2003, Finkenstedt 1997, Fideleff 2008, Götherström 2007, Snyder 2007, Rota 2008) analizowało ocenę parametrów BMD/BMC. W ramach zidentyfikowanych przez autorów badań, 15 dotyczyło zastosowania preparatu Genotropin® (Wallymahmed 1997, Rodriguez-Arno 1999, Gibney 1999, Bex 2002, Finkenstedt 1997, Cuneo 1998, Kann 1998, Janssen 1998, Sneppen 2002, Rodriguez-Arno 1998, Välimäki 1999, Tanriverdi 2005, Kotzmann 1998, Gómez 2000, Drake 2001) we wnioskowanej populacji pacjentów. Większość badań dla produktu Genotropin® (13 z 15 RCT) nie zostało włączonych do niniejszego przeglądu, z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji (<12 miesięcy), brak grupy kontrolnej, lub nieadekwatną populację (<20 pacjentów w badaniu). Dwa badania (Bex 2002, Sneppen 2002) z okresem obserwacji wynoszącym odpowiednio 24 i 18 miesięcy włączono do niniejszego raportu HTA. Mając na uwadze fakt, iż autorzy nie przeprowadzili statystycznej agregacji danych oraz większość włączonych badań nie dotyczy ocenianej interwencji, zdecydowano się na przedstawienie wyników jedynie dla ocenianej interwencji.
Ocena wiarygodności	Brak danych
Synteza danych	Jakościowa
Źródło finansowania	Brak źródeł finansowania
Wyniki analizy-skuteczność kliniczna	W zakresie preparatu Genotropin® ocena siły mięśniowej została zidentyfikowana w 4 badaniach (Wallymahmed 1997, Rodriguez-Arno 1999, Bex 2002, Gibney 1999). Odnotowano statystycznie istotne zwiększenie siły mięśniowej względem wartości wyjściowej w 3 badaniach (Wallymahmed 1997, Rodriguez-Arno 1999, Bex 2002). W dwóch badaniach (Wallymahmed 1997, Rodriguez-Arno 1999) istotność statystyczna wystąpiła w ocenie izometrycznej siły mięśni, a w przypadku badania Bex 2002 znamienne zwiększenie obserwowano w zakresie oceny szczytowej siły ścisku ręki (jedynie dla populacji kobiet). W badaniu Gibney 1999 odnotowano znaczący wzrost masy ciała względem wartości wyjściowych. Ocena gęstości lub zawartości mineralnej kości dla ocenianej interwencji została przedstawiona w 13 badaniach: Rodriguez-Arno 1999, Bex 2002, Finkenstedt 1997, Cuneo 1998, Kann 1998, Janssen 1998, Sneppen 2002, Rodriguez-Arno 1998, Välimäki 1999, Tanriverdi 2005, Kotzmann 1998, Gómez 2000, Drake 2001. Istotny statystycznie wzrost BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa względem wartości wyjściowych wykazano w 9 badaniach (Bex 2002,

Klefter 2009 [46] (klasyfikacja AOTMiT: IB; ocena w skali AMSTAR: 3 pkt.)	
	Välimäki 1999, Rodríguez-Arnan 1998, Kann 1998, Janssen 1998, Finkenstedt 1997, Gómez 2000, Drake 2001, Kotzmann 1998), a w zakresie BMD szyjki kości udowej w 5 badaniach (Välimäki 1999, Rodríguez-Arnan 1998, Finkenstedt 1997, Gómez 2000, Drake 2001). Brak znamienności statystycznej w ocenie BMD kości udowej względem wartości wyjściowych odnotowano w przypadku badania Bex 2002, a w przypadku badań Rodríguez-Arnan 1998 oraz Sneppen 2002 w ocenie BMD całego kośćca. W przypadku badania Bex 2002 odnotowano statystycznie istotne obniżenie BMD kości promieniowej względem wartości wyjściowych, a w badaniu w badaniu Cuneo 1998 obniżenie to obserwowano w ocenie BMD całego kośćca, zarówno po 12 i 24 miesiącach. Znaczące obniżenie BMC względem wartości wyjściowych odcinka lędźwiowego obserwowano jedynie w badaniu Bex 2002. Dorośli pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu charakteryzują się zmniejszoną masą mięśniową, jak również zmniejszoną gęstością mineralną kości (BMD) i zawartością mineralną kości (BMC).
Wyniki analizy bezpieczeństwa	Brak danych. Niestanowiące przedmiotu oceny przeglądu.
Wnioski	Terapia rhGH miała działanie anaboliczne na mięśnie szkieletowe. Największy przyrost masy mięśniowej wystąpił podczas pierwszych 12 miesięcy terapii. Większość badań mierzących BMD lub BMC wykazała znaczący wzrost względem wartości wyjściowych. Statystycznie istotny wzrost w ocenie BMD / BMC obserwowano po 12-18 miesiącach leczenia, tj. później niż wzrost parametrów mięśni. Tylko 7 badań analizowało oba parametry jednocześnie (mięśnie i wskaźniki obrotu kostnego), w tym badania Bex 2002 oraz Rodríguez-Arnan 1998/1999. Żadne z włączonych badań nie analizowało związku pomiędzy zmianami w pomiarach dotyczących mięśni i kości.

Tabela 5 Przegląd systematyczny – CADTH 2014 [20]

CADTH 2014 [20] (klasyfikacja AOTMiT: IB; ocena w skali AMSTAR: 8 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: przegląd systematyczny oceniający m.in efektywność kliniczną terapii zastępczej hormonem wzrostu (tj. preparatem Genotropin®) u dorosłych pacjentów z GHD. Populacja: dorośli pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu (GHD). Oceniana interwencja: rhGH produkt Genotropin® (leczenie hormonem wzrostu) w dawce od 0,15 mg do 0,3 mg na dzień (końcowa dawka powinna być zwiększana w zależności od wieku i płci do maksymalnej dawki wynoszącej 1,33 mg). Komparator: inne preparaty zawierające hormon wzrostu dostępne w Kanadzie (Humatrope®, Nutropin®, Omnitrope®, Saizen®). Rodzaj badania: opublikowane lub nieopublikowane badania RCT, z co najmniej 6-miesięcznym okresem obserwacji. Punkty końcowe: przeżycie, powikłania sercowo-naczyniowe (zawał mięśnia sercowego, udar, zastoinowa niewydolność serca), złamania, jakość życia, zmęczenie, osłabienie, zły nastrój, tolerancja na aktywność fizyczną oraz profil lipidowy, BMD, skład ciała, bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane etc.). Filtry językowe: brak.
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: MEDLINE (1946–2013) przez Ovid; Embase (1974–2013) przez Ovid; PubMed; szara literatura: poprzez stronę the Grey Matters checklist, strony agencji HTA oraz regulacyjnych, wytyczne kliniczne, wyszukiwarka google, kontakt z producentem leku celem pozyskania badań nieopublikowanych, przegląd odniesień bibliograficznych kluczowych artykułów. Okres objęty wyszukiwaniem: do 19 lipca 2013 r. Słowa kluczowe: Genotropin and Growth Hormone Deficiency (wraz z synonimami).
Wyniki wyszukiwania	W wyniku wyszukiwania przeanalizowano 491 publikacji, z czego żadna nie spełniała założonego PICOS i nie została uwzględniona w niniejszym przeglądzie. Nie zidentyfikowano badań randomizowanych porównujących preparat Genotropin® z inną somatotropiną w populacji dorosłych pacjentów z GHD. W związku z powyższym, po konsultacji z ekspertem klinicznym zdecydowano, iż do przeglądu zostaną włączone inne przeglądy systematyczne (zidentyfikowano 8, z czego 2 są analizowane przez autorów niniejszego raportu: Xue 2013, Hazem 2012) oceniające efektywność terapii hormonem wzrostu w analizowanej populacji pacjentów. Tylko przegląd Hazem 2012 precyzuje zastosowane preparaty hormonu wzrostu (w tym uwzględnia również oceniany preparat tj. Genotropin®). Ponadto w przeglądzie uwzględniono 6 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań porównujących Genotropin® z placebo. Wszystkie włączone badania zostały udostępnione przez producenta leku i stanowią badania nieopublikowane przeprowadzone na

CADTH 2014 [20] (klasyfikacja AOTMiT: IB; ocena w skali AMSTAR: 8 pkt.)	
	bardzo małych populacjach liczących po 10-27 pacjentów w grupie.
Ocena wiarygodności	Brak danych
Synteza danych	Jakościowa
Źródło finansowania	Pfizer
Wyniki analizy-skuteczność kliniczna	Zidentyfikowane przeglądy systematyczne dla produktów leczniczych oceniających zastosowanie terapii zastępczej hormonem wzrostu (somatropiny) w leczeniu dorosłych pacjentów z GHD wskazują na możliwe korzyści wynikające z prowadzonej terapii zastępczej w niektórych podskalach jakości życia, większej wydajności w zakresie aktywności fizycznej, lepszego profilu lipidowego, czy składu ciała względem placebo lub braku leczenia. Obserwowane wyniki były niespójne, a zatem znaczenie kliniczne obserwowanych zmian jest niepewne. Jedyną stałą korzyść wynikającą z zastosowania produktu Genotropin® w badaniach RCT z grupą kontrolną placebo polegała na statystycznie istotnej poprawie składu ciała. Należy jednak zauważyć, iż włączone badania cechowały się krótkim okresem obserwacji oraz małą wielkością próby. Powyższe ograniczenia mogły mieć istotny wpływ na uzyskaną niepewność wyników. Wpływ leczenia somatropiną na umieralność z przeglądów systematycznych był niejednoznaczny z powodu braku danych.
Wyniki analizy-bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie), rezygnacje z powodu AEs oraz inne ryzyka o szczególnym znaczeniu np. częstość wystąpienia nowotworów, nie stanowiła przedmiotu oceny analizowanych przeglądów systematycznych. Natomiast raportowane w nieopublikowanych badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszano częściej w grupie Genotropin®, niż w grupie placebo, z wyjątkiem 1 próby (CTN92-8142-011). Do częstych działań niepożądanych obserwowanych w grupie stosującej Genotropin® należały: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, zaburzenia układu nerwowego i obrzęki obwodowe. W grupie placebo często występowały: zaburzenia ogólne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęki obwodowe i bóle głowy. Nie odnotowano zgonów. Ponadto, wykazano wzrost stężenia IGF-1 w surowicy (ocenione w bezpieczeństwie) po 6 msc terapii rhGH względem wartości wyjściowych we wszystkich RCT włączonych do przeglądu.

Tabela 6 Przegląd systematyczny – Hazem 2012 [40]

Hazem 2012 [40] (klasyfikacja AOTMiT: IA; ocena w skali AMSTAR: 9 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: ocena wpływu terapii hormonem wzrostu (rhGH) na skład ciała oraz jakość życia dorosłych pacjentów z GHD. Populacja: dorośli pacjenci (powyżej 18 r.ż.) z niedoborem hormonu wzrostu (GHD). Oceniane interwencja: rhGH (somatropina). Komparator: placebo. Rodzaj badania: randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych, kontrolowanych placebo, z okresem obserwacji powyżej 3 miesięcy. Punkty końcowe: skład ciała (parametry antropometryczne, BMI), jakość życia, bezpieczeństwo (zdarzenia sercowo-naczyniowe, nowotwory, klinicznie istotne obrzęki, nadciśnienie, dyslipidemia, hiperglikemia, sztywność stawów, zespół cieśni kanału nadgarstka). Restrykcje językowe: brak danych.
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: Ovid Medline, OVID EMBASE, OVID Cochrane Library, Web of Science, Scopus, PsycInfo, CINAHL, weryfikacja zidentyfikowanych odniesień bibliograficznych, kontakt z ekspertami celem identyfikacji potencjalnych opublikowanych lub nieopublikowanych badań klinicznych. Okres objęty wyszukiwaniem: do kwietnia 2011 r. Słowa kluczowe: brak danych.
Wyniki wyszukiwania	Do przeglądu efektywności klinicznej włączono 54 badania RCT, w których uczestniczyło ponad 3400 dorosłych pacjentów z GHD. Dwadzieścia siedem badań RCT dotyczyło zastosowania preparatu Genotropin® (Albert 2004/2007, Beauregard 2008, Bollerslev 2005, Brammert 2003, Carroll 1997, Christ 1997/2004, Cuneo 1998, Giusti 1998, Hoybye 2003, Hwu 1997, Johannsson 1998, Kann 1998, Kotzmann 1996, Luisetto 1999, McGauley 1990, (Mardh 1994, Mardh 1995 – analizy zbiorcze), Miller 2010, Rodriguez-Arnan 1998/1999, Sonksen 1991/Salomon 1989, Stiegler 1994, Verhelst 1997, Wallymahmed 1997, Weaver 1994, Webster 1997, Gomez 2000, Mesa 2002) we wnioskowanej populacji pacjentów. Inne preparaty hormonu wzrostu uwzględnione we włączonych badaniach to: Humatrope®, Nutropin®, Norditropin®.

Hazem 2012 [40] (klasyfikacja AOTMIT: IA; ocena w skali AMSTAR: 9 pkt.)

Najczęściej występującym preparatem hormonu wzrostu był Genotropin®. Wszystkie włączone badania były RCT z grupą kontrolną placebo, z których 89% stanowiły próby zaślepienie. Zastosowana dawka preparatu Genotropin® była w zakresie od 0,4 mg do 1,8 mg na dzień; średni wiek w okresie wyjściowym wynosił od 18-79 lat. Aż 70% włączonych badań to RCT z 6-miesięcznym okresem obserwacji.

Żadne z włączonych badań dla ocenianej interwencji nie zostało uwzględnione w niniejszym przeglądzie, najczęściej z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji. Mając na uwadze fakt, iż większość włączonych badań dotyczy ocenianej interwencji, zdecydowano się na przedstawienie statystycznej agregacji danych przeprowadzonej przez autorów przeglądu, w której ujęte będą również osobne wyniki dla ocenianej interwencji (zostaną one zaznaczone na forest plotach zieloną ramką).

Ocena wiarygodności Jakość włączonych dowodów określono za pomocą narzędzia GRADE. Jakość zidentyfikowanych dowodów została określona, jako wystarczająca (ang. *fair*).

Synteza danych Ilościowa (statystyczna agregacja danych): RR (ang. *relative risk*) dla parametrów dychotomicznych oraz WMD (ang. *weighted mean difference*) dla parametrów ciągłych; model efektów losowych (*random effects model*) wraz z testem heterogeniczności I².

Źródło finansowania *Endocrine Society*

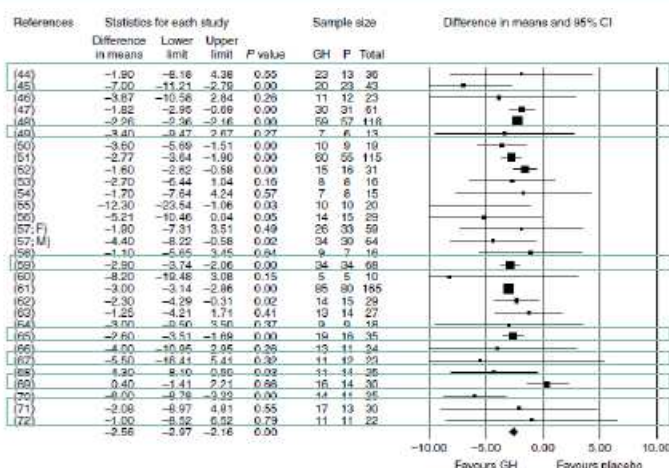


Figure 1 Meta-analysis of fat content change, measured in kg. I² = 73.7%. P, placebo; M, males; F, females; 95% CI, 95% confidence interval.

Skład ciała - zawartość tkanki tłuszczowej: Zastosowanie rhGH związane jest ze statystycznie istotną redukcją masy tkanki tłuszczowej wynoszącą WMD: -2,56 kg (95% CI: -2,97; -1,3). Znamienność statystyczna na korzyść Genotropin® wykazano w 4 na 9 analizowanych RCT. Należy podkreślić, iż kierunek zmian we wszystkich badaniach był na korzyść terapii zastępczej rhGH.

Wyniki analizy skuteczności kliniczna

Wyniki statystycznej agregacji danych (metaanaliza z wszystkich badań):

- Masa ciała: WMD = -2,31 (95% CI: -2,66; -1,96); wynik istotny statystycznie na korzyść rhGH;
- Zawartość tkanki tłuszczowej: WMD = -2,56 (95% CI: -2,97; -1,3); wynik istotny statystycznie na korzyść rhGH;
- Beztłuszczowa masa ciała (ang. *lean body mass*, LBM): WMD = 1,38 (95% CI: 1,10; 1,65); statystycznie istotny większy wzrost LBM obserwowano w grupie pacjentów otrzymujących leczenie hormonem wzrostu, niż placebo; wynik na korzyść rhGH;
- Wskaźnik BMI i BMD – brak znamienności statystycznej.

Jakość życia: autorzy nie przeprowadzili statystycznej agregacji danych z uwagi na znaczną heterogeniczność badań. Ocena jakości życia analizowano w 16 badaniach, z czego 11 dotyczyło preparatu Genotropin® (Bollerslev 2005, Carroll 1997, Cuneo 1998, McGauley 1990, Mardh 1994, Sonksen 1991, Wallymahmed 1997, McMillan 2003, Mesa 2002, Miller 2012, Giusti 1998). Poprawę jakości życia (istotną statystycznie obserwowano w 11 na 16 badań (w 1 badaniu mogła być oceniana więcej niż 1 skala jakości życia).

Przeprowadzona przez autorów badania meta-regresja wykazała korzystną korelację pomiędzy obniżeniem się masy tłuszczowej ciała, a czasem obserwacji ($p=0,01$), wyjściowym IGF-1 ($p<0,01$) i dawką rhGH ($p<0,01$). Podobną korelację uzyskano pomiędzy zwiększeniem beztłuszczowej masy ciała, a stężeniem IGF-1 ($p<0,01$) i dawką rhGH ($p=0,003$).

Ograniczeniem przeprowadzonego przeglądu badań jest zidentyfikowane istotne ryzyko wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication biases*) dla punktów końcowych: masa ciała ($p=0,008$), LBM ($p=0,0007$), BMI (0,045) oraz dla zespołu cieśni nadgarstka ($p=0,04$).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Dane dotyczące obserwowanych zdarzeń niepożądanych w krótkim okresie czasu były bardzo niskie oraz nieprecyzyjne. Po zastosowaniu terapii rhGH obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia:

- obrzęków: RR = 6,07 (95% CI: 4,34; 8,84);
- sztywności stawów: RR = 4,17 (95% CI: 1,40; 12,38).

Hazem 2012 [40] (klasyfikacja AOTMIT: IA; ocena w skali AMSTAR: 9 pkt.)

	Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy rhGH, a placebo w ocenie wystąpienia zespołu cieśni kanału nadgarstka ($p=0,09$). Brak znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi wykazano również w zakresie wystąpienia: nadciśnienia, dyslipidemii, zawału mięśnia sercowego, udaru, hiperglikemii wymagającej leczenia, nowotworu lub jego nawrotu.
Wnioski	Zastosowanie terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych pacjentów z GHD prowadzi do korzystnych, istotnych zmian w zakresie składu ciała. Obserwowano istotne obniżenie masy ciała, masy tkanki tłuszczowej oraz zwiększenie się beztłuszczowej masy ciała. Wśród obserwowanych zdarzeń niepożądanych odnotowano większą częstość wystąpienia obrzęków i sztywności stawów. Większość badań wskazywała na korzyści wynikające z poprawy jakości życia pacjentów. Podsumowując, terapia zastępcza hormonem wzrostu jest skuteczną oraz bezpieczną terapią w populacji dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.

8. Metodyka dla badań pierwotnych

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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 [63] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. [42]

8.1. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona według opracowanego wcześniej formularza i wykonana niezależnie przez trzech analityków (M.B., M.K., J.J.).

8.2. Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację istniejących już niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Następnie przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych.

Strategie wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. W strategii zastosowano jedynie dopuszczalne filtry językowe (polski, angielski).

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

Brak zawężenia wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, pozwoliło uzyskać strategię o wysokiej czułości obejmującej wszystkie punkty końcowe odnoszące się do skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w tym także do: rzadkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, angielskim. Strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 18.2.

Wyszukiwanie dla ocenianej interwencji przeprowadzono do dnia 09.04.18 r.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- ☐ MEDLINE (przez PubMed);
- ☐ EMBASE;
- ☐ Cochrane Library;

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

- ☐ Przegląd rejestrów klinicznych: *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) oraz rejestr *EU Clinical Trials Register* (www.clinicaltrialsregister.eu). (wyniki zostały przedstawione w rozdziale 8.7; data odcięcia przeprowadzonego wyszukiwania: 09.04.2018 r.);
- ☐ Odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących badań klinicznych;
- ☐ Czasopisma medyczne: *International Journal of Endocrinology*, *Endokrynologia Polska*, *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, *European Journal of Endocrinology*;
- ☐ Strony organizacji: *Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne*, *European Society of Endocrinology*, *International Society of Endocrinology*, *American Association of Clinical Endocrinologists*; *The Endocrine Society (ENDO)*;
- ☐ Konsultacje z ekspertami medycznymi [59, 51].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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 [63] należy przedstawić pełny profil oceny bezpieczeństwa dla ocenianej technologii medycznej w tym informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w tym celu przeszukano również strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiPB).

Dane odnoszące się do skuteczności praktycznej zostaną oparte na wiarygodnych i rzetelnych badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *Real world data*, *RWD*; *real world evidence*, *RWE*). Mogą to być badania prospektywne oraz retrospektywne (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów). [1]

8.3. Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych [42]. Dobór badań do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków (J.J., M.B.). Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej (A.N.).

8.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy dotyczące analizowanej interwencji (rhGH) zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 7 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji (PICOS)

Parametr	Elementy PICOS	Komentarz
Kryteria włączenia	<u>Populacja:</u> Pacjenci dorośli oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie z ciężkim (znacznym) niedoborem hormonu wzrostu wymagający zastosowania terapii zastępczej rhGH, zdiagnozowanym w wieku dorosłym (AO-GHD) lub w dzieciństwie (CO-GHD)**. Zgodnie z praktyką kliniczną, zaproponowanym programem lekowym oraz opinią ekspercką znaczny (ciężki) niedobór hormonu wzrostu powinien być określony na poziomie maksymalnego stężenia hormonu wzrostu <3 ng/mL w teście stymulacyjnym z insuliną±.	Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna z wnioskiem o refundację dla przedmiotowego produktu leczniczego, dla którego opracowano analizy HTA (ściśle spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Omnitrope®.
	<u>Interwencja:</u> Ludzki rekombinowany hormon wzrostu (rhGH, somatopina) zarejestrowany, jako produkt <u>Omnitrope®</u> podawany w iniekcjach podskórnych: • U pacjentów z AO-GHD, dawka rozpoczynająca to 0,15 - 0,3 mg na dobę. • U pacjentów z CO-GHD, przyjmujących terapię rhGH w okresie wcześniejszym, dawka ponownie rozpoczynająca to 0,2 - 0,5 mg na dobę. Dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę. Dawka rhGH ma charakter zindywidualizowany†. Dawkę należy stopniowo zwiększać lub zmniejszać zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjenta ustalonymi na podstawie stężenia IGF-1.	Dawka ocenianej interwencji zgodna z ChPL produktu leczniczego Omnitrope® oraz zaproponowanym programem lekowym (tj. od 0,1 do 0,8 mg/dobę). W przypadku nieodnalezienia dowodów naukowych dla Omnitrope®, zostaną przedstawione badania dla produktu Genotropin®. Omnitrope® jest produktem biopodobnym tzn. został uznany, jako produkt równoważny pod względem skuteczności i bezpieczeństwa z preparatem Genotropin®. [20]^
	<u>Komparator: #</u> • Grupa kontrolna placebo/brak leczenia (aktualnie leczenie dorosłych pacjentów z GHD nie jest finansowane w Polsce ze środków publicznych*).	Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne, zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi), jak i został skonsultowany oraz potwierdzony opinią ekspertów medycznych.

Parametr	Elementy PICOS	Komentarz
Kryteria wykluczenia	<u>Punkty końcowe:</u> - Jakość życia (wg skali QoL-AGHDA); - Stężenie IGF-1 w surowicy wyrażone, jako SDS lub $\mu\text{g/l}$ (ng/mL); - Parametry antropometryczne (obwód talii i bioder, wskaźnik WHR, BMI); - Skład ciała (BF, LBM); - Gospodarka węglowodanowa (poziom glukozy, insuliny, stężenia hemoglobiny glikowanej); - Gospodarka lipidowa (poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL oraz poziom trójglicerydów); - Funkcje poznawcze w skali NES-2; - Parametry mięśniowe; - Parametry dot. kości (BMD i BMC); - Parametry sercowo-naczyniowe (skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi) oraz ocena ryzyka sercowo-naczyniowego; - Stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>); - Ocena bezpieczeństwa (działania/zdarzenia niepożądane, utraty pacjentów z badania, zgony).	Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej, opinii ekspertów medycznych oraz zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.
	<u>Rodzaj badania (efektywność eksperymentalna):</u> <u>Omnitrope®</u>: randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych; <u>Genotropin®</u>: randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych włączające ≥ 20 pacjentów. Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.	
	<u>Rodzaj badania (efektywność praktyczna):</u> Analiza efektywności praktycznej zostanie oparta na identyfikacji badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej (obserwacyjnych, postmarketingowych, rejestrów). - W przypadku niezidentyfikowania publikacji pełnotekstowych dla preparatu Omnitrope®, dopuszcza się włączenie abstraktów i /lub posterów konferencyjnych. - W przypadku oceny efektywności praktycznej opartej na produkcie Genotropin® brano pod uwagę dowody naukowe włączające ≥ 100 pacjentów.	
	<u>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</u> Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone dane z ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA.	
	<u>Okres obserwacji:</u> ≥ 1 rok	Określenie minimalnego okresu obserwacji zostało przyjęte zgodnie z opinią ekspertów medycznych [59, 51].
Kryteria wykluczenia	<u>Filtry:</u> Tak	1) Językowe: angielski, polski
	<u>Populacja:</u> Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia np. (pacjenci pediatryczni z GHD; osoby zdrowe, otyłe)	-

Parametr	Elementy PICOS	Komentarz
	<u>Interwencja:</u> • Preparaty rhGH zarejestrowane pod nazwą inną niż Omnitrope®, Genotropin®. • Brak wskazania konkretnego preparatu rhGH. • Zastosowanie w grupie badanej kilku różnych preparatów rhGH. <u>Punkty końcowe:</u> • Inne niż wyżej wymienione; • Punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki. • Nieadekwatny sposób przedstawienia danych (niespójność, niepełne dane źródłowe, brak możliwości ekstrakcji). • Nieadekwatny cel badania. <u>Rodzaj badania:</u> • Opracowania wtórne. • Opisy przypadków. • Publikacja w języku innym niż predefiniowany. • Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze&.	-

± Jednakże kryterium to nie będzie stanowić warunku bezwzględnego uwzględnienia badania w analizie klinicznej.

* Wyjątek stanowi niewielka liczba pacjentów, której umożliwiono kontynuację leczenia rhGH w wieku dorosłym, jeśli w wieku pediatrycznym zostali zakwalifikowani do Programu Lekowego B.41. – Leczenie Zespołu Prader-Willi (ICD-10 Q87.1) [61].

^ Takie podejście wydaje się być uzasadnione 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®. [35]. Odnaleziono również badania, których celem było porównanie biorównoważności ww. produktów. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 10;

& za wyjątkiem badań dla produktu Omnitrope®;

**w przypadku rejestru KIMS w ocenie efektywności praktycznej dla preparatu Genotropin® uwzględniano wyłącznie wyniki dla ogólnej populacji z GHD (tzn. bez zawężenia wiek, płeć oraz inne czynniki wpływające na wyniki leczenia);

#dotyczy efektywności eksperymentalnej;

† U pacjentów w wieku powyżej 60 lat leczenie należy rozpocząć dawką 0,1 - 0,2 mg na dobę i powoli zwiększać ją zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjenta. Należy stosować minimalną dawkę skuteczną. Dawka podtrzymująca u tych pacjentów bardzo rzadko przekracza 0,5 mg na dobę.

8.5. Ocena wiarygodności

Wiarygodność wewnętrzna

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną przez AOTMiT. [1]

Ocena wiarygodności badań uwzględniała następujące narzędzia:

- ☐ dla randomizowanych badań klinicznych – skala JADAD [44] oraz wg kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011* [42] przy użyciu programu *Review Manager 5.3*;
- ☐ dla badań obserwacyjnych z grupą kontrolną – kwestionariusz NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) [78];
- ☐ dla badań niekomparatywnych – skala NICE [69].

Ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) – szczegóły przedstawiono w załączniku 18.5.3 [37]

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną przez AOTMiT. [1]

Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna, czyli określenie jak wyniki z badań włączonych do analizy efektywności eksperymentalnej można odnieść do codziennej praktyki klinicznej oceniono pod kątem: reprezentatywności populacji w badaniach klinicznych w stosunku do populacji docelowej; podobieństwa ocenianej interwencji do tej stosowanej w praktyce klinicznej; zbieżności wyników obserwowanych w badaniach klinicznych z wynikami oczekiwanymi w praktyce. [1]

8.6. Metody analizy i syntezy danych

Wykonana została narracyjna/tabelaryczna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji, wyników dotyczących skuteczności (istotne klinicznie punkty końcowe) i bezpieczeństwa z uwzględnieniem parametrów statystycznych.

8.6.1. Analiza statystyczna

Ilościowa synteza badań pierwotnych została wykonana w programie *Review Manager 5.3*. W przypadku danych odczytywanych z wykresu wykorzystywano program *GetData Graph Digitizer*.

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi lub ciągłymi.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz *Cochrane Collaboration* do oceny danych dychotomicznych obliczano parametry względne [1, 42]:

- ☐ Ryzyko względne (ang. *Relative risk*, RR) lub korzyść względną (ang. *Relative benefit*, RB);

W przypadku, gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie obliczano parametry bezwzględne [1, 42]:

- ☐ NNT (ang. *Number needed to treat*) lub NNH (ang. *Number needed to harm*).

Parametry względne oraz bezwzględne zostały przedstawione wraz z 95% przedziałem ufności (CI, ang. *Confidence interval*) i/lub poziomem istotności. [1, 42]

W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*). [42]

Do oceny danych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD, ang. *Mean difference*) wraz z 95% przedziałem ufności. W zależności od dostępności danych obliczano różnicę średnich zmian końcowych lub/i różnicę średnich zmian względem wartości wyjściowych [42].

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, wyniki prezentowano w formie opisowej (liczby i odsetki pacjentów) oraz w oparciu o obliczenia przeprowadzone przez autorów badań.

8.7. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań w toku i innych badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych: rejestr *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) oraz rejestr *EU Clinical Trials Register* (www.clinicaltrialsregister.eu).

Wyszukiwania przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Zastosowano czułą strategię, wykorzystując słowa kluczowe: „*Adult Growth Hormone Deficiency*” (wskazanie terapeutyczne) OR „*Growth Hormone*” (interwencja oceniana). Ostatnie wyszukiwania przeprowadzono

09.04.2018 r. Informacje dotyczące niniejszej strategii przedstawiono w załączniku 18.3.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych, trwających oraz planowanych dla terapii hormonem wzrostu (Omnitrope®, Genotropin®) w leczeniu pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu, niezależnie od zastosowanej interwencji alternatywnej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do leku oraz populacji.

Analizowano wyłącznie badania, w których oceniano efektywność kliniczną terapii hormonem wzrostu (Omnitrope®, Genotropin®) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.

W wyniku przeszukiwania rejestrów odnaleziono łącznie 116 badań klinicznych. W bazie *ClinicalTrials.gov* zidentyfikowano łącznie 81 trafień, z czego interwencji Omnitrope® dotyczył 1 rekord (badanie zakończone) oraz interwencji Genotropin® 9 rekordów (7 badań zakończonych, 2 przerwane). W rejestrze *EU Clinical Trials Register* odnotowano 35 rekordów, z czego interwencji Omnitrope® dotyczyły 2 rekordy (badania zakończone) oraz interwencji Genotropin® 11 rekordów (6 badań zakończonych, 2 zakończone przedwcześnie, 3 trwające). Należy podkreślić, że spośród zidentyfikowanych rekordów, 4 były wspólne dla bazy *ClinicalTrials.gov* oraz *EU Clinical Trials Register*.

Autorzy niniejszego raportu do analizy głównej nie włączali badań nieopublikowanych, dla których wyniki dostępne były jedynie na stronach www.clinicaltrials.gov lub www.clinicaltrialsregister.eu. Należy zaznaczyć, iż wyniki dostępne na stronach ww. rejestrów zawierają dane niepełne, nierecenzowane oraz mogące zawierać błędy, dlatego też w opinii autorów analizy nie mogą same w sobie (tzn. bez dodatkowych danych w postaci raportu CSR lub pełnotekstowej publikacji) stanowić podstawy analizy.

Szczegółowe omówienie badań nieopublikowanych przedstawiono w rozdziale 18.4.

9. Wyniki przeglądu efektywności klinicznej

9.1. Zidentyfikowane badania dla ocenianej interwencji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 7 202 abstrakty, wśród których do analizy efektywności eksperymentalnej włączono: 3 RCT (*Bex 2002* [16], *Sneppen 2002* [70], *Sathiavageeswaran 2007* [71]). W przypadku efektywności praktycznej włączono opracowania prezentujące wyniki z rejestrów PATRO (2 opracowania pełnotekstowe, 2 postery, 5 abstraktów konferencyjnych) i KIMS (16 badań pełnotekstowych). Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA [54], zgodnym z zaleceniami QUOROM [52]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był całkowity.

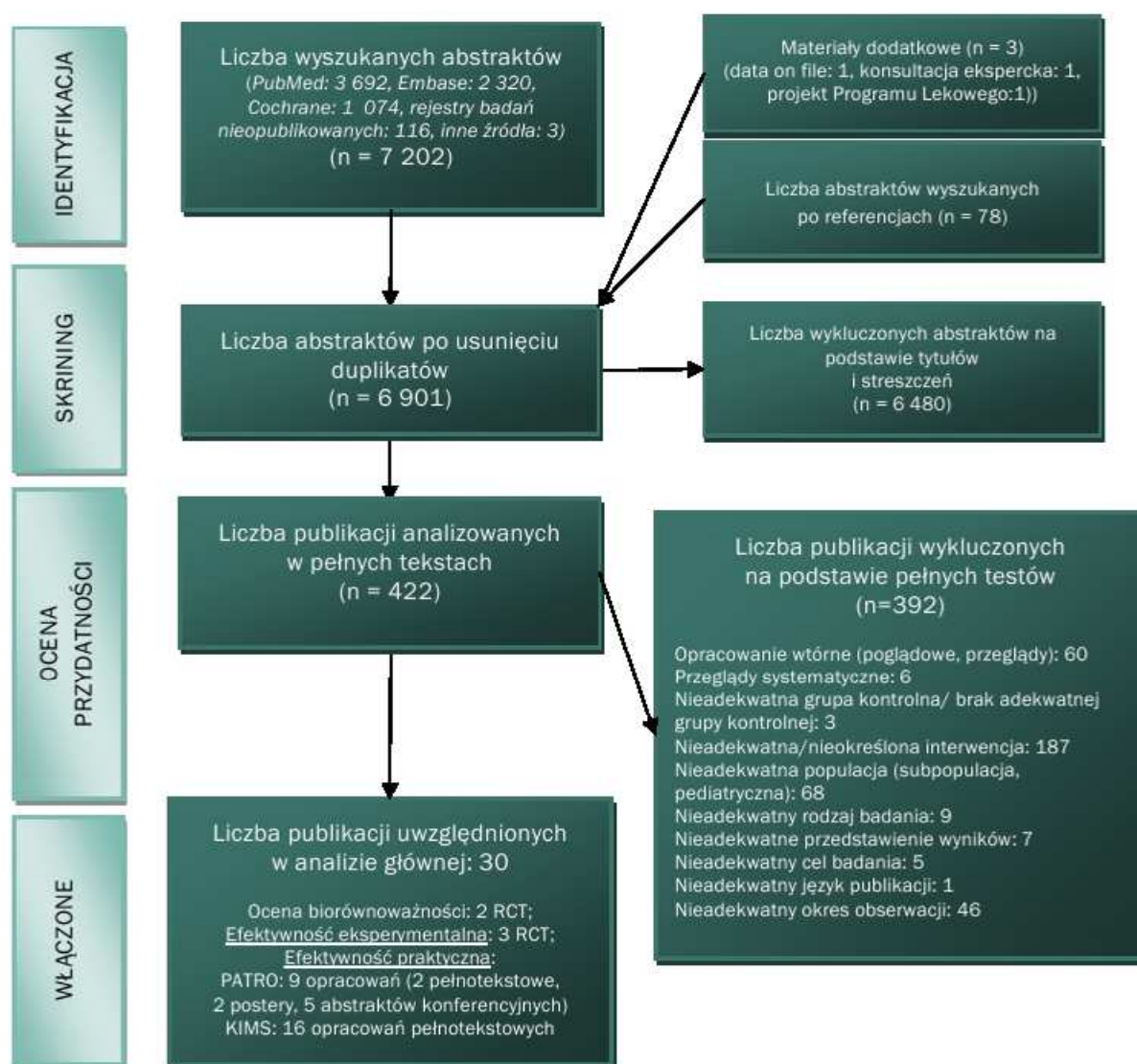


Diagram 1 Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA [53]

10. Ocena biorównoważności preparatów Omnitrope® oraz Genotropin®

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie udało się zidentyfikować randomizowanych prób klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia, oceniających efektywność kliniczną preparatu Omnitrope® we wnioskowanej populacji pacjentów dorosłych.

Preparat Omnitrope® jest lekiem zawierającym substancję czynną somatropinę. Omnitrope® został zarejestrowany, jako produkt biopodobny, czyli jest podobny do leku referencyjnego Genotropin®, który jest już zarejestrowany w Unii Europejskiej. [26] Zgodnie z wytycznymi EMA rejestracja preparatu wymagała spełnienia wymogów dotyczących wykazania biorównoważności preparatu Omnitrope® z produktem referencyjnym Genotropin®.

Zidentyfikowano dwie publikacje *Stanhope 2010* [73] oraz *Fuhr 2010* [34], w których przedstawiono łączne wyniki czterech randomizowanych prób klinicznych (w każdej wyniki 2 RCT), których celem było porównanie biorównoważności produktu Omnitrope® z produktem referencyjnym tj. preparatem Genotropin®.

W publikacji *Fuhr 2010* [34] poddano ocenie biorównoważność produktu Omnitrope® 3,3 mg/mL (badanie A) oraz Omnitrope® 6,7 mg/mL (badanie B) z produktem Omnitrope® 5,0 mg/mL oraz Genotropin® 5 mg/mL w zakresie punktów końcowych dotyczących farmakodynamiki, farmakokinetyki oraz bezpieczeństwa. W opracowaniu *Stanhope 2010* [73] również porównywano biorównoważność produktu Omnitrope® 5,0 mg/mL z produktem Genotropin® 5 mg/mL (badanie I) oraz Omnitrope® 3,3 mg/mL z produktem Omnitrope® 5,0 mg/mL (badanie II) w zakresie farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz bezpieczeństwa.

Wszystkie badania opisane w odnalezionych publikacjach stanowiły randomizowane badania kliniczne, podwójnie zaślepione, przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennych (ang. *cross-over*).

Populację pacjentów włączonych do badań stanowili zdrowi ochotnicy, którym w celu zahamowania wydzielania endogennego GH podano okreotyd.

Informacje dotyczące charakterystyki badań (*Fuhr 2010* [34], *Stanhope 2010* [73]) przedstawiono w załączniku 18.1.1.

10.1. Ocena biorównoważności

Farmakokinetyka

W badaniach *Fuhr 2010* [34] oraz *Stanhope 2010* [73] poddano ocenie parametry farmakokinetyczne po jednorazowym podaniu ocenianych interwencji.

W obu badaniach biorównoważność oceniana była zgodnie z kryteriami wyznaczonymi przez EMA i FDA (*Stanhope 2010* [73]). Podstawowym warunkiem jest wykazanie, że parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (AUC , C_{max}) ocenianej interwencji zawierają się w zakresie 80%–125% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego. Szczegółowe dane zawarto w tabelach poniżej.

Tabela 8 Ocena statystyczna parametrów farmakokinetycznych po jednorazowym podaniu Omnitrope® 3,3 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/mL, Genotropin® 5 mg/mL (*Fuhr 2010* [34] – badanie A)

Parametr	Omnitrope® 3,3 mg/mL (roztwór)	Omnitrope® 5 mg/mL (proszek)	Genotropin® 5 mg/mL (proszek)
Badanie A, N=35			
Średnia AUC_{last} (h µg/l), (SD)	542 (141)	559 (148)	588 (133)
Średnia AUC_{0-24} (h µg/l), (SD)	546 (140)	566 (147)	592 (131)
Średnia C_{max} (µg/l), (SD)	72 (28)	71 (24)	78 (27)
Mediana t_{max} (h) (zakres)	4,0 (2,0; 6,0)	4,0 (2,0; 8,0)	4,0 (2,0; 8,0)
Średnia $t_{1/2}$ (h), (SD)	2,8 (0,7)	3,2 (0,7)	2,6 (0,7)
Średnia V_d (l), (SD)	41 (23)	44 (19)	34 (18)
Średnia K_{el} (1/h), (SD)	0,26 (0,06)	0,23 (0,06)	0,29 (0,07)
Średnia CL/F (l/h), (SD)	9,9 (3,4)	9,5 (2,8)	8,9 (2,3)

AUC - Pole powierzchni pod krzywą (ang. *area under curve*), C_{max} - stężenie maksymalne, t_{max} - czas stężenia maksymalnego, V_d - objętość dystrybucji, K_{el} - stała szybkości eliminacji, $t_{1/2}$ - okres półtrwania leku, CL/F - klirens całkowity/biodostępność

Nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Tabela 9 Porównanie AUC_{last} (h µg/l) oraz C_{max} (h µg/l): Omnitrope® 3,3 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/mL, Genotropin® 5 mg/mL (*Fuhr 2010* [34] - badanie A)

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 (0,827; 0,971)
Omnitrope® 5 mg/mL vs Genotropin® 5 mg/mL	0,942 (0,899; 0,987)	0,916 (0,845; 0,992)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w badaniu *Fuhr 2010* [34] dla badania A potwierdzono biorównoważność wszystkich trzech ocenianych preparatów. Przedstawiony 90% przedział ufności dla analizowanych parametrów: AUC i C_{max} zawierał się w granicach założonego zakresu (0,80 – 1,25).

Tabela 10 Ocena statystyczna parametrów farmakokinetycznych po jednorazowym podaniu Omnitrope® 6,7 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/mL, Genotropin® 5 mg/mL (*Fuhr 2010* [34]– badanie B)

Parametr	Omnitrope® 6,7 mg/mL (roztwór)	Omnitrope® 5 mg/mL (proszek)	Genotropin® 5 mg/mL (proszek)
Badanie B, N=32			
Średnia AUC _{last} (h µg/l) (SD)	558 (115)	550 (96)	537 (110)
Średnia AUC _{0-∞} (h µg/l) (SD)	561 (114)	555 (96)	540 (110)
Średnia C _{max} (µg/l), (SD)	74 (22)	69 (16)	73 (20)
Mediana t _{max} (h) (zakres)	4,0 (2,0; 6,0)	4,0 (2,0; 6,0)	4,0 (2,0; 6,0)
Średnia t _{1/2} (h), (SD)	2,5 (0,7)	2,9 (0,5)	2,5 (0,7)
Średnia V _D (l), (SD)	35 (18)	39 (11)	36 (17)
Średnia K _{el} (1/h), (SD)	0,30 (0,07)	0,24 (0,05)	0,29 (0,06)
Średnia CL/F (l/h), (SD)	9,3 (2,1)	9,3 (1,8)	9,7 (2,3)

AUC - pole powierzchni pod krzywą (ang. area under curve), C_{max} - stężenie maksymalne, t_{max} - czas stężenia maksymalnego, V_d - objętość dystrybucji, K_{el} - stała szybkości eliminacji, t_{1/2} - okres półtrwania leku, CL/F - klirens całkowity/biodostępność

Nie stwierdzono różnic w ocenie parametrów farmakokinetycznych pomiędzy analizowanymi trzema interwencjami.

Tabela 11 Porównanie AUC_{last} (h µg/l) oraz C_{max} (h µg/l): Omnitrope® 6,7 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/mL, Genotropin® 5 mg/mL (*Fuhr 2010* [34] - Badanie B)

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® 6,7 mg/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 (0,997; 1,065)	0,968 (0,920; 1,019)

W badaniu B opisanym w publikacji *Fuhr 2010* [34] również wykazano biorównoważność wszystkich ocenianych preparatów tj. 90% przedział ufności dla ocenianych parametrów zawierał się w granicach założonego zakresu (0,80 – 1,25).

W tabeli poniżej przedstawiono parametry farmakokinetyczne opisane w badaniu *Stanhope 2010* [73].

Tabela 12 Ocena parametrów farmakokinetycznych: Omnitrope® 5 mg porównaniu do Genotropin® 5 mg (Stanhope 2010 [73])

Parametr	Omnitrope® 5 mg/mL	Genotropin® 5 mg/mL	Omnitrope® 3,3 mg/mL	Omnitrope® 5 mg/mL
	Badanie I		Badanie II	
Średnia AUC _{last} (h µg/l), (SD)	413 (111)	396 (106)	422 (45)	453 (43)
AUC _{0-∞} (h µg/l) Stosunek średnich LS (90% CI)	(100% -108%)		(96% - 103%)	
Średnia C _{max} (µg/l) (SD)	52 (21)	48 (20)	52 (10)	55 (13)
C _{max} (µg/l) Stosunek średnich LS (90% CI)	(98%; 117%)		(97%; 106%)	
Mediana t _{max} (h) (zakres)	4,1 (2,1; 8,1)	4,1 (2,0; 10,1)	3,5 (2,0; 8,0)	3,9 (2,0; 10,0)
Wartość statystyczna, p	t _{max} : 0,052		t _{max} : 0,566	
Średnia t _{1/2} (h) (SD)	2,7 (0,6)	2,9 (0,6)	2,4 (0,7)	2,4 (0,6)
Średnia MRT, (h)	7,0 (1,3)	7,0 (1,2)	bd	bd

bd - brak danych; MRT - średni czas pozostawania leku w ustroju, AUC - pole powierzchni pod krzywą (ang. area under curve), C_{max} - stężenie maksymalne, t_{max} - czas stężenia maksymalnego, t_{1/2} - okres półtrwania leku,

Powyższe wyniki z publikacji Stanhope 2010 [73] są porównywalne z wynikami uzyskanymi w opracowaniu Fuhr 2010 [34], gdzie dla parametru AUC i C_{max} wskazują na biorównoważność omawianych preparatów tj. 90% przedział ufności dla ocenianych parametrów zawierał się w granicach założonego zakresu (0,80 – 1,25).

Farmakodynamika

W badaniach Fuhr 2010 [34], Stanhope 2010 [73] poddano również ocenie parametry z zakresu farmakodynamiki. Profil farmakodynamiczny został oparty na parametrze IGF-1, który został uznany, jako preferowany marker do oceny aktywności somatotropiny. Szczegółowe dane zawarto w tabelach poniżej.

Tabela 13 Ocena parametrów farmakodynamicznych: Omnitrope® 3,3 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/ mL, Genotropin® 5 mg/mL (Fuhr 2010 [34] - badanie A)

Parametr	Omnitrope® 3,3 mg/mL	Omnitrope® 5 mg/mL	Genotropin® 5 mg/mL
	Badanie A, N=35		
IGF1 AUEC _{last} (h mg/l)	16 298 (3664)	16 745 (3795)	15 962 (3557)
IGF1 E _{max} (mg/l)	213 (49)	218 (55)	209 (49)
Mediana IGF1 t _{max,E} (h), [zakres]	24 (12-48)	24 (12-48)	24 (12-48)
IGFBP3 AUEC _{last} (h mg/l)	427 (56)	430 (61)	424 (57)
IGFBP3 E _{max} (mg/l)	4,9 (0,6)	4,9 (0,7)	4,9 (0,7)

Parametr	Omnitrope® 3,3 mg/mL	Omnitrope® 5 mg/mL	Genotropin® 5 mg/mL
	Badanie A, N=35		
Mediana IGFBP3 t_{max} , E (h); [zakres]	48 (12-96)	48 (24-96)	48 (16-72)
NEFA AUEC _{last} (h mmol/l)	14,8 (3,8)	15,2 (4,9)	16,2 (4,9)
NEFA E _{max} (mmol/l)	1,2 (0,3)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)
Mediana NEFA t_{max} , E (h); [zakres]	2 (1-24)	2 (0-16)	3 (1-16)

NEFA - niezestryfikowane kwasy tłuszczowe (ang. *non-esterified fatty acids*), IGF-1 - Insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor 1*), IGFBP3 - białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *Insulin-like growth factor-binding protein 3*)

Profil farmakodynamiczny w badaniu A był porównywalny pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Tabela 14 Porównanie parametrów farmakodynamicznych AUEC_{last} (h µg/l) oraz E_{max}: Omnitrope® 3,3 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/mL, Genotropin® 5 mg/mL (Fuhr 2010 [34] - badanie A)

Porównanie	AUEC _{last} (h µg/l), Stosunek średnich, LS (90% CI)	E _{max} , Stosunek średnich, LS (90% CI)
IGF-1		
Omnitrope® 3,3 mg/mL vs Omnitrope® 5 mg/mL	0,978 (0,942, 1,013)	0,982 (0,937, 1,029)
Omnitrope® 3,3 mg/mL vs Genotropin® 5 mg/mL	1,021 (0,985, 1,059)	1,022 (0,975, 1,071)
Omnitrope® 5 mg/mL vs Genotropin® 5 mg/mL	1,045 (1,008, 1,084)	1,041 (0,993, 1,090)
IGFBP3		
Omnitrope® 3,3 mg/mL vs Omnitrope® 5 mg/mL	0,995 (0,978, 1,013)	0,994 (0,968, 1,021)
Omnitrope® 3,3 mg/mL vs Genotropin® 5 mg/mL	1,007 (0,989, 1,025)	1,005 (0,979, 1,033)
Omnitrope® 5 mg/mL vs Genotropin® 5 mg/mL	1,012 (0,995, 1,030)	1,011 (0,984, 1,039)
NEFA		
Omnitrope® 3,3 mg/mL vs Omnitrope® 5 mg/mL	0,981 (0,888, 1,084)	0,975 (0,898, 1,057)
Omnitrope® 3,3 mg/mL vs Genotropin® 5 mg/mL	0,922 (0,835, 1,019)	0,928 (0,856, 1,007)
Omnitrope® 5 mg/mL vs Genotropin® 5 mg/mL	0,940 (0,851, 1,039)	0,953 (0,879, 1,033)

NEFA - Niezestryfikowane kwasy tłuszczowe (ang. *non-esterified fatty acids*), IGF-1 - Insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor 1*), IGFBP3 - białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *Insulin-like growth factor-binding protein 3*)

W oparciu o 90% CI przedział ufności profil farmakodynamiczny (parametry IGF1, IGFBP3 i NEFA) w badaniu A dla trzech preparatów rhGH okazał się również porównywalny.

Tabela 15 Ocena parametrów farmakodynamicznych: Omnitrope® 6,7 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/mL, Genotropin® 5 mg/mL (Fuhr 2010 [34] - badanie B)

Parametr	Omnitrope® 6,7 mg/mL	Omnitrope® 5 mg/mL	Genotropin® 5 mg/mL
	Badanie B, N=32		
IGF1 AUEC _{last} (h mg/l)	19 829 (5107)	20 355 (5067)	19 126 (5072)
IGF1 E _{max} (mg/l)	265 (68)	267 (64)	252 (67)
Mediana IGF1 t _{max, E} (h), [zakres]	24 (16-24)	24 (16-48)	24 (12-24)
IGFBP3 AUEC _{last} (h mg/l)	468 (67)	471 (70)	459 (66)
IGFBP3 E _{max} (mg/l)	5,4 (0,8)	5,4 (0,8)	5,3 (0,7)
Mediana IGFBP3 t _{max, E} (h); [zakres]	48 (0-72)	48 (16-96)	48 (24-72)
NEFA AUEC _{last} (h mmol/l)	12,8 (3,7)	13,1 (3,8)	12,0 (4,2)
NEFA E _{max} (mmol/l)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	1,0 (0,3)
Mediana NEFA t _{max, E} (h), [zakres]	3 (2-16)	3 (1-16)	3 (1-20)

NEFA - niezestryfikowane kwasy tłuszczowe (ang. *non-esterified fatty acids*), IGF-1- Insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor 1*), IGFBP3 - białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu

W badaniu B opisanym w opracowaniu Fuhr 2010 [34] również nie stwierdzono różnic w ocenie parametrów farmakodynamicznych pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Tabela 16 Porównanie parametrów farmakodynamicznych AUC_{last} (h µg/l) oraz E_{max}: Omnitrope® 6,7 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/mL, Genotropin® 5 mg/mL (Fuhr 2010 [34] - badanie B)

Porównanie	AUEC _{last} (h µg/l), Stosunek średnich, LS (90% CI)	E _{max} , Stosunek średnich, LS (90% CI)
IGF-1		
Omnitrope® 6,7 mg/mL vs Omnitrope® 5 mg/mL	0,974 (0,942, 1,008)	0,994 (0,953, 1,036)
Omnitrope® 6,7 mg/mL vs Genotropin® 5 mg/mL	1,042 (1,008, 1,077)	1,057 (1,014, 1,102)
Omnitrope® 5 mg/mL vs Genotropin® 5 mg/mL	1,069 (1,034, 1,105)	1,064 (1,020, 1,109)
IGFBP3		
Omnitrope® 6,7 mg/mL vs Omnitrope® 5 mg/mL	0,995 (0,974, 1,017)	0,999 (0,971, 1,029)
Omnitrope® 6,7 mg/mL vs Genotropin® 5 mg/mL	1,021 (0,999, 1,043)	1,024 (0,995, 1,055)
Omnitrope® 5 mg/mL vs Genotropin® 5 mg/mL	1,025 (1,003, 1,048)	1,025 (0,995, 1,055)
NEFA		

Porównanie	AUEC _{last} (h µg/l), Stosunek średnich, LS (90% CI)	E _{max} , Stosunek średnich, LS (90% CI)
Omnitrope® 6,7 mg/mL vs Omnitrope® 5 mg/mL	0,976 (0,894, 1,066)	1,018 (0,927, 1,118)
Omnitrope® 6,7 mg/mL vs Genotropin® 5 mg/mL	1,077 (0,986, 1,176)	1,120 (1,020, 1,231)
Omnitrope® 5 mg/mL vs Genotropin® 5 mg/mL	1,104 (1,011, 1,206)	1,100 (1,002, 1,209)

NEFA - niezestryfikowane kwasy tłuszczowe (ang. *non-esterified fatty acids*), IGF-1 - Insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor 1*), IGFBP3 - białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu

W badaniu B (Fuhr 2010 [34]) w oparciu o 90% CI przedział ufności profil farmakodynamiczny (parametry IGF1, IGFBP3 i NEFA) dla trzech preparatów rhGH okazał się również porównywalny.

Tabela 17 Ocena parametrów farmakodynamicznych: Omnitrope® 5 mg porównaniu do Genotropin® 5 mg (Stanhope 2010 [73])

Parametr	Omnitrope® 5 mg/mL	Genotropin® 5 mg/mL	Omnitrope® 3,3 mg/mL	Omnitrope® 5 mg/mL
	Badanie I		Badanie II	
IGF-1				
Średnia AUC (h µg/l), (SD)	31 974 (10 766)	29 893 (9569)	19 087 (4684)	18 806 (4381)
AUC _{0-∞} (h µg/l) Stosunek średnich LS (90% CI)	99%-114%		97%-106%	
Średnia C _{max} (µg/l) (SD)	458 (34)	428 (152)	264 (58)	260 (53)
C _{max} (µg/l) Stosunek średnich LS (90% CI)	95%-120%		97%-106%	
Mediana t _{max} (h) (zakres)	24 (0-97)	48 (0-97)	24 (12-24)	24 (12-48)
Wartość statystyczna p	t _{max} : 0,62		t _{max} : 0,38	
IGFBP-3				
Średnia AUC (h µg/l), (SD)	420 (124)	431 (148)	358 (69)	362 (71)
AUC _{0-∞} (h µg/l) Stosunek średnich LS (90% CI)	92%-106%		96%-102%	
Średnia C _{max} (µg/l) (SD)	5,6 (2,1)	5,3 (1,9)	4,3 (0,9)	4,4 (0,9)
C _{max} (µg/l) Stosunek średnich LS (90% CI)	97%-112%		92%-102%	
Mediana t _{max} (h) (zakres)	24 (0-97)	48 (0-97)	24 (12-24)	24 (12-48)
Wartość statystyczna p	0,32		0,49	
NEFA				
Średnia AUC (h µg/l), (SD)	13,6 (5,4)	14,0 (5,2)	10,7 (4)	10,8 (4)
AUC _{0-∞} (h µg/l) Stosunek średnich LS (90%CI)	86%-110%		88%-112%	
Średnia C _{max} (µg/l) (SD)	1,27 (0,28)	1,24 (0,35)	0,93 (0,3)	0,85 (0,3)

Parametr	Omnitrope® 5 mg/mL	Genotropin® 5 mg/mL	Omnitrope® 3,3 mg/mL	Omnitrope® 5 mg/mL
	Badanie I		Badanie II	
C_{max} (µg/l) Stosunek średnich LS (90% CI)	92%-114%		97%-122%	
Mediana t_{max} (h) (zakres)	4 (3-8)	4 (3-12)	3 (2-8)	3 (2-10)
Wartość statystyczna p	t_{max} : 0,10		t_{max} : 0,70	

NEFA - niezestryfikowane kwasy tłuszczowe (ang. *non-esterified fatty acids*), IGF-1 - Insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor 1*), IGFBP3 - białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu, AUC - pole powierzchni pod krzywą (ang. *area under curve*), C_{max} - stężenie maksymalne, t_{max} - czas stężenia maksymalnego

Na podstawie 90% CI przedziału ufności dla parametrów AUC i C_{max} nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w ocenie IGF-1, IGFBP-3 i NEFA pomiędzy analizowanymi preparatami. Górna i dolna granica 90% CI przedziału ufności dla wszystkich ocenianych porównań mieściła się w przedziale 80% do 125%.

10.2. Bezpieczeństwo

W obu badaniach Fuhr 2010 [34], Stanhope 2010 [73] przedstawili również wyniki dotyczące bezpieczeństwa podania rhGH. Szczegółowe dane zawarto tabelach poniżej.

Tabela 18 Profil bezpieczeństwa (Stanhope 2010 [73], Fuhr 2010 [34])

ID badania	Omówienie		
Stanhope 2010	Wszystkie odnotowane zdarzenia niepożądane zgłaszane podczas obu badań miały charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęściej po zastosowaniu preparatów rhGH zgłaszano ból głowy, który był związany z zastosowaniem rhGH. Ogólna ocena bezpieczeństwa nie wykazała żadnych istotnych zmian w parametrach laboratoryjnych, zmian w zapisie EKG lub w badaniu fizykalnym. W czasie trwania badania nie odnotowano przypadków ciężkich, miejscowych reakcji w miejscu iniekcji. Reakcje były przemijające o charakterze łagodnym, do których zaliczono zaczerwienienie, ból lub obrzęk.		
Fuhr 2010	95% z zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych została uznano, jako niezwiązana z podaniem rhGH, z czego 60% z nich mało nasilenie łagodne. Tylko 5% wszystkich odnotowanych AE miało charakter ciężki (ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból brzucha i infekcje dróg moczowych). Częstość, rodzaj oraz stopień nasilenia poszczególnych AE obserwowanych w badaniu Fuhr 2010 był zbliżony pomiędzy ocenianymi grupami. Ponadto, nie odnotowano przypadków niespodziewanych zdarzeń niepożądanych. Reakcje w miejscu iniekcji pojawiały się 30 minut po wstrzyknięciu preparatu i miały zazwyczaj nasilenie łagodne. Autorzy publikacji wskazali również, iż nie odnotowano istotnych różnic w ocenie reakcji pomiędzy analizowanymi grupami.		
	Zdarzenie niepożądane	Badanie A	Badanie B
	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%

ID badania	Omówienie		
	Wymioty, %	6,6%	13,9%
	Niedociśnienie, %	4,7%	0,0%
	Zawroty głowy, %	0,0%	19,4%
	Ból nadbrzusza, %	0,0%	8,3%
	Zmęczenie (astenia), %	0,0%	8,3%

Podsumowując, w obu analizowanych badaniach wykazano, iż porównywane produkty tj. Omnitrope® 5 mg/mL oraz Genotropin® 5 mg/mL są równoważne. Mając na uwadze powyższe, jak również zapisy ChPL [18] zasadnym jest włączenie badań dla preparatu Genotropin®, w przypadku braku badań wysokiej wiarygodności (RCT) dla preparatu Omnitrope®.

11. Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) rhGH w leczeniu pacjentów z GHD

11.1. Wynik wyszukiwania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne (*Bex 2002* [16], *Sneppen 2002* [70], *Sathivageeswaran 2007* [71]) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej niniejszego raportu.

Przedmiotem analizy powyższych badań stanowiła ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania hormonu wzrostu w postaci preparatu Genotropin® w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu.

W przypadku 2 z 3 badań (*Sneppen 2002*, *Sathivageeswaran 2007*) ciężki GHD (zmniejszone wydzielania GH tj. poniżej 3,0 ng/mL) zostało określone już na etapie kryteriów włączenia. Natomiast w przypadku badania *Bex 2002* kryteria włączenia były szersze (GH poniżej 5 ng/mL), jednak wyniki charakterystyki wyjściowej wskazują, że 94% pacjentów ma zmniejszone wydzielanie GH na poziomie poniżej 3 ng/mL. Mając powyższe na uwadze, populacja we włączonych badaniach jest zgodna z populacją wnioskowaną określoną zapisami projektu programu lekowego.

Wszystkie włączone badania są prospektywnymi badaniami z randomizacją typu *open-label* (*Bex 2002*) lub *double-blind* (*Sneppen 2002*, *Sathivageeswaran 2007*) przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Wyniki badań *Bex 2002*, *Sneppen 2002*, *Sathivageeswaran 2007* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje *Bex* oraz *Sneppen* z 2002 r. [16, 70] oraz *Sathivageeswaran* z 2007 r. [66]).

We włączonych badaniach porównywano bezpośrednio efektywność kliniczną somatropiny (rekombinowanego hormonu wzrostu w postaci preparatu Genotropin®) w postaci iniekcji podskórnych z placebo (*Sneppen 2002*, *Sathivageeswaran 2007*) lub brakiem leczenia (*Bex 2002*) w próbie dorosłych pacjentów z ciężkim GHD.

Celem wszystkich analizowanych badań była porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa rhGH vs placebo / brak leczenia w okresie leczenia wynoszącym 12 miesięcy (*Sathivageeswaran 2007*), 18 miesięcy (*Sneppen 2002*) oraz 2 lata (*Bex 2002*).

Zastosowany w badaniach schemat leczenia ocenianej interwencji jest zgodny z dawkowaniem zamieszczonym w ChPL leku Genotropin^{®3}. Leczenie rozpoczynano od małych dawek, a następnie stopniowo zwiększano w zależności od indywidualnych potrzeb ustalonych na podstawie oznaczenia stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) w surowicy.

Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyk włączonych badań zaprezentowano w załączniku 18.1.2.

11.2. Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie włączone badania (*Sneppen 2002*, *Sathiavageeswaran 2007*, *Bex 2002*) są prospektywnymi badaniami z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp IIA).

We włączonych do analizy badaniach pacjenci zostali poddani procesowi randomizacji i zakwalifikowani do grupy leczonej: rekombinowanym hormonem wzrostu (somatotropiną) w postaci preparatu Genotropin[®] lub do grupy otrzymującej placebo/brak leczenia.

We wszystkich włączonych badaniach zamieszczono opis zastosowanej metody randomizacji. W badaniu *Sathiavageeswaran 2007* procedurę randomizacji w zakresie analizowanego porównania (rhGH vs PL) przeprowadzono w stosunku 1:1 (randomizacja prosta). Natomiast w badaniu *Bex 2002* zastosowano randomizację komputerową za pomocą elektronicznie wygenerowanych list oraz zabezpieczonych kopert, w stosunku 2:1. Ponadto w badaniu *Sneppen 2002* i *Bex 2002* zastosowano stratyfikację ze względu na płeć.

Jedynie w badaniu *Bex 2002* nie zostały przedstawione informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*). Zdaniem autorów przeglądu utajnienie procesu randomizacji (*allocation concealment*) zostało zachowane w 2 pozostałych badaniach (*Sneppen 2002*, *Sathiavageeswaran 2007*). Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji, ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu.

Liczba ośrodków, w których przeprowadzono ww. badania wynosiła: 5 w przypadku badania *Bex 2002* (Belgia), 2 w przypadku badania *Sneppen 2002* (Kopenhaga i Aalborg) oraz 1 ośrodek w przypadku badania *Sathiavageeswaran 2007*.

Autorzy 2 włączonych do przeglądu badań (*Sneppen 2002*, *Bex 2002*) dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między

³ Omnitrope[®] jest produktem biopodobnym tzn. został uznany, jako produkt równoważny pod względem skuteczności i bezpieczeństwa z preparatem Genotropin[®]. [21]

analizowanymi grupami. Zakładana w badaniu *Bex 2002* wielkość próby została osiągnięta.

Należy zauważyć, że autorzy wszystkich badań w zakresie analizowanego porównania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. W ocenie analityków, badania zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości leczenia rhGH nad placebo lub brakiem leczenia (są to badania kontrolowane placebo/brak leczenia, w których standardowo stosowana jest hipoteza wyższości).

W 2 włączonych do analizy badaniach (*Sneppen 2002*, *Sathivageeswaran 2007*) zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*). Oznacza to utrzymanie rodzaju interwencji w tajemnicy zarówno przed pacjentem jak i badaczem, co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. Opis podwójnego maskowania przedstawiono jedynie w badaniu *Sathivageeswaran 2007*, gdzie zamieszczono informację, że placebo podawane było w taki sam sposób jak oceniana interwencja. Ponadto, celem zachowania maskowania ww. próby, zmiany dawek PL były dokonywane przez niezależnego lekarza przy użyciu losowego przypisania jednej z czterech dawek wg określonego harmonogramu miareczkowania. Podwójnego maskowania próby nie zastosowano natomiast w badaniu *Bex 2002*, gdzie autorzy wskazują, iż zastosowania maskowania w analizowanym 2-letnim okresie obserwacji byłoby podejściem nieetycznym.

Zdaniem autorów przeglądu w ocenie efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwa) porównywanych interwencji nie zastosowano reguły ITT (ang. *intention-to-treat*) w przypadku badania *Sneppen 2002* oraz badania *Sathivageeswaran 2007*. W przypadku badania *Bex 2002* analiza ITT nie została zachowana w ocenie skuteczności (2 pacjentów z grupy rhGH utracono z badania z powodu naruszenia protokołu). Z kolei wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa z badania *Bex 2002* zostały przedstawione na populację wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, czyli zgodnie z protokołem ITT. Takie podejście zostało przyjęte przez autorów niniejszego raportu (podejście konserwatywne) z uwagi na brak informacji pozwalających na ustalenie liczebności pacjentów w kontekście ocenianych punktów końcowych oraz mając na uwadze założenia autorów badania o zachowaniu analizy ITT. Należy w tym miejscu podkreślić, że według *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować, co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*) – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

We wszystkich trzech eksperymentach podano informacje na temat utraty pacjentów z badania. Odsetki wystąpienia rezygnacji w przypadku badań

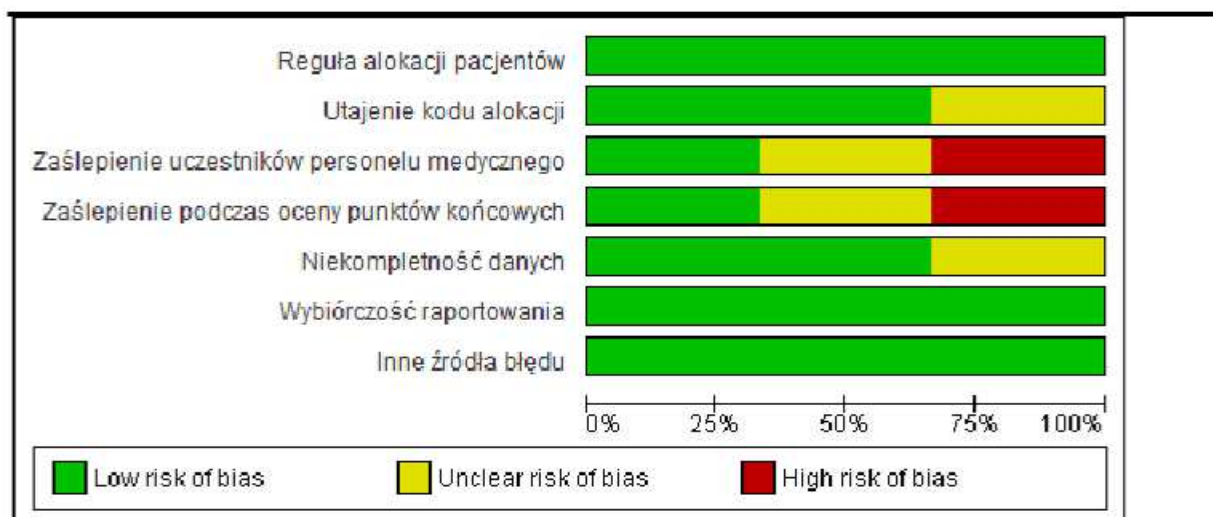
Bex 2002 oraz *Sathiavageeswaran 2007* były porównywalne w obu grupach, natomiast w próbie klinicznej *Sneppen 2002* podano łączną liczbę utraconych pacjentów (brak oddzielnych wyników dla analizowanych grup terapeutycznych).

Podsumowując, publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Badania: *Bex 2002* oraz *Sneppen 2002* otrzymały odpowiednio po 3 i 4 punkty na 5 możliwych, z powodu braku maskowania (*Bex 2002*) oraz braku opisu zastosowanej metody maskowania (*Sneppen 2002*). Jedynie badanie *Sathiavageeswaran 2007* otrzymało ocenę 5/5 w skali Jadad, wskazującą na wysoką wiarygodność wewnętrzną analizowanej próby klinicznej.

Przeprowadzona dodatkowa analiza wiarygodności włączonych badań została wykonana na podstawie kryteriów *Cochrane Handbook 2011*. W przypadku badania *Bex 2002* potencjalnym źródłem błędu jest brak zaślepienia oraz brak informacji dotyczącej utajnienia kodu alokacji. Natomiast za potencjalne źródło wypaczeń w badaniu *Sneppen 2002* uznano brak zaślepienia (uczestników personelu medycznego oraz podczas oceny punktów końcowych) oraz niekompletność danych (np. w zakresie oceny parametru BMD, BMC). W przypadku badania *Sathiavageeswaran 2007* nie zidentyfikowano źródeł błędów, wszystkie analizowane ryzyka zostały uznane za niskie.

	Reguła alokacji pacjentów	Utajnienie kodu alokacji	Zaślepienie uczestników personelu medycznego	Zaślepienie podczas oceny punktów końcowych	Niekompletność danych	Wybiórczość raportowania	Inne źródła błędów
Bex 2002	+	?	-	-	+	+	+
Sathiavageeswaran 2007	+	+	+	+	+	+	+
Sneppen 2002	+	+	?	?	?	+	+

Wykres 1 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (*Bex 2002*, *Sathiavageeswaran 2007*, *Sneppen 2002*)



Wykres 2 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Bex 2002, Sneppen 2002, Sathiavageeswaran 2007)

Podsumowując, zidentyfikowano niewielkie różnice w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym odnotowano nieznaczną heterogeniczność metodologiczną utrudniającą, (ale nie uniemożliwiającą) proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

11.3. Populacja

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań oraz ich charakterystyki wyjściowe zostały przedstawione w załączniku 18.1.2.

Na podstawie danych zamieszczonych we włączonych badaniach Bex 2002, Sneppen 2002, Sathiavageeswaran 2007 nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic charakterystyki klinicznej ani demograficznej pomiędzy porównywanymi grupami. Istotnym jest fakt, że populacja we włączonych badaniach obejmowała pacjentów z ciężkim GHD (zmniejszone wydzielania GH tj. poniżej 3,0 ng/mL) określonym w kryteriach włączenia (Sneppen 2002, Sathiavageeswaran 2007) lub w charakterystyce wyjściowej pacjentów (Bex 2002: 94% pacjentów ma zmniejszone wydzielanie GH na poziomie poniżej 3 ng/mL), wskazując na zgodność z populacją docelową, objętą niniejszym wnioskiem refundacyjnym.

Różnice/podobieństwa pomiędzy populacjami badań Bex 2002, Sneppen 2002, Sathiavageeswaran 2007 omówiono w rozdziale dotyczącym heterogeniczności klinicznej.

11.4. Heterogeniczność kliniczna

Kryteria włączenia do badań *Sneppen 2002*, *Sathiavageeswaran 2007* oraz *Bex 2002* były precyzyjnie określone. Z kolei kryteria wyłączenia zostały przedstawione jedynie w 2 z 3 włączonych badań (*Sathiavageeswaran 2007* oraz *Bex 2002*). Autorzy publikacji *Sneppen 2002* nie sprecyzowali kryteriów wyłączenia pacjentów z badania.

Kryteria włączenia w badaniu *Bex 2002* obejmowały chorych z niedoborem hormonu wzrostu nabytym w wieku dorosłym w wyniku niedoczynności przysadki. Niedobór hormonu wzrostu musiał występować, przynajmniej 1 rok przed włączeniem do badania. Żaden z pacjentów nie był wcześniej leczony rhGH. GHD zostało potwierdzone u pacjentów ze zmniejszonym wydzielaniem GH $<5 \mu\text{g/l}$ ($<5 \text{ ng/mL}$). Z badania *Bex 2002* wykluczano chorych z aktywną chorobą metaboliczną, która może mieć wpływ na metabolizm kości oraz pacjentów z akromegalią.

Do badania *Sneppen 2002* włączano pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu. GHD u pacjentów zostało potwierdzone na poziomie wydzielania GH $<3,0 \mu\text{g/l}$ ($<3 \text{ ng/mL}$). Większość pacjentów stanowiły osoby z niedoborem hormonu wzrostu zdiagnozowanym w wieku dorosłym (2 pac. z GHD zdiagnozowanym w dzieciństwie). Minimalny czas trwania choroby wynosił 2 lata.

Z kolei do badania *Sathiavageeswaran 2007* włączono pacjentów starszych, w wieku 60-80 lat, z GHD zdiagnozowanym w wieku dorosłym, potwierdzonym na poziomie wydzielania GH $<3,0 \mu\text{g/l}$ (przy teście tolerancji insuliny) lub GH $<6 \text{ mU/l}$ (przy użyciu testu argininy). Kryteria włączenia obejmowały pacjentów z postacią wielohormonalną GHD, trwającą przynajmniej od 2 lat. Kryteria wykluczenia z badania, obejmowały m.in. wcześniejszą terapię rhGH.

Podsumowując, do ww. badań włączano głównie pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu zdiagnozowanym (tj. mającym początek) w wieku dorosłym. Tylko u 2 dorosłych pacjentów z badania *Sneppen 2002* początek choroby wystąpił w dzieciństwie (ang. *adult onset growth hormone deficiency*, AO-GHD). Kryteria włączenia wszystkich badań obejmowały określenie poziomu zmniejszonego wydzielania GH, wynoszącego $<3 \text{ ng/mL}$ (*Sneppen 2002*, *Sathiavageeswaran 2007*) lub $<5 \text{ ng/mL}$ (*Bex 2002*). We wszystkich badaniach kryteria włączenia określały minimalny czas trwania GHD wynoszący 1 rok (*Bex 2002*) lub 2 lata (*Sneppen 2002*, *Sathiavageeswaran 2007*). Zarówno do badania *Bex 2002*, jak i *Sathiavageeswaran 2007* włączano pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniejszej terapii rhGH (tzw. *naïve patients*). Autorzy badań *Sathiavageeswaran 2007* oraz *Sneppen 2002* włączali pacjentów, którzy mieli ustabilizowane inne hormonalne terapie zastępcze (na co najmniej 3 lub 6 miesięcy przed włączeniem do badania). W badaniu

Sathiavageeswaran 2007 wskazano ponadto, że analizowana populacja pacjentów to osoby, u których występuje niedobór przynajmniej 1 hormonu przysadkowego niebędącego prolaktyną oraz zastosowano restrykcje w zakresie wieku pacjentów uczestniczących w badaniu (populacja osób starszych).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje można stwierdzić, iż populacja zawarta w analizowanych badaniach jest zgodna zarówno z populacją rejestracyjną wskazaną w ChPL, jak i populacją określoną w projekcie programu lekowego oraz wniosku refundacyjnego.

We wszystkich badaniach pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. Proces wyłączania pacjentów prób klinicznych *Sathiavageeswaran 2007* oraz *Bex 2002* przebiegał według zbliżonych kryteriów obejmujących np. ostre, ciężkie choroby występujące podczas ostatnich 3 (*Sathiavageeswaran 2007*) lub 6 miesięcy (*Bex 2002*), niewydolność nerek, niewydolność wątroby, niekontrolowane nadciśnienie, chorobę nowotworową, choroby układu sercowo-naczyniowego. Z badań wyłączano również pacjentów przyjmujących przewlekłe m.in. glikokortykosteroidy (tj. predyzolon),

Wyjściowe charakterystyki pacjentów w badaniu *Bex 2002* nie różniły się pomiędzy grupami terapeutycznymi. Aż 92 ze 100 pacjentów ukończyło badanie, 62 w grupie rhGH i 30 w grupie placebo. Do badania włączono 59 mężczyzn i 41 kobiet, średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł 49,7 lat (zakres 25-65 lat), średni czas trwania GHD 7,5 lat (zakres 1-36 lat). Większość pacjentów stanowili chorzy z wielohormonalną postacią GHD (84%). U większości pacjentów przyczynę GHD stanowił gruczolak przysadki.

Do badania *Sneppen 2002* włączono 40 pacjentów, w tym 10 mężczyzn ze średnią wieku 43 lata (zakres 23-57) oraz 22 kobiety ze średnią wieku 41 lat (21-60 lat). Większość pacjentów stanowili chorzy z wielohormonalną postacią GHD (80,6%). U większości pacjentów przyczynę GHD stanowił gruczolak przysadki. U 22 chorych z ośrodka z Kopenhagi na początku badania zebrano dane dotyczące profilu kostnego celem późniejszej oceny wskaźnika Z-score. Średni wiek tych chorych wynosił 41 lat, a średni wiek pacjenta w momencie rozpoznania niedoboru hormonu przysadki mózgowej wynosił 30 lat, średni czas trwania GHD wynosił 12 lat.

Do badania *Sathiavageeswaran 2007* włączono pacjentów starszych, średni wiek wynosił 66 lat (zakres: 60-77). Zdecydowaną większość stanowiły osoby z postacią wielohormonalną GHD. Aż 30 z 34 pacjentów ukończyło badanie.

Mając na uwadze powyższe dane można stwierdzić, że populacja we włączonych badaniach obejmowała głównie pacjentów z ciężkim

niedoborem GHD (zmniejszone wydzielania GH poniżej 3,0 ng/mL) określonym w kryteriach włączenia (Sneppen 2002, Sathivageeswaran 2007) lub w charakterystyce wyjściowej pacjentów (Bex 2002: 94% pacjentów ma zmniejszone wydzielanie GH na poziomie poniżej 3 ng/mL). Dodatkowo, ponad 80% pacjentów zgodnie z przedstawioną w badaniach charakterystyką wyjściową miało wielohormonalną postać GHD. U większości pacjentów przyczynę GHD stanowił gruczolak przysadki (Sneppen 2002, Bex 2002). We wszystkich badaniach stosunek płci przechylał się w stronę płci męskiej (~60% mężczyzn). U większości pacjentów wskaźnik BMI wskazywał na nadwagę lub otyłość.

Pomiędzy włączonymi badaniami zidentyfikowano nieznaczące heterogeniczności kliniczne np. w zakresie wieku włączonych pacjentów (~40 lat w badaniu Sneppen 2002; prawie 50 lat w badaniu Bex 2002 oraz 66 lat w badaniu Sathivageeswaran 2007), czy stosowania wcześniejszego leczenia substytucyjnego rhGH (Bex 2002, Sathivageeswaran 2007: pacjenci wcześniej nieleczeni rhGH).

Analizowane badania różniły się pod względem liczby włączonych pacjentów. Badania Sathivageeswaran 2007 (N=34 pacjentów) oraz Sneppen 2002 (N=36 pacjentów) charakteryzowały się małą liczebnością, nieprzekraczającą łącznie 50 osób w badaniu. Jedynie w przypadku badania Bex 2002 włączono większą liczbę chorych, wynoszącą 100. Należy zaznaczyć, że mała wielkość populacji pacjentów uczestniczących w badaniach, może mieć bezpośrednie przełożenie na uzyskanie różnic istotnych statystycznie w porównywanych grupach.

Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów wraz z kryteriami włączenia i wyłączenia z omawianych badań zamieszczono załączniku 18.1.2

Autorzy raportu zidentyfikowali heterogeniczności kliniczne pomiędzy porównywanymi badaniami, które mogą wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników oraz utrudnić proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Do statystycznej agregacji danych nie należy włączać danych z badania Sathivageeswaran 2007, ponieważ dotyczy jedynie populacji pacjentów starszych. Podjęto próbę przeprowadzenia statystycznej agregacji danych w przypadku 2 pozostałych badań, ale z uwagi na odmienną prezentację wyników (stratyfikacja ze względu na płeć lub jej brak, wyniki wyrażone w postaci średnich zmian lub średnich końcowych), brak zbieżnych okresów obserwacji, czy brak zbieżnych punktów końcowych wyniki zostały przedstawione odrębnie.

11.5. Interwencja

Opis ocenianej interwencji we włączonych badaniach (*Bex 2002*, *Sneppen 2002* [70], *Sathiavageeswaran 2007* [66]) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19 Charakterystyka interwencji (Bex 2002 [16], Sneppen 2002 [70], Sathiavageeswaran 2007 [66])

Badanie	Interwencja	Grupa kontrolna
Bex 2002	rhGH (Genotropin®) podawany w postaci iniekcji (podskórnie) przed snem: - przez pierwsze 4 tyg. w dawce 0,02 IU/kg/d ($\approx 6,7 \mu\text{g/kg}$), - następnie w dawce 0,03 IU/kg/d ($\approx 10 \mu\text{g/kg}$), - z maksymalną dawką 4 IU/d ($\approx 1,33 \text{ mg}$). W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych dawka była stopniowo zmniejszana o 0,5 IU/d ($\approx 0,17 \text{ mg}$). Okres leczenia (obserwacji): 24 miesiące (2 lata)	Brak leczenia
Sneppen 2002	rhGH (Genotropin®) podawany w postaci iniekcji za pomocą pena (podskórnie) przed snem: - przez pierwsze 4 tyg. w dawce 0,02 IU/kg/d, - następnie w dawce 0,03 IU/kg/d. Okres leczenia (obserwacji): 18 miesięcy	Placebo
Sathiavageeswaran 2007	rhGH (Genotropin®) podawany: - początkowo od dawki 0,1 mg/d, - a następnie w dawce 0,1 mg/d co 4 tygodnie.* Średnia dawka rhGH: 0,16 (SD: 0,08), [0,10–0,30 mg/d]. Okres leczenia (obserwacji): 52 tygodnie (12 miesięcy, 1 rok).	Placebo

*Decyzja o zwiększeniu dawki rhGH/PL była zależna od poziomu IGF-1 oraz braku występowania zdarzeń niepożądanych. Docelowy poziom IGF-1 był w zakresie +1 i +2 SDS od normalnej średniej. W przypadku, gdy, poziom IGF-1, był w zakresie +2 SDS lub więcej od średniej zmniejszano dawkę rhGH.

W próbie Bex 2002 [16] zmniejszenie dawki w stosunku do planowanej w badaniu (tj. 0,21 IU/kg/tydz. ($\approx 10 \mu\text{g/kg}$)) było konieczne u ponad połowy pacjentów. Maksymalna średnia dawka rhGH wynosiła $0,19 \pm 0,03$ IU/kg/tydz. ($\approx 9 \pm 1,4 \mu\text{g/kg/d}$) w 3. miesiącu u kobiet i $0,19 \pm 0,04$ IU/kg/tydz. ($\approx 9 \pm 1,8 \mu\text{g/kg/d}$) i w 6. msc u mężczyzn. Następnie, w 2. roku leczenia, średnia dawka rhGH wynosiła $0,17 \pm 0,05$ IU/kg/tydz. ($\approx 8,1 \pm 2,4 \mu\text{g/kg/d}$) u kobiet i $0,18 \pm 0,05$ IU/kg/tydz. ($\approx 8,5 \pm 2,4 \mu\text{g/kg/d}$) u mężczyzn, co odpowiada dziennej dawce $2 \pm 0,6$ IU ($\approx 0,67 \pm 0,2 \text{ mg}$) u obu płci.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Omnitrope® u pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, który wystąpił w wieku dorosłym, leczenie rhGH należy rozpocząć od małej dawki 0,15 - 0,3 mg na dobę. U pacjentów, którzy kontynuują terapię hormonem wzrostu po niedoborze hormonu wzrostu, który wystąpił w dzieciństwie, zalecana dawka w celu ponownego rozpoczęcia leczenia to 0,2 - 0,5 mg na dobę.

Ponadto, u pacjentów w wieku powyżej 60 lat (dotyczy badania Sathiavageeswaran 2007) zgodnie z zapisami w ChPL leczenie należy rozpocząć dawką 0,1 - 0,2 mg na dobę i powoli zwiększać ją zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjenta. Dawka podtrzymująca u tych pacjentów bardzo rzadko przekracza 0,5 mg na dobę.

Na podstawie powyższych danych wynika, że zastosowana w badaniach dawka rhGH miała charakter zindywidualizowany oraz mieściła się w zakresie dawek

zalecanych w ChPL. Dawkę stopniowo zwiększano lub zmniejszano zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjenta ustalonymi na podstawie stężenia IGF-1.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje można stwierdzić, iż dawkowanie rhGH jest zgodne z ChPL, a przedstawiony okres obserwacji w badaniach należy uznać za odpowiedni do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

11.6. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które zostaną przedstawione w ocenie efektywności klinicznej dla somatotropiny (tj. rhGH preparatu Genotropin®).

Tabela 20 Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w skuteczności klinicznej (Bex 2002 [16], Sneppen 2002 [70], Sathiyaveeswaran 2007 [66])

Punkty końcowe	Bex 2002	Sneppen 2002	Sathiyaveeswaran 2007
Stężenie IGF-1 w surowicy			
Omówienie	Ocena stężenia IGF-1 w surowicy wyrażono, jako wartość SD (IGF-1 SDS) w 6, 12, 18 i 24 msc.	Ocena stężenia IGF-1 w surowicy w 6, 12, 18 msc. Wartość wyrażona w µg/l	Ocena stężenia IGF-1 w surowicy w 3, 6, 12 msc. Wartość wyrażona w µg/l.
Sposób przedstawienia wyników	Różnica średnich końcowych (95% CI)	Różnica średnich końcowych (95% CI)	Różnica średnich zmian (95% CI)
Parametr dotyczący kości: gęstość mineralna kości (BMD)			
Omówienie	Średnia względna zmiana BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2 - L4), lewego biodra, niedominującej przedramienia mierzona za pomocą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego po 6, 12, 18, 24 msc leczenia. Wartości BMD została wyrażona w g/cm ² .	Średnia zmiana BMD całego kośćca, na odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2-L4), lewej szyjce kości udowej, krętarzu kości udowej oraz dystalnym i proksymalnym niedominującym przedramieniu po 6, 12, 18 msc badania.	-
Sposób przedstawienia wyników	Różnica średnich procentowych zmian (95% CI)	Różnica średnich zmian (95% CI)	-
Parametr dotyczący kości: zawartość mineralna kości (BMC)			
Omówienie	Średnia względna zmiana BMC w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2-L4) i całego kośćca po 6, 12, 18 i 24 msc leczenia. Wartości BMC wyrażono w gramach.	-	-
Sposób przedstawienia wyników	Różnica średnich procentowych zmian (95% CI)	-	-
Skład ciała			
Omówienie	Pomiar beztłuszczowej masy ciała (LBM) i procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (BF) został przeprowadzony z wykorzystaniem absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (Dual energy X-ray Absorptiometry DXA). Wartość BF, LBM wyrażone w kg.	Pomiar całkowitej masy tkanki tłuszczowej (BF) i całkowitej masy mięśniowej ciała (ang. lean body mass; LBM) w 6, 12 i 18 msc badania.	Różnica średnich zmian (95% CI)
Sposób przedstawienia wyników	Różnica średnich zmian (95% CI)	Różnica średnich zmian (95% CI)	

Punkty końcowe	Bex 2002	Sneppen 2002	Sathiyageeswaran 2007
Siła mięśni			
Omówienie	Siłę mięśni oceniano, mierząc siłę uchwytu dominującej ręki za pomocą dynamometru Jamar, jako średnią z trzech prób.	-	-
Sposób przedstawienia wyników	Opisowy	-	-
Jakość życia oraz ocena funkcji poznawczych			
Omówienie	Ocenę jakości życia przeprowadzono kwestionariuszem dla dorosłych - Ocena Jakości Życia u Dorosłych Pacjentów z GHD (ang. <i>Quality of Life Assessment of GHD in Adults; QoL-AGHDA</i>). Kwestionariusz dostarcza informacji na temat kwestii fizycznych, emocjonalnych i społecznych, istotnych dla pacjentów z GHD. Składa się z 25 pytań „tak” / „nie”. Łączny wynik jest podsumowaniem liczby odpowiedzi „tak”, wysoki wynik oznacza niską jakość życia. Wartości wyjściowe (średni wynik z 2 kwestionariuszy, pobranych w 4-tyg. przedziale czasowym) uzyskano przed poinformowaniem pacjentów o przypisanym leczeniu.	Ocena funkcji poznawczych (8 aspektów) na podstawie Systemu Oceny Stanu Neurobehavioralnego (ang. <i>Neurobehavioral Examination System; NES-2</i>). Nastój oceniano za pomocą stanu pacjenta (napiecie, depresja, złość, zmęczenie, zmieszanie.) Interpretacja wyników została zamieszczona w rozdziale skuteczność kliniczna.	-
Sposób przedstawienia wyników	Opisowy	Różnica średnich końcowych (95% CI)	-
Gospodarka węglowodanowa			
Omówienie	-	-	Ocena poziomu glukozy na czczo insuliny, oraz HbA1c w 12, 24 i 52 tygodniu badania.
Sposób przedstawienia wyników	-	-	Opisowo

^a Pacjentów uznawano za osteopenicznych, gdy wynik T (ang. T score) wynosił od <1 do <2,5, natomiast za osteoporotycznych uznawano, gdy wynik T wynosił 2,5, zgodnie z kryteriami zdefiniowanymi przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Wartości referencyjne dla T score dostarczone przez każdego producenta (Hologic, Inc. (n=73) i GE Lunar Radiation, Inc. (n=26)) zostały wykorzystane do obliczenia wartości T (ang. T score), która wyraża poszczególne wartości BMD, jako wynik SD w odniesieniu do normalnych średnich wartości BMD w populacji osób młodych i zdrowych, tej samej płci.

Tabela 21 Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w bezpieczeństwie (Bex 2002 [16], Sneppen 2002 [70], Sathivageeswaran 2007 [66])

Punkty końcowe	Bex 2002	Sneppen 202	Sathivageeswaran 2007
Utrata pacjentów z badania			
Omówienie	Częstość występowania utraty pacjentów z badania w ciągu 24 msc.	Częstość występowania utraty pacjentów z badania ciągu 18 msc.	Częstość występowania utraty pacjentów z badania ciągu 12 msc.
Sposób przedstawienia wyników	RR (95% CI)	Opisowo	RR (95% CI)
Zdarzenia niepożądane			
Omówienie	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ciągu 24 msc.	-	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 msc.
Sposób przedstawienia wyników	OR (95% CI)	-	Opisowo
Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. <i>compliance</i>)			
Omówienie	<i>Non-compliance</i> określono, jako brak $\geq 15\%$ wstrzyknięć (1/tydz.).	-	-
Sposób przedstawienia wyników	Liczba i odsetek pacjentów	-	-
Zgony			
Omówienie	-	-	Częstość wystąpienia zgonu w ciągu 12 msc.
Sposób przedstawienia wyników	-	-	RR (95% CI)

Zgodnie z ChPL dla ocenianej interwencji celem leczenia terapii zastępczej rhGH jest osiągnięcie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) w zakresie 2 SDS od średniej skorygowanej względem wieku.

Ponadto, hormon wzrostu w istotny sposób wpływa na budowę, proporcje i skład tkanek organizmu. U osób dorosłych wykazujących niedobór tego hormonu zwraca się uwagę przede wszystkim na zwiększoną masę tkanki tłuszczowej (ang. *body fat*, BF) oraz zmniejszenie tzw. beztłuszczowej masy ciała (ang. *lean body mass*, LBM). Zmiany w składzie ciała mogą prowadzić do obniżenia wydolności wysiłkowej, pogorszenia samopoczucia, jak również są istotnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia (zaburzenia gospodarki lipidowej, węglowodanowej). U osób z GHD obserwuje się wyraźne zmniejszenie zdolności do wykonywania wysiłku fizycznego, zmniejszenie maksymalnego poboru tlenu przez mięśnie szkieletowe jak również współistniejące upośledzenie czynności układu krążenia. Pacjenci z GHD mają obniżone poczucie dobrostanu psychofizycznego. Często obserwuje się u nich zaburzenia emocjonalne prowadzące do znacznej izolacji społecznej, skłonność do depresji, zmniejszenie zainteresowań, niski poziom samooceny. Częściej w tej grupie chorych odnotowuje się zaburzenia psychotyczne.

Kolejnym objawem niedoboru hormonu wzrostu jest także obniżenie gęstości mineralnej kości. [50, 58]

Mając na uwadze powyższe kwestie, w ocenie skuteczności klinicznej analizowano takie punkty końcowe jak: ocena jakości życia (QoL-AGHDA), w tym funkcji poznawczych, wskaźniki gospodarki węglowodanowej, stężenie IGF-1, badanie składu ciała oraz parametry kostne (BMC, BMD).

Wskazane powyżej parametry, pozwolą na ocenę terapii zastępczej rhGH u pacjentów dorosłych GHD poprzez ocenę poprawy struktury ciała, zachowania masy kostnej, normalizacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, utrzymania prawidłowego stanu IGF-1 oraz optymalnego poziomu funkcjonowania fizycznego i psychologicznego.

Wybór punktów końcowych został zweryfikowany z opiniami ekspertów klinicznych, których zdaniem do oceny efektów leczniczych należy wykorzystać – ocenę jakości życia (QoL-AGHDA), wskaźniki gospodarki lipidowej i węglowodanowej, stężenie IGF-1, badania składu ciała i badania densytometryczne. [59, 51]

Prawie wszystkie punkty końcowe wskazane przez ekspertów analizowano we włączonych badaniach. Nie analizowano jedynie parametrów lipidowych.

Eksperci medyczni wskazują, że minimalny okres obserwacji, po którym należy dokonać oceny efektywności klinicznej terapii zastępczej rhGH to 12 miesięcy. Zgodnie z opinią zespołu ekspertów klinicznych oraz w oparciu o założenia projektu Programu Lekowego w analizie efektywności klinicznej przedstawiono wyniki po 12 msc leczenia oraz w najdłuższym okresie obserwacji. Autorzy raportu nie przedstawiali zatem wyników raportowanych po krótszym, na przykład 6-miesięcznym okresie obserwacji.

Ocena punktów końcowych z zakresu efektywności klinicznej została przeprowadzona po zastosowanym okresie leczenia wynoszącym: 12 (Bex 2002 [16], Sneppen 2002 [70], Sathivageeswaran 2007 [66]), 18 (Sneppen 2002 [70]) i 24 miesiące (Bex 2002 [16]).

Analiza bezpieczeństwa w oparciu o włączone badania (Bex 2002 [16], Sneppen 2002 [70], Sathivageeswaran 2007 [66]) zawiera ocenę takich punktów końcowych jak: utrata pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane i zgony.

11.7. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie następujących punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach (Bex 2002 [16], Sneppen 2002 [70] oraz Sathivageeswaran 2007 [66]):

- ☐ Stężenie IGF-1 w surowicy: Bex 2002 [16], Sathivageeswaran 2007 [66]), Sneppen 2002 [70];
- ☐ Jakość życia w skali QoL-AGHDA: Bex 2002 [16];
- ☐ Ocena funkcji poznawczych i nastroju pacjentów na podstawie Systemu Oceny Stanu Neurobehawioralnego (ang. *Neurobehavioral Examination System*; NES-2): Sathivageeswaran 2007 [66];
- ☐ Skład ciała: procentowa zawartość tkanki tłuszczowej (ang. *body fat*, BF) oraz pomiar beztłuszczowej masy ciała (ang. *lean body mass*, LBM): Bex 2002 [16], Sneppen 2002 [70];
- ☐ Siła mięśni na podstawie siły uchwytu dominującej ręki: Bex 2002 [16];
- ☐ Gospodarka węglowodanowa: ocena poziomu glukozy, insuliny oraz stężenia hemoglobiny glikowanej HbA1c: Sathivageeswaran 2007 [66];
- ☐ Parametry dotyczące kości: gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*, BMD) oraz zawartość mineralna kości (ang. *bone mineral content*, BMC): Bex 2002 [16], Sneppen 2002 [70];
- ☐ Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*): Bex 2002 [16].

Szczegółowy opis ww. parametrów przedstawiono w rozdz. 11.6.

W ocenie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji nie zastosowano reguły ITT (ang. *intention-to-treat*) w przypadku wszystkich włączonych badań tj. Sneppen 2002 [70] oraz Sathivageeswaran 2007 [66]. Należy w tym miejscu podkreślić, że według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować, co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*) – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

11.7.1. Stężenie IGF-1 w surowicy

Ocena punktu końcowego została przeprowadzona we wszystkich włączonych do analizy badaniach (Bex 2002 [16], Sneppen 2002 [70], Sathivageeswaran 2007 [66]).

Z uwagi na odmienną prezentację wyników (stratyfikacja ze względu na płeć lub jej brak, wyniki wyrażone w postaci średnich zmian lub średnich końcowych), nie została przeprowadzona statystyczna agregacja danych (metaanaliza). Wyniki z poszczególnych badań zostały przedstawione odrębnie.

W badaniu Bex 2002 [16] oceniano poziom stężenie IGF-1 SDS w surowicy w 12., i 24. miesiącu leczenia w grupie leczonej rhGH (Genotropin®) oraz w grupie kontrolnej nieprzyjmującej leczenia. Prezentowane dane zostały odczytane z wykresu za pomocą programu *GetData Graph Digitizer*.

Szczegółowe dane dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22 Wyniki skuteczności klinicznej: średnie stężenie IGF-1 SDS w surowicy (rhGH vs brak leczenia) (Bex 2002 [16])

Płeć M/K	Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)^	Różnica średnich końcowych (95% CI)**	GRADE
Średnie stężenie IGF-1 SDS w surowicy w 12 msc badania						
M	rhGH	40	-0,4 (1,6)	3,07 (1,80)	4,45 (3,54; 5,36)	Niska ¹
	Brak leczenia	19	-1,4 (1,9)	-1,38 (1,59)		
K	rhGH	28	-2,8 (2,7)	1,46 (2,05)	4,60 (3,0; 6,20)	
	Brak leczenia	13	-3,2 (2,7)	-3,14 (2,60)		
Średnie stężenie IGF-1 SDS w surowicy w 24 msc badania						
M	rhGH	40	-0,4 (1,6)	2,94 (1,88)	4,51 (3,45; 5,57)	Niska ¹
	Brak leczenia	19	-2,8 (2,7)	-1,57 (1,96)		
K	rhGH	28	-1,4 (1,9)	1,33 (2,06)	4,03 (2,18; 5,88)	
	Brak leczenia	13	-3,2 (2,7)	-2,70 (3,10)		

^Dane odczytane z wykresu przy użyciu programu GetData Graph Digitizer, wartość SD obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹Dane odczytane z wykresu, niezachowana analiza ITT; M-mężczyźni, K-kobiety, **obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu Bex 2002 [16] nie wystąpiły statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi w analizowanych wartościach wyjściowych IGF-1 oraz IGF-1 SDS. Wystąpiły natomiast znamienne różnice pomiędzy populacją wyjściową kobiet i mężczyzn w średniej wartości IGF-1 ($p < 0,0001$), oraz IGF-1 SDS ($p < 0,0001$), wskazując na ciężki niedobór hormonu wzrostu w populacji mężczyzn (IGF-1 wartość SD < -2).

Obliczona różnica średnich końcowych średniego stężenia IGF-1 SDS w surowicy w 12. i 24. msc badania wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść rhGH zarówno w populacji kobiet jak i mężczyzn.

Średnie zmiany stężenia IGF-1 uzyskane po 12. i 24. msc w populacji mężczyzn znajdują się w zakresie 2 SDS od średniej skorygowanej względem wieku, wskazując na osiągnięcie celu leczenia.

Ponadto w badaniu Bex 2002 [16] zamieszczono informację, że w każdym z analizowanych punktów czasowych (6, 12, 18, 24 msc) nastąpił istotny statystycznie wzrost stężenia IGF-1 wśród pacjentów przyjmujących rhGH w porównaniu do wartości wyjściowych. Wyniki porównujące rhGH vs brak leczenia w ww. punktach czasowych, także były istotne statystycznie na korzyść rhGH ($p < 0,01$).

W badaniu nie przedstawiono wyników dla parametru IGF-1, pozwalających na przeprowadzenie analizy statystycznej. Zamieszczono jedynie informację, że odsetek pacjentów, u których stężenie IGF-1 osiągnęło poziom SD $> +2$ w 24. msc badania, a u których wartości wyjściowe IGF-1 były niskie (SD < -2) lub prawidłowe (SD ± 2) przed rozpoczęciem leczenia, był równy odpowiednio 21% i 50% u kobiet i 40% oraz 83% u mężczyzn.

W badaniu *Sneppen 2002* [70] oceniano poziom stężenie IGF-1 w surowicy w 12., i 18. miesiącu leczenia w grupie leczonej rhGH (Genotropin®) oraz w grupie placebo.

Szczegółowe dane dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23 Wyniki skuteczności klinicznej: średnie stężenie IGF-1 w surowicy (rhGH vs PL) (*Sneppen 2002* [70])

Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Różnica średnich końcowych (95% CI)**	GRADE
Średnie stężenie IGF-1 (µg/l) w surowicy w 12 msc badania					
rhGH	17	63,2 (41,8)	193,6 (106,2)	115,4 (61,61; 169,19)	Wysoka
Placebo	19	73,6 (37,6)	78,2 (41,3)		
Średnie stężenie IGF-1 (µg/l) w surowicy w 18 msc badania					
rhGH	17	63,2 (41,8)	168,6 (96,7)	92,3 (43,18; 141,42)	Wysoka
Placebo	19	73,6 (37,6)	76,3 (38,5)		

**obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Sneppen 2002* [70] nie wystąpiły różnice istotne statystycznie w wyjściowych wartościach IGF-1 (µg/l) pomiędzy porównywanymi grupami. Po zastosowanym leczeniu (zarówno w 12., jak i 18. msc) nastąpił istotny statystycznie wzrost stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 ($p < 0,001$).

Obliczona różnica średnich końcowych w obu analizowanych punktach czasowych (12 i 18 msc) osiągnęła istotność statystyczną na korzyść rhGH vs PL, potwierdzając korzystny wpływ terapii rhGH na wzrost stężenia IGF-1 (µg/l).

W badaniu *Sathiavageswaran 2007* [66] oceniano zmianę stężenia IGF-1 (µg/l) w surowicy w 12. miesiącu leczenia w grupie leczonej rhGH (Genotropin®) oraz w grupie placebo. Szczegółowe dane dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24 Wyniki skuteczności klinicznej: średnie stężenie IGF-1 w surowicy (rhGH vs PL) (*Sathiavageswaran 2007* [66])

Interwencja	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)**	GRADE
Średnie stężenie IGF-1 (µg/l) w surowicy w 12 msc badania					
rhGH	16	135 ^{^^} (59)	88 (72)*	119 (77,57; 160,43)	Średnia ¹
Placebo	18	bd	-31 (47)		

*Wynik istotny statystycznie względem wartości wyjściowej ($p < 0,001$) ¹ Analiza ITT niezachowana, **obliczono na podstawie dostępnych danych; ^^wyrażone w ng/ml

W badaniu *Sathiavageswaran 2007* [66] wyjściowy poziom IGF-1 był niższy w populacji kobiet, niż w populacji mężczyzn, odpowiednio 116 ± 79 vs 182 ± 82 µg/litr ($p = 0,03$). Na końcu badania poziom IGF-1 istotnie wzrósł w przypadku obu płci, zarówno mężczyzn jak i kobiet i wynosił odpowiednio 185 ± 108 vs 229 ± 56 µg/litr ($p = 0,50$). Po terapii rhGH nastąpił znaczący wzrost stężenia IGF-1 w surowicy (z $135 (\pm 59)$ ng/ml do $213 (\pm 77)$ ng/ml).

Obliczona różnica średnich zmian dla średniego stężenia IGF-1 po 12. msc leczenia osiągnęła istotność statystyczną na korzyść rhGH. W grupie placebo nastąpił spadek średniego stężenia IGF-1. Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność terapii rhGH w populacji osób starszych (średni wiek pacjentów włączonych do badania 66 lat (60-77)), mierzoną z wykorzystaniem stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1.

11.7.2. Jakość życia

Autorzy badania Bex 2002 [16] przedstawili wyniki dotyczące oceny jakości życia na podstawie skali QoL-AGHDA (ang. *Quality of Life Assessment of GHD in Adults*). Kwestionariusz oceny stanu zdrowia QoL-AGHDA jest wartościową metodą oceny jakości życia u pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu. Wysoki wskaźnik QoL-AGHDA oznacza niską jakość życia.

Tabela 25 Wyjściowe wartości wskaźnika jakości życia chorych z GHD; rhGH vs brak leczenia (Bex 2002 [16])

Parametr	Mężczyźni		Kobiety	
	rhGH	Brak leczenia	rhGH	Brak leczenia
Liczba pacjentów, N	40	19	28	13
QoL-AGHDA, średnia	7,6	8,2	12,9	12,0

W publikacji wskazuje się, że w okresie wyjściowym, populacja kobiet wykazywała wyższy poziom zaburzeń psychicznych w porównaniu z populacją mężczyzn: 12,7 ($\pm 1,0$) vs 7,8 ($\pm 0,7$), $p < 0,05$. Skalkulowana średnia ważona liczebnością populacji wartość AGHDA z badania Bex 2002 [16] wynosi 9,77.

Po zastosowanej 2-letniej terapii zastępczej rhGH uzyskano porównywalną poprawę jakości życia wg skali AGHDA, zarówno w populacji kobiet, jak i mężczyzn. W grupie ocenianej interwencji odnotowano spadek liczby punktów wynoszący odpowiednio: 3,5 pkt. ($\pm 0,8$) po 18. msc oraz 4,5 pkt. ($\pm 0,8$) po 24 msc w porównaniu do braku zmiany ww. parametru w grupie kontrolnej. Pomiedzy porównywanymi grupami (rhGH vs brak leczenia) w ocenie jakości życia wg AGHDA uzyskano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,001$).

11.7.3. Ocena funkcji poznawczych i nastroju pacjentów – NES-2

Ocena funkcji poznawczych i nastroju pacjentów na podstawie Systemu Oceny Stanu Neurobehawioralnego (ang. *Neurobehavioral Examination System*; NES-2) została przedstawiona w badaniu Sathivageeswaran 2007 [66].

Szczegółowe dane dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 26 Wyniki skuteczności klinicznej: ocena funkcji poznawczych i nastroju pacjentów (rhGH vs PL) (Sathivageeswaran 2007 [66])

Punkt końcowy	Ocena wyniku	Inter.	N	Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	Różnica średnich końcowych (95% CI)**	GRADE
Ocena funkcji poznawczych po 12 msc terapii							
Test uczenia się	Wysoki wynik=więcej błędów	rhGH	16	5,19 (4,81)	3,18 (4,33)	-1,02 (-4,37; 2,33)	Średnia ¹
		Placebo	18	5,29 (5,07)	4,20 (5,61)		
Test pamięci krótkotrwałej (do przodu)	Niski wynik=pogorszenie pamięci	rhGH	16	6,40 (1,64)	6,36 (1,43)	0,29 (-0,81; 1,39)	Średnia ¹
		Placebo	18	6,06 (1,73)	6,07 (1,83)		
Test pamięci krótkotrwałej (wsteczny)	Niski wynik=pogorszenie pamięci	rhGH	16	4,80 (2,04)	4,55 (1,75)	0,35 (-0,85; 1,55)	Średnia ¹
		Placebo	18	4,61 (1,88)	4,20 (1,82)		
Test uczenia się poprzez skojarzenie (uczenie się)	Niski wynik=pogorszenie zdolności uczenia się	rhGH	16	12,13 (6,19)	16,27 (5,08)	2,60 (-1,45; 6,65)	Średnia ¹
		Placebo	18	11,56 (6,08)	13,67 (6,91)		
Test uczenia się poprzez skojarzenia (pamięć)	Niski wynik=pogorszenie pamięci	rhGH	16	4,31 (2,12)	5,09 (1,81)	0,29 (-1,15; 1,73)	Średnia ¹
		Placebo	18	4,61 (2,20)	4,80 (2,46)		
Test ciągłej wydajności	Wysoki wynik=większy procent błędów	rhGH	16	5,73 (6,50)	11,06 (9,14)	-1,02 (-7,96; 5,92)	Średnia ¹
		Placebo	18	5,28 (6,08)	12,08 (11,48)		
Test symboli (niepoprawność)	Wysoki wynik=więcej błędów	rhGH	16	2,88 (3,42)	1,73 (1,68)	-0,14 (-1,53; 1,25)	Średnia ¹
		Placebo	18	3,22 (3,69)	1,87 (2,42)		
Test symboli (opóźnienie odpowiedzi)	Wysoki wynik=spowolniona reakcja	rhGH	16	170,14 (64,36)	161,17 (66,05)	25,66 (-9,95; 61,27)	Średnia ¹
		Placebo	18	144,67 (34,04)	135,51 (32,14)		
Test pamięci wzorów	Niski wynik=pogorszenie pamięci	rhGH	16	19,25 (2,59)	19,00 (3,69)	0,67 (-2,55; 3,89)	Średnia ¹
		Placebo	18	19,72 (2,80)	18,33 (5,78)		
Test kolorów słów	Niski wynik=więcej nieprawidłowych odpowiedzi	rhGH	16	42,17 (5,44)	42,56 (4,67)	1,79 (-1,89; 5,47)	Średnia ¹
		Placebo	18	42,53 (3,54)	40,77 (6,25)		
Ocena nastroju pacjentów po 12 msc terapii							
Napięcie	Niski wynik=większe napięcie	rhGH	16	8,13 (2,0)	10,09 (2,55)	0,16 (-1,96; 2,28)	Średnia ¹
		Placebo	18	10,44 (4,13)	9,93 (3,71)		
Depresja	Niski wynik=większa depresja	rhGH	16	7,25 (1,95)	8,36 (2,50)	-0,37 (-2,64; 1,90)	Średnia ¹
		Placebo	18	8,61 (4,05)	8,73 (4,13)		
Gniew	Niski wynik=większy gniew	rhGH	16	6,25 (1,29)	7,91 (2,91)	0,31 (-1,58; 2,20)	Średnia ¹
		Placebo	18	8,17 (4,27)	7,60 (2,67)		
Zmęczenie	Niski wynik=większe zmęczenie	rhGH	16	14,0 (4,07)	15,55 (4,85)	2,42 [-0,84; 5,68]	Średnia ¹
		Placebo	18	13,89 (4,76)	13,13 (4,82)		
Zakłopotanie	Niski wynik=większe zmieszanie	rhGH	16	8,63 (2,19)	10,64 (3,36)	0,77 (-1,35; 2,89)	Średnia ¹
		Placebo	18	10,50 (3,07)	9,87 (2,88)		

¹ Niezachowana analiza ITT; **obliczono na podstawie dostępnych danych

Spośród 34 pacjentów włączonych do badania Sathivageeswaran 2007 [66], u 17 pacjentów przeprowadzono radioterapię z powodu obecności guzów przysadki. Pacjenci zostali jednak równomiernie rozdzieleni do obu porównywanych grup (rhGH vs PL). Nie stwierdzono wpływu radioterapii na ocenę wyjściową funkcji poznawczych. Po 6-miesięcznym leczeniu w grupie

rhGH nastąpiła poprawa względem wartości wyjściowych w ocenianym teście uczenia się ($p < 0,05$).

Po roku zastosowanej terapii, obliczona różnica średnich końcowych dla każdego testu poznawczego oraz oceny nastroju w skali NES-2 nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

11.7.4. Skład ciała

W badaniu *Bex 2002* [16] oraz *Sneppen 2002* [70] przeprowadzono ocenę zmiany składu ciała na podstawie zmiany zawartości tkanki tłuszczowej oraz pomiaru beztłuszczowej masy ciała. Autorzy raportu nie przeprowadzili metaanalizy dla zbieżnych punktów końcowych oraz okresów obserwacji z uwagi na fakt, iż:

- w badaniu *Bex 2002* [16] wyniki zostały przedstawione dla porównania rhGH z brakiem leczenia oddzielnie dla populacji kobiet i mężczyzn,
- a w badaniu *Sneppen 2002* [70] wyniki dotyczyły porównania rhGH vs PL dla populacji ogółem.

Szczegółowe dane dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższych tabelach.

W badaniu *Bex 2002* [16] przeprowadzono ocenę zmiany składu ciała na podstawie procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (BF) oraz pomiaru beztłuszczowej masy ciała (LBM). Prezentowane dane zostały odczytane z wykresu za pomocą programu *GetData Graph Digitizer*.

Tabela 27 Wyniki skuteczności klinicznej: skład ciała (rhGH vs brak leczenia) (*Bex 2002* [16])

Płeć M/K	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa# (SD)	Średnia zmiana # (SD^)	Różnica średnich % zmian (95% CI)**	GRADE
Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej; BF						
Po 12 msc terapii						
M	rhGH	40	29 (7)	-4,81 (3,35)	-4,83 (-6,34; -3,32)	Średnia ¹
	Brak leczenia	19	28 (5)	0,02 (2,45)		
K	rhGH	28	45 (9)	-2,20 (3,50)*	-2,22 (-4,01; -0,43)	
	Brak leczenia	13	44 (7)	0,02 (2,26)		
Po 24 msc terapii						
M	rhGH	40	29 (7)	-4,31 (4,39)	-4,29 (-5,89; -2,69)	Średnia ¹
	Brak leczenia	19	28 (5)	-0,02 (1,87)		
K	rhGH	28	45 (9)	-2,99 (4,90)	-1,35 (-3,96; 1,26)	
	Brak leczenia	13	44 (7)	-1,64 (3,46)		
Beztłuszczowa masa ciała; LBM						
Po 12 msc terapii						

Płeć M/K	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa# (SD)	Średnia zmiana # (SD^)	Różnica średnich % zmian (95% CI)**	GRADE
M	rhGH	40	56 (9)	6,97 (5,84)**	4,89 (1,99; 7,79)	Średnia ¹
	Brak leczenia	19	56 (7)	2,08 (5,03)		
K	rhGH	28	41 (7)	4,94 (6,36)	3,46 (0,59; 6,33)	
	Brak leczenia	13	40 (3)	1,48 (3,0)		
Po 24 msc terapii						
M	rhGH	40	56 (9)	7,97 (10,21)**	5,26 (0,25; 10,27)	Średnia ¹
	Brak leczenia	19	56 (7)	2,71 (8,65)		
K	rhGH	28	41 (7)	7,74 (5,38)	5,54 (2,91; 8,17)	
	Brak leczenia	13	40 (3)	2,20 (3,16)		

[^]Wartość SD obliczono na podstawie dostępnych danych. *Różnica istotna statystycznie pomiędzy populacją mężczyzn i kobiet w grupie interwencyjnej ($p < 0,01$). **Różnica istotna statystycznie w populacji mężczyzn pomiędzy grupą interwencyjną i kontrolną ($p < 0,001$). #Średnia wartość wyjściowa i średnia zmiana BF wyrażona w % zawartości BW (ang. *body weight*), natomiast LBM wyrażona w kg. ¹Niezachowana analiza ITT, parametr SD przeliczony z SEM; **obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie dostępnych danych różnica średnich procentowych zmian zawartości tkanki tłuszczowej (BF) w całkowitej masie ciała (BW) nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi zarówno w populacji mężczyzn, jak i kobiet.

W przypadku beztłuszczowej masy ciała uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść rhGH zarówno w 12. jak i 24. msc terapii w populacji mężczyzn i kobiet, potwierdzając korzystny wpływ rhGH na wzrost LBM.

W badaniu Bex 2002 [16] u większości pacjentów włączonych do badania występowała otyłość. W badaniu zamieszczono informację, że po zakończeniu 2-letniego okresu leczenia w obu grupach terapeutycznych nastąpił wzrost masy ciała (ang. *body weight*) o średnio 1,5 (0,7) kg. W grupie rhGH nastąpił istotny spadek zawartości tkanki tłuszczowej (BF) i wzrost beztłuszczowej masy ciała (LBM).

Szczegółowe dane dla analizowanego punktu końcowego (LBM, BF) w oparciu o wyniki przedstawione w badaniu Sneppen 2002 [70] ujęto w tabeli poniżej. Prezentowane dane zostały odczytane z wykresu za pomocą programu GetData Graph Digitizer.

Tabela 28 Wyniki skuteczności klinicznej: skład ciała (rhGH vs PL) (Sneppen 2002 [70])

Interwencja	N	Średnia zmiana (SD^)	Różnica średnich zmian (95% CI)^^	GRADE
Zawartość tkanki tłuszczowej; BF				
Po 12 msc terapii				
rhGH	17	-1,63 (3,63)	-2,73 (-4,76; -0,70)	Średnia ¹
Placebo	19	1,10 (2,38)**		
Po 18 msc terapii				
rhGH	17	-0,56 (4,01)	-1,99 (-4,33, 0,35)	Średnia ¹
Placebo	19	1,43 (3,03)		
Beztłuszczowa masa ciała; LBM				

Interwencja	N	Średnia zmiana (SD^)	Różnica średnich zmian (95% CI)^^	GRADE
Po 12 msc terapii				
rhGH	17	1,82 (2,53)*	1,79 (0,27; 3,31)	Średnia ¹
Placebo	19	0,03 (2,06)		
Po 18 msc terapii				
rhGH	17	2,15 (2,14)*	2,31 (0,87; 3,75)	Średnia ¹
Placebo	19	-0.16 (2,26)		

[^]Wartość SE przeliczono na SD; *Zmiana istotna statystycznie względem wartości wyjściowej ($p < 0,05$) ** Zmiana istotna statystycznie względem wartości wyjściowej ($p < 0,01$). ¹Niezachowana analiza ITT, wartości SE odczytane z wykresu, parametr SD przeliczony z SE, ^{^^}obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych z badania *Sneppen 2002* [70], obliczona różnica średnich zmian dla oceny zawartości tkanki tłuszczowej po 12. msc terapii osiągnęła istotność statystyczną pomiędzy grupami terapeutycznymi na korzyść rhGH. Zarówno po 12., jak i po 18. msc w grupie rhGH nastąpił spadek tłuszczowej masy ciała, natomiast w grupie placebo jego wzrost.

Obliczona różnica średnich zmian dla beztłuszczowej masy ciała wskazuje na statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi na korzyść rhGH, potwierdzając istotny wpływ terapii hormonem wzrostu na zwiększenie beztłuszczowej masy ciała.

W badaniu *Sneppen 2002* [70] zamieszczono informację, że całkowita masa ciała pacjentów nie uległa zmianie ($p > 0,3$). Powyższe dane potwierdzają istotny wpływ terapii rhGH na zmniejszenie czynników ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.

11.7.5. Siła mięśni

W badaniu *Bex 2002* [16] przeprowadzono ocenę zmiany siły mięśni. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 29 Wyniki skuteczności klinicznej: siła mięśni (rhGH vs brak leczenia) (*Bex 2002* [16])

Parametr	Omówienie	GRADE
Siła mięśni	W badaniu <i>Bex 2002</i> , nastąpił znaczący wzrost siły mięśniowej, mierzony na podstawie siły uchwytu dominującej ręki (dotyczy tylko populacji kobiet). Po 18 miesiącach terapii zastępczej rhGH w populacji kobiet obserwowano istotne zwiększenie siły mięśniowej, średnia procentowa zmiana wzrosła o +8,3% (SD=3,8%) z poziomem istotności statystycznej wynoszącym $p < 0,05$.	Niska ¹

¹wyniki przedstawiono w sposób opisowy

11.7.6. Gospodarka węglowodanowa

W badaniu *Sathivageeswaran 2007* [66] dokonano oceny gospodarki węglowodanowej. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 30 Wyniki skuteczności klinicznej: siła mięśni (rhGH vs brak leczenia) (*Sathivageeswaran 2007*)

[66])

Parametr	Omówienie	GRADE
Gospodarka węglowodanowa	Parametry gospodarki węglowodanowej zostały przedstawione w badaniu Sathivageeswaran 2007 [66]. W 12., 24. i 52. tygodniu badania oceniano poziom glukozy na czczo, insuliny oraz stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Wyjściowe parametry gospodarki węglowodanowej były zbliżone w obu grupach terapeutycznych (rhGH vs PL) i wynosiły odpowiednio dla glukozy: 4,9 (0,7) vs 4,5 (0,8) mmol/l; insuliny: 56 (18) vs 50 (22) mmol/l oraz HbA1c: 5,9% (0,7%) vs 5,8% (0,5%). Po zakończeniu leczenia, nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w żadnym z ocenianych wskaźników gospodarki węglowodanowej. Mając na uwadze prezentowane wyniki należy stwierdzić, że zastosowana terapia rhGH nie wpływa na przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej.	Niska ¹

¹wyniki przedstawiono w sposób opisowy

11.7.7. Parametry dot. kości

Gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*, BMD)

W badaniu Bex 2002 [16] przeprowadzono ocenę średniej zmiany gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2 - L4), lewego biodra oraz niedominującego przedramienia, mierzoną po 12 i 24 msc. leczenia.

Szczegółowe dane dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31 Wyniki skuteczności klinicznej: średnia zmiana BMD (rhGH vs brak leczenia) (Bex 2002 [16])

Płeć M/K	Interwencja	N	Średnia procentowa zmiana (SD)^	Różnica średnich procentowych zmian (95% CI)&	GRADE
Średnia zmiana BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2-L4)					
Po 12 msc terapii					
M	rhGH	40	2,05 (3,92)*	0,77 (-1,69; 3,23)	Średnia ¹
	Brak leczenia	19	1,28 (4,75)		
K	rhGH	28	-0,42 (3,12)	1,18 (-1,00; 3,36)	
	Brak leczenia	13	- 1,60 (3,39)		
Po 24 msc terapii					
M	rhGH	40	5,09 (5,25)***	4,28 (2,11; 6,45)	Średnia ¹
	Brak leczenia	19	0,81 (3,18)		
K	rhGH	28	1,41 (4,13)	1,64 (-0,52; 3,80)	
	Brak leczenia	13	-0,23 (2,81)		
Średnia zmiana BMD szyjki kości udowej					
Po 12 msc terapii					
M	rhGH	40	-0,14 (5,50)	1,83 (-2,41; 6,07)	Średnia ¹
	Brak leczenia	19	-1,97 (8,63)		
K	rhGH	28	1,60 (3,97)	0,34 (-2,70; 3,38)	
	Brak leczenia	13	1,26 (4,90)		
Po 24 msc terapii					

Płeć M/K	Interwencja	N	Średnia procentowa zmiana (SD)^	Różnica średnich procentowych zmian (95% CI)&	GRADE	
M	rhGH	40	2,25 (5,76)	1,96 (-0,78; 4,70)	Średnia ¹	
	Brak leczenia	19	0,29 (4,62)			
K	rhGH	28	2,14 (6,35)	1,65 (-2,32; 5,62)		
	Brak leczenia	13	0,49 (5,88)			
Średnia zmiana BMD całego odcinka trzonu kości udowej						
Po 12 msc terapii						
M	rhGH	40	1,17 (3,16)	1,92 (0,14; 3,70)	Średnia ¹	
	Brak leczenia	19	-0,75 (3,31)			
K	rhGH	28	0,48 (3,33)	0,40 (-1,61; 2,41)		
	Brak leczenia	13	0,08 (2,92)			
Po 24 msc terapii						
M	rhGH	40	3,49 (4,36)***	3,35 (1,13; 5,57)		Średnia ¹
	Brak leczenia	19	0,14 (3,92)			
K	rhGH	28	1,54 (3,39)	0,75 (-2,00; 3,50)		
	Brak leczenia	13	0,79 (4,51)			
Średnia zmiana BMD 1/3 kości promieniowej przedramienia niedominującego						
Po 12 msc terapii						
M	rhGH	40	-0,98 (2,40)	-0,51 (-1,56; 0,54)	Średnia ¹	
	Brak leczenia	19	-0,47 (1,66)			
K	rhGH	28	-1,58 (3,70)*	-1,83 (-3,78; 0,12)		
	Brak leczenia	13	0,25 (2,56)			
Po 24 msc terapii						
M	rhGH	40	-1,01 (2,72)	-0,30 (-1,34; 0,74)		Średnia ¹
	Brak leczenia	19	-0,71 (1,35)			
K	rhGH	28	-1,76 (3,44)	-1,87 (-4,00; 0,26)		
	Brak leczenia	13	0,11 (3,14)			
Średnia zmiana BMD odcinka ultradystalnego kości promieniowej						
Po 12 msc terapii						
M	rhGH	40	-2,92 (4,87)**	-3,45 (-5,50; -1,40)	Średnia ¹	
	Brak leczenia	19	0,53 (3,09)			
K	rhGH	28	-3,24 (7,78)	-2,82 (-6,69; 1,05)		
	Brak leczenia	13	-0,42 (4,76)			
Po 24 msc terapii						
M	rhGH	40	-2,58 (4,93)**	-3,07 (-4,93; -1,21)		Średnia ¹
	Brak leczenia	19	0,49 (2,35)			
K	rhGH	28	-5,03 (8,36)*	-1,92 (-5,89; 2,05)		
	Brak leczenia	13	-3,11 (4,58)			

* Zmiana istotna statystycznie względem wartości wyjściowych ($p < 0,05$). ** Zmiana istotna statystycznie w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji tej samej płci ($p < 0,05$). *** Zmiana istotna statystycznie w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji tej samej płci ($p < 0,01$). ^Wartość SD obliczono na podstawie dostępnych danych. ¹ Niezachowana analiza ITT, wartości SD policzone na podstawie SEM; &obliczono na podstawie dostępnych danych, M-mężczyźni, K-kobiety

Obliczona na podstawie wyników z badania Bex 2002 [16] różnica średnich procentowych zmian, osiągnęła istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji w populacji mężczyzn w przypadku średniej zmiany gęstości

mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2-L4) (po 24 msc) oraz całego odcinka trzonu kości udowej (po 12 msc). Natomiast w przypadku odcinka ultradystalnego kości promieniowej w populacji mężczyzn uzyskano po 12 i 24 msc wyniki na niekorzyść ocenianej interwencji.

W badaniu *Bex 2002* [16] zamieszczono informację, że spośród 33 mężczyzn, którzy ukończyli 24-miesięczne leczenie rhGH, odsetek pacjentów, u których **osteopenia** mierzona była na podstawie odcinka lędźwiowego kręgosłupa, zmniejszył się z 52% do 36%, na podstawie pomiaru kości udowej zmalał z 79% do 70%, oraz na podstawie szyjki kości udowej z 54% do 50%. Odsetek pacjentów z **osteopenią** pozostawał niezmienny (53%) w odcinku ultradystalnym kości promieniowej, natomiast wzrósł z 38% do 47% w proksymalnym odcinku kości promieniowej (wszystkie wyniki NS). W grupie leczonej hormonem wzrostu nie zaobserwowano znaczących zmian w liczbie pacjentów z osteopenią.

W badaniu *Sneppen 2002* [70] przeprowadzono ocenę średniej gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2 - L4), szyjki kości udowej, krętarza kości udowej, dystalnej i proksymalnej części niedominującego przedramienia w 12 i 18 msc badania.

Szczegółowe dane dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32 Wyniki skuteczności klinicznej: średnia zmiana BMD (rhGH vs PL) (*Sneppen 2002* [70])

Interwencja	N	Średnia zmiana* % (SD)	Różnica średnich % zmian (95% CI)**	GRADE
Średnia zmiana BMD całego kośćca				
Po 12 msc terapii				
rhGH	17	0,09 (0,79)	-0,16 (-0,77; 0,45)	Niska ¹
Placebo	19	0,25 (1,08)		
Po 18 msc terapii				
rhGH	17	2,27 (1,05)	1,89 (1,33; 2,45)	Niska ¹
Placebo	19	0,38 (0,58)		
Średnia zmiana BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2-L4)				
Po 12 msc terapii				
rhGH	17	0,69 (1,30)	0,60 (-0,14; 1,34)	Niska ¹
Placebo	19	0,09 (0,89)		
Po 18 msc terapii				
rhGH	17	1,21 (1,77)	0,73 (-0,17; 1,63)	Niska ¹
Placebo	19	0,48 (0,73)		
Średnia zmiana BMD szyjki kości udowej				
Po 12 msc terapii				
rhGH	17	0,77 (1,81)	1,79 (0,86; 2,72)	Niska ¹
Placebo	19	-1,02 (0,79)		
Po 18 msc terapii				
rhGH	17	1,13 (1,82)	2,23 (1,27; 3,19)	Niska ¹
Placebo	19	-1,1 (0,90)		

Interwencja	N	Średnia zmiana* % (SD)	Różnica średnich % zmian (95% CI)**	GRADE
Średnia zmiana BMD krętarza kości udowej				
Po 12 msc terapii				
rhGH	17	-0,42 (1,12)	0,36 (-0,32; 1,04)	Niska ¹
Grupa kontrolna	19	-0,78 (0,93)		
Po 18 msc terapii				
rhGH	17	2,34 (1,59)	1,66 (0,80; 2,52)	Niska ¹
Placebo	19	0,68 (0,90)		
Średnia zmiana BMD dystalnej część dominującego przedramienia				
Po 12 msc terapii				
rhGH	17	0,53 (1,42)	-2,72 (-3,97; -1,47)	Niska ¹
Placebo	19	3,25 (2,33)		
Po 18 msc terapii				
rhGH	17	3,12 (3,20)	4,40 (2,22; 6,58)	Niska ¹
Placebo	19	-1,28 (3,47)		
Średnia zmiana BMD proksymalnej część dominującego przedramienia				
Po 12 msc terapii				
rhGH	17	-0,38 (0,50)	-0,38 (-0,64; -0,12)	Niska ¹
Placebo	19	0 (0,25)		
Po 18 msc terapii				
rhGH	17	-0,08 (0,52)	0,30 (-0,03; 0,63)	Niska ¹
Placebo	19	-0,38 (0,49)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych z badania *Sneppen 2002*, gdzie wyniki przedstawiono w procentowych zmianach względem *baseline*, gdzie *baseline*=100%. ¹Brak precyzyjnego określenia danych wyjściowych (średnia zmiana czy wariancje średniej zmiany); Niezachowana analiza ITT; **obliczono na podstawie dostępnych danych

Autorzy badania *Sneppen 2002* [70] stwierdzili, że nie wystąpiły różnice istotne statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w całkowitej średniej zmianie parametrów BMD i BMC w ciągu 18-miesięcznego okresu obserwacji.

Autorzy badania zamieścili informację wskazującą, że dane dla omawianego punktu końcowego zostały przedstawione w formie średnich zmian, dlatego przeprowadzono obliczenia statystyczne dla ocenianego parametru.

Obliczona przez autorów niniejszego raportu różnica średnich % zmian parametru BMD w 18. miesiącu badania wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść rhGH w średniej zmianie BMD całego kośćca, szyjki kości udowej, krętarza kości udowej, dystalnej części dominującego przedramienia oraz w 12. msc w przypadku szyjki kości udowej.

W przypadku średniej zmiany BMD dystalnej i proksymalnej części dominującego przedramienia po rocznej terapii uzyskano różnice istotne statystycznie na niekorzyść rhGH.

Uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością, ze względu na niejasności w prezentacji danych wyjściowych/ wyników ocenianego stężenia BMD.

Zawartość mineralna kości (ang. bone mineral content, BMC)

W badaniu Bex 2002 [16] przeprowadzono ocenę średniej zmiany zawartości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2 - L4) i całego kośćca mierzoną po 12 i 24 msc leczenia.

Szczegółowe dane dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli.

Tabela 33 Wyniki skuteczności klinicznej: średnia zmiana BMC (rhGH vs brak leczenia) (Bex 2002 [16])

Płeć M/K	Interwencja	N	Średnia % zmiana (SD)^	Różnica średnich zmian procentowych (95% CI)\$	GRADE
Średnia zmiana BMC odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2-L4)					
Po 12 msc terapii					
M	rhGH	40	2,64 (5,19)*	-0,26 (-3,91; 3,39)	Średnia ¹
	Brak leczenia	19	2,90 (7,28)		
K	rhGH	28	-0,97 (6,03)	0,21 (-2,76; 3,18)	
	Brak leczenia	13	-1,18 (3,61)		
Po 24 msc terapii					
M	rhGH	40	6,79 (6,64)**	5,07 (2,19; 7,95)	Średnia ¹
	Brak leczenia	19	1,72 (4,49)		
K	rhGH	28	1,06 (5,24)	1,09 (-2,19; 4,37)	
	Brak leczenia	13	-0,03 (4,87)		
Średnia zmiana BMC całego kośćca					
Po 12 msc terapii					
M	rhGH	40	-0,61 (3,16)	-1,29 (-2,63; 0,05)	Średnia ¹
	Brak leczenia	19	0,68 (2,05)		
K	rhGH	28	-1,13 (3,33)	-1,56 (-3,26; 0,14)	
	Brak leczenia	13	0,43 (2,16)		
Po 24 msc terapii					
M	rhGH	40	1,09 (4,55)	0,08 (-1,71; 1,87)	Średnia ¹
	Brak leczenia	19	1,01 (2,44)		
K	rhGH	28	-1,49 (4,92)	-1,45 (-3,28; 0,38)	
	Brak leczenia	13	-0,04 (0,29)		

* Zmiana istotna statystycznie względem wartości wyjściowych ($p < 0,05$). **Zmiana istotna statystycznie w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji tej samej płci ($p < 0,01$). ^Wartość SD obliczono na podstawie dostępnych danych. ¹Niezachowana analiza ITT, parametr SD przeliczony z SEM, \$obliczono na podstawie dostępnych danych; M-mężczyźni, K-kobiety

Obliczona na podstawie danych z badania Bex 2002 [16] różnica średnich procentowych zmian parametru BMC odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2-L4) po 2-letniej terapii wykazuje istotność statystyczną na korzyść rhGH (populacja mężczyzn), potwierdzając korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem hormonu wzrostu.

W badaniu Sneppen 2002 [70] zamieszczono jedynie informację, że nie wystąpiły różnice w analizowanym parametrze BMC pomiędzy grupą rhGH, a placebo w czasie 18-miesięcznej terapii. W publikacji nie przedstawiono danych umożliwiających przeprowadzenie analizy statystycznej.

11.7.8. Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*)

Autorzy badania *Bex 2002* [16] analizowali stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*) analizowanej populacji pacjentów w czasie zastosowanego okresu obserwacji (leczenia) wynoszącego 24 miesiące. *Non-compliance* określono, jako brak $\geq 15\%$ wstrzyknięć (1 wstrzyknięcie na tydzień).

U 62 pacjentów z grupy rhGH, którzy ukończyli badanie *Bex 2002* [16], stopień *compliance* został określony, jako 'bardzo dobry'. *Non-compliance* odnotowano u 4 pacjentów, z czego u 3 z nich było to podyktowane przerwami w leczeniu wynoszącymi 3-9 miesięcy. Przyczynami przerwania leczenia były: nadciśnienie tętnicze, wzrost stężenia w surowicy kreatyniny, odczuwanie zmęczenia.

11.8. Bezpieczeństwo

We włączonych badaniach klinicznych analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- ☐ Zgony: *Sathiavageeswaran 2007* [66];
- ☐ Utrata pacjentów z badania: *Bex 2002* [16], *Sathiavageeswaran 2007* [66];
- ☐ Zdarzenia niepożądane: *Bex 2002* [16].

Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa z badania *Bex 2002* [16] zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, czyli zgodnie z protokołem ITT. Takie podejście zostało przyjęte przez autorów niniejszego raportu (podejście konserwatywne) z uwagi na brak informacji pozwalających na ustalenie liczebności pacjentów w kontekście ocenianych punktów końcowych oraz mając na uwadze założenia autorów badania o zachowaniu analizy ITT. Analiza ITT nie została zachowana w przypadku badania *Sathiavageeswaran 2007* [66].

11.8.1. Zgony

W badaniu *Sathiavageeswaran 2007* [66] wystąpił 1 przypadek zgonu. Szczegóły dotyczące analizowanego punktu końcowego zamieszczono poniżej

Tabela 34 Wyniki bezpieczeństwa: zgony, rhGH vs PL (*Sathiavageeswaran 2007* [66])

Zdarzenie niepożądane	rhGH n/N (%)	PL n/N (%)	OR (95% CI)	GRADE
Zgon	1/16 (6)*	0/18	8,37 (0,17; 424,85)^	Wysoka

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Obliczono metodą Peto

W badaniu *Sathiavageeswaran 2007* [66] jeden pacjent z grupy rhGH zmarł

z powodu ostrego odoskrzelowego zapalenia płuc, który nie był związany z otrzymywanym leczeniem. Obliczony parametr OR metodą Peto nie wykazuje istotności statystycznej.

11.8.2. Utrata pacjentów z badania

Autorzy badań *Bex 2002* [16] i *Sathiavageeswaran 2007* [66] oceniali utraty pacjentów z badania odpowiednio w 24- i 12-miesięcznym okresie obserwacji. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 35 Wyniki bezpieczeństwa: utraty pacjentów z badania, rhGH vs brak leczenia (*Bex 2002* [16])

Badanie	rhGH n/N (%)	Brak leczenia n/N (%)	RR (95% CI)*	GRADE
<i>Bex 2002</i>	6/68 (9*)	2/32 (6*)	1,41 (0,30; 6,61)	Wysoka

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony parametr RR dla ocenianego punktu końcowego nie wykazuje istotności statystycznej.

W badaniu *Bex 2002* [16] trzech pacjentów leczonych rhGH wycofało się w ciągu pierwszych 4 miesięcy z powodu objawów związanych z zatrzymaniem wody w organizmie, mających związek z rhGH (ból stawów i obrzęk z/bez zespołu cieśni nadgarstka). Przyczynami przerwania badania w 2. roku leczenia było: wykonanie operacji opaskowania żołądka, rozedma płuc i nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Powodem przerwania leczenia w grupie kontrolnej była ciąża i zapotrzebowanie na terapię zastępczą rhGH.

W badaniu *Sathiavageeswaran 2007* [66] łącznie utracono z badania 4 chorych. W grupie rhGH jeden pacjent zmarł z przyczyn niezwiązanych z leczeniem (ostre odoskrzelowe zapalenie płuc), a drugi z powodu tłuszczakomięsaka, którego przyczyny powstania nie określono. Nie podano informacji o utracie 2 pozostałych pacjentów.

W badaniu *Sneppen 2002* [70], 36 z 40 pacjentów ukończyło badanie. Nie podano jednak przyczyn odnotowanych utraty pacjentów z badania, ani przynależności do ocenianych w badaniu grup terapeutycznych. Mając powyższe na uwadze nie było możliwe przeprowadzenie analizy statystycznej.

11.8.3. Zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *Bex 2002* [16] analizowali w 24-miesięcznym okresie obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36 Wyniki bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane, rhGH vs brak leczenia (*Bex 2002* [16])

Zdarzenie niepożądane	rhGH n/N (%)	Brak leczenia n/N (%)	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	GRADE
Zatrzymanie płynów w organizmie	51*/68 (75)	5*/32 (16)	4,80 (2,12; 10,86)	2 (2; 3)	Wysoka
Ból stawów	36*/68 (53)	4*/32 (13)	4,24 (1,65; 10,88)	3 (2; 5)	
Obrzęk	28*/68 (41)	1*/32 (3)	13,18 (1,87; 92,60)	3 (2; 4)	
Parestezje**	21*/68 (31)	1*/32 (3)	9,88 (1,39; 70,27)	4 (3; 7)	
Ból mięśni	14*/68 (21)	1*/32 (3)	6,59 (0,91; 47,95)	-	
Zaburzenia oddychania	32*/68 (47)	17*/32 (52)	0,89 (0,59; 1,34)	-	

*Obliczono za pomocą dostępnych danych; ** W tym zespół cieśni nadgarstka.

Obliczony parametr RR dla zdarzeń niepożądanych: zatrzymanie płynów w organizmie, ból stawów, obrzęk, parestezje osiągnął istotność statystyczną i wyniósł odpowiednio 4,80 (95% CI: 2,12; 10,86), 4,24 (95% CI: 1,65; 10,88), 13,18 (95% CI: 1,87; 92,60), 9,88 (95% CI: 1,39; 70,27), co oznacza, że ryzyko wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych rhGH jest odpowiednio 4,80, 4,24, 13,18 i 9,88 wyższe od tego ryzyka w grupie PL.

Obliczony parametr NNH wyniósł odpowiednio 2 (95% CI: 2; 3), 3 (95% CI: 2; 5), 3 (95% CI: 2; 4), 4 (95% CI: 3; 7) co oznacza, że lecząc odpowiednio 2, 3, 3 oraz 4 pacjentów przez okres 2 lat należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku zatrzymania płynów w organizmie, bólu stawów, obrzęku oraz parestezji.

Większość przypadków zatrzymania płynów w organizmie w grupie interwencji miała miejsce w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. W badaniu *Bex 2002* [16] nie wystąpiły różnice w częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych. Nie wystąpiły także istotne różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z retencją płynów w zależności od płci (82% kobiet vs. 70% mężczyzn) wskazując jedynie, że kobiety częściej wymagają przejściowej lub trwałej redukcji dawki rhGH (64% kobiet vs 42,5% mężczyzn) ($p = 0,08$).

W badaniu *Sathivageeswaran 2007* [66] zamieszczono jedynie informację, że liczba zdarzeń niepożądanych w obu grupach terapeutycznych była zbliżona. W grupie rhGH odnotowano wystąpienie ostrego odoskrzelowego zapalenia płuc (niezwiązanego z otrzymywanym leczeniem; zakończonego zgonem) oraz przypadku nowotworu – tłuszczakomięsaka, którego przyczyny powstania nie określono. Z kolei, u 2 pacjentów w grupie placebo rozwinęło się migotanie przedsionków oraz nieutralizowany częstoskurcz komorowy wskutek,

którego u pacjenta wprowadzono na stałe stymulator serca (ang. *pacemaker*). W obu grupach nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic pod względem parametrów życiowych, morfologii krwi, biochemii nerek lub wątroby.

12. Ocena efektywności praktycznej (rzeczywistej) preparatu Omnitrope® w leczeniu dorosłych pacjentów z GHD

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno obserwacyjne, postmarketingowe (wieloośrodkowe, trwające) badanie bez grupy kontrolnej *PATRO Adults study* (cytowane w raporcie, jako badanie PATRO), w którym oceniano długoterminowe efekty leczenia (skuteczność i bezpieczeństwo) preparatem Omnitrope® w populacji pacjentów z GHD otrzymujących leczenie hormonem wzrostu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie *PATRO Adults study* zostało przeprowadzone w wielu krajach Europy i stanowi element Planu Zarządzania Ryzykiem dla preparatu Omnitrope®.

Do badania włączono pacjentów ≥ 15 r.ż. (tj. dorosłych oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie określanych w badaniu jako 'adults') otrzymujący lek Omnitrope® w terapii zastępczej GHD. Wskazana populacja jest zgodna z populacją określoną we wniosku refundacyjnym.

Wstępne wyniki badania dotyczące kohorty włoskiej zostały opublikowane w postaci artykułu pełnotekstowego (Ferone z 2017 r. [33]). Odnaleziono również pełnotekstowy artykuł (Beck-Peccoz z 2012 r. [8]), w którym została opisana metodyka i założenia badania. Wyniki dla populacji ogółem (tj. pochodzącej z wielu ośrodków rozmieszczonych w Europie) dostępne były jedynie w postaci abstraktów [13, 12, 72, 10, 9] i posterów konferencyjnych [11, 14] prezentowanych w ramach *European Congress of Endocrinology* oraz *Endocrine Society*. Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych materiałów dla rejestru PATRO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37 Wynik wyszukiwania publikacji dla rejestru PATRO

Badanie	Publikacja (rodzaj)	Data odcięcia danych (okres obserwacji)	N	Opis	Referencja
Efektywność praktyczna (rzeczywista) dla preparatu Omnitrope®					
Rejestr PATRO	Beck-Peccoz 2012 (pełnotekstowa publikacja)	Nd	nd	Metodyka i założenia badania PATRO (brak wyników)	[8]
	Ferone 2017 (pełnotekstowa publikacja)	Sierpień 2015 r.	67	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki po 7 latach dla kohorty włoskiej	[33]
	Beck-Peccoz 2017 (abstrakt)	Grudzień 2016 r.	1121	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[9]
	Beck-Peccoz 2016 (poster konferencyjny)	Marzec 2016 r.	1043	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[11]

Badanie	Publikacja (rodzaj)	Data odcięcia danych (okres obserwacji)	N	Opis	Referencja
	<i>Beck-Peccoz 2016</i> (abstrakt)	Listopad 2015	996	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[10]
	<i>Stalla 2016</i> (abstrakt)	Wrzesień 2015 r.	954	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[72]
	<i>Beck-Peccoz 2015</i> (poster konferencyjny)	30 styczeń 2015 r.	855	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[14]
	<i>Beck-Peccoz 2015</i> (abstrakt)	Listopad 2014 r.	800	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[12]
	<i>Beck-Peccoz 2014</i> (abstrakt)	Listopad 2013 r.	600	Dorośli pacjenci z GHD - wstępne wyniki dla populacji ogółem	[13]

nd – nie dotyczy

W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w materiałach pełnotekstowych tj. z publikacji *Ferone 2017*. Publikacja *Beck-Peccoz 2012* została wykorzystana jedynie 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* [9] – 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* [11] – 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*.

PATRO to wielośrodkowe, otwarte (*open*), trwające, długoterminowe, międzynarodowe badanie zbierające informacje na temat efektywności praktycznej preparatu hormonu wzrostu Omnitrope® wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, którego głównym celem jest monitorowanie bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania tego leku. Dane zbierane są za pomocą wyspecjalizowanych klinik endokrynologicznych oraz szpitali rozmieszczonych w całej Europie. Rejestr obejmuje pacjentów wcześniej nieleczonych rhGH (ang. *naïve patients*) oraz pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię zastępczą innym preparatem hormonu wzrostu. Rejestr PATRO jest nadal trwającym badaniem i obejmuje takie kraje jak np.: Niemcy, Francję, Holandię, Hiszpanię, UK, Włochy, Szwecję, Czechy.

Zgodnie z założeniami przedstawionymi w publikacji *Beck-Pecoz 2012* [8] minimalna liczba pacjentów planowana do włączenia to 1500 osób. Z uwagi

na fakt, iż niedobór hormonu wzrostu u dorosłych pacjentów jest chorobą o charakterze rzadkim, nie będzie możliwe włączenie tysięcy pacjentów w kilka lat. Najbardziej aktualne doniesienie w formie abstraktu z 2017 roku (*Beck-Peccoz 2017* [30]) obejmuje wyniki dla kohorty 1121 dorosłych pacjentów z Europy. Z kolei w publikacji pełnotekstowej *Ferrone 2017* [33] przedstawiono wstępne (*interim analysis*) jedynie dla kohorty włoskiej obejmującej 67 pacjentów.

Do rejestru PATRO włączono dorosłych pacjentów otrzymujących lek Omnitrope® w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu, którzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej inny preparat hormonu wzrostu byli również włączani do badania. Informacje w ChPL dla ocenianej interwencji wskazują, że stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu I (ang. *insulin-like growth factor-I*, IGF-1) wynoszące SDS <-2 bez leczenia hormonem wzrostu, przez co najmniej 4 tygodnie, należy uważać za wystarczający dowód na głęboki (ciężki) niedobór hormonu wzrostu [21]. Wyjściowy poziom IGF-1 SDS dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych wyniósł -2,37, wskazując tym samym na ciężki GHD analizowanej populacji pacjentów.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Omnitrope® u pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, który wystąpił w wieku dorosłym, leczenie rhGH należy rozpocząć od małej dawki 0,15 - 0,3 mg na dobę. U pacjentów, którzy kontynuują terapię hormonem wzrostu po niedoborze hormonu wzrostu, który wystąpił w dzieciństwie, zalecana dawka w celu ponownego rozpoczęcia leczenia to 0,2 - 0,5 mg na dobę. Dawka powinna być stopniowo zwiększana lub zmniejszana w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta, co określa stężenie IGF-1. [21] Autorzy publikacji *Beck-Peccoz 2012* wskazują, że wszyscy pacjenci włączeni do rejestru PATRO otrzymywali leczenie preparatem hormonu wzrostu Omnitrope® zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Średnia początkowa dzienna dawka Omnitrope® dla okresu obserwacji wynoszącego około 7 lat ($45,4 \pm 24,3$ miesiąca) wyniosła 0,22 mg/kg (*Ferrone 2017*), a zatem mieściła się w zakresie dawek zalecanych w ChPL.

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 abstraktu (*Beck-Peccoz 2017*) można stwierdzić, że zastosowany okres obserwacji (leczenia) wynosi ponad 8 lat (oszacowane na podstawie określonej daty odcięcia danych: grudzień 2016 r.).

W rejestrze PATRO (*Beck-Peccoz 2017*) stosunek płci wynosił w przybliżeniu 1:1, natomiast w kohorcie włoskiej (*Ferrone 2017*) przechylał się w stronę płci męskiej (61,2% mężczyzn). Włączeni pacjenci mieli średnio około

pięćdziesięciu lat, ze średnim BMI wynoszącym prawie 30 kg/m², wskazując na początek otyłości.

Izolowana postać GHD została zdiagnozowana u 11,8% (*Ferrone 2017*) - 13,4% (*Beck-Peccoz 2017*), natomiast przeważała niedoczynność wielohormonalna (powyżej 86%). U 11,9% pacjentów choroba wystąpiła w dzieciństwie, a u pozostałych 88,1% w wieku dorosłym (*Ferrone 2017*).

Dane pochodzące z populacji ogólnej włączonej do rejestru PATRO (*Beck-Peccoz 2017*) wskazują, że ponad połowa pacjentów (n=562; 53,9%) otrzymywała wcześniejsze leczenie substytucyjne hormonem wzrostu, z kolei w kohorcie włoskiej jedynie 1/3 pacjentów (31,3%; średni czas trwania wcześniejszej terapii zastępczej rhGH wynosił 7,45±4,97 lat). Cukrzyca w wywiadzie rodzinnym była stwierdzona u 13,4% (*Ferrone 2017*).

Wyniki badania PATRO stanowią istotne dane o ocenianej interwencji (Omnitrope®) zgromadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Charakterystyka włączonego badania PATRO w oparciu o analizowane dane została przedstawiona w rozdziale 18.1. Wiarygodność badania została oceniona za pomocą skali NICE i przedstawiona w załączniku 18.5.4.3

12.1. Skuteczność praktyczna

Analiza skuteczności praktycznej została przeprowadzona na podstawie oceny następujących punktów końcowych:

- ☐ Stężenie IGF-1 w surowicy (*Ferrone 2017*);
- ☐ Parametry antropometryczne: masa ciała, wskaźnik BMI (ang. *Body Mass Index*, BMI) oraz obwód talii (*Ferrone 2017*);
- ☐ Skład ciała: procentowa zawartość tkanki tłuszczowej (ang. *body fat*, BF) oraz pomiar beztłuszczowej masy ciała (ang. *lean body mass*, LBM);
- ☐ Gospodarka węglowodanowa: ocena poziomu glukozy na czczo, stężenie hemoglobiny glikowanej HbA1c (*Ferrone 2017*);
- ☐ Gospodarka lipidowa: poziom cholesterolu frakcji LDL i HDL na czczo oraz współczynnik HDL/LDL (*Ferrone 2017*).

Wyniki analizy skuteczności dotyczące stężenia IGF-1, składu ciała oraz parametrów antropometrycznych zostały przedstawione na populację *effectiveness analysis set* (EFF), czyli wszystkich pacjentów, którzy przyjęli, co najmniej 1 dawkę rhGH - Omnitrope®. Natomiast ocena parametrów gospodarki węglowodanowej i lipidowej została przedstawiona na populację *safety set* (SAF), czyli pacjentów, którzy mieli zebrane jakiekolwiek dane w dokumentacji (e-CRF). Liczba pacjentów włączona do populacji SAF wynosiła 67 osób, czyli była równa wszystkim włączonym do badania pacjentom.

12.1.1. Stężenie IGF-1 w surowicy

W publikacji *Ferone 2017* oceniono stężenie IGF-1 w surowicy w okresie obserwacji wynoszącym do 7 lat. Ocena IGF-1 w surowicy skorygowana była względem wieku oraz płci. Wyniki zostały przedstawione w SDS (odchylenie standardowe) oraz jako średnia IGF-1 wyrażona w ng/mL w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych rhGH.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki raportowane w cyklach rocznych (tj. po 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 latach). Prezentowane dane zostały odczytane z wykresu za pomocą programu *GetData Graph Digitizer*.

Tabela 38 Analiza profilu skuteczności: średnia zmiana stężenia IGF-1 (w ng/mL, SDS) z badania PATRO (pacjenci naive) dla Omnitrope® (*Ferone 2017* [33])

Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa (zakres)	Średnia wartość końcowa (zakres)	Średnia zmiana*	GRADE
Średnie stężenie IGF-1 (ng/mL) w surowicy						
1 rok	rhGH Omnitrope®	28	78,31 (31,53; 124,07)	146,44 (86,44; 205,42)	68,14	Niska
2 lata		26		141,36 (85,42; 197,29)	63,05	Niska
3 lata		17		140,34 (75,25; 205,42)	62,03	Niska
4 lata		15		153,56 (68,14; 237,97)	75,25	Niska
5 lat		13		172,88 (121,02; 224,75)	94,58	Niska
6 lat		5		129,15 (94,58; 164,75)	50,85	Niska
7 lat		3		99,66 (65,08; 135,25)	21,36	Niska
Średnie stężenie IGF-1 w SDS w surowicy						
1 rok	rhGH Omnitrope®	28	-2,37 (-3,70; -1,03)	-0,03 (-1,69; 1,66)	2,34	Niska
2 lata		26		0,00 (-1,80; 1,80)	2,37	Niska
3 lata		17		-0,11 (-2,12; 1,93)	2,26	Niska
4 lata		15		0,19 (-2,50; 2,88)	2,56	Niska
5 lat		13		0,87 (-0,71; 2,42)	3,24	Niska
6 lat		5		-0,03 (-1,71; 1,66)	2,34	Niska
7 lat		3		-0,84 (-2,37; 0,63)	1,52	Niska

*Obliczone na podstawie dostępnych danych, średnia zmiana przedstawiona względem wartości wyjściowych

Autorzy badania PATRO (*Ferone 2017*) wskazują, że w pierwszych 6 miesiącach leczenia preparatem Omnitrope®, odnotowano statystycznie istotny wzrost stężenia IGF-1 względem wartości wyjściowych (z poziomu 78,31 ng/mL do poziomu 163,73 ng/mL). Po rocznym okresie leczenia stężenie IGF-1 w dalszym ciągu było wysokie (146,44 ng/mL). W czasie trwania 7-letniego okresu leczenia wartości IGF-1 pozostawały stabilne.

Celem terapii zastępczej rhGH jest osiągnięcie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) w zakresie 2 SDS od średniej skorygowanej względem wieku. Wyjściowe stężenie IGF-1 wynosiło SDS <-2, wskazując na głęboki niedobór hormonu wzrostu w analizowanej populacji pacjentów. Na podstawie danych odczytanych z wykresu można stwierdzić, iż po zastosowaniu leczenia preparatem Omnitrope® cel leczenia został

osiągnięty. Średnie zmiany stężenia IGF-1 uzyskane po 1 roku, 2, 3, 4, 5, i 6 latach leczenia znajdują się w zakresie 2 SDS od średniej skorygowanej względem wieku.

12.1.2. Parametry antropometryczne

W badaniu *Ferone 2017* analizowano wpływ terapii hormonem wzrostu na budowę i proporcję organizmu, czyli ocenę parametrów antropometrycznych takich jak: masa ciała, wskaźnik BMI oraz obwód talii. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane odnośnie analizowanych punktów końcowych. Wyniki raportowano po 12 msc, a następnie w cyklach rocznych (tj. po 2, 3, 4, 5, 6, 7 latach).

Tabela 39 Analiza profilu skuteczności: parametry antropometryczne (masa ciała, BMI, obwód talii) z badania PATRO dla Omnitrope® (*Ferone 2017* [33])

Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnich zmiana*	GRADE
Masa ciała w kg						
1 rok	rhGH Omnitrope®	36	80,4 (19,0)	78,1 (18,5)	-2,3	Niska
2 lata		30		76,9 (19,1)	-3,5	Niska
3 lata		20		72,5 (11,7)	-7,9	Niska
4 lata		22		77,2 (16,2)	-3,2	Niska
5 lat		16		75,2 (11,7)	-5,2	Niska
6 lat		10		81,2 (13,5)	0,8	Niska
7 lat		2		74 (14,6)	-6,4	Niska
BMI w kg/m ²						
1 rok	rhGH Omnitrope®	31	28,80 (5,70)	28,90 (5,40)	0,10	Niska
2 lata		22		27,00 (4,40)	-1,80	Niska
3 lata		14		26,60 (4,20)	-2,20	Niska
4 lata		21		27,50 (3,90)	-1,30	Niska
5 lat		14		27,30 (4,10)	-1,50	Niska
6 lat		9		29,30 (5,20)	0,50	Niska
7 lat		2		27,70 (4,20)	-1,10	Niska
Obwód talii w cm						
1 rok	rhGH Omnitrope®	17	94,6 (14,4)	94,5 (15,4)	-0,1	Niska
2 lata		9		95,7 (9,4)	1,1	Niska
3 lata		5		90,2 (9,7)	-4,4	Niska
4 lata		6		105,5 (18,5)	10,9	Niska
5 lat		4		94,5 (10,7)	-0,1	Niska
6 lat		2		88,3 (4,6)	-6,3	Niska

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; średnia zmiana przedstawiona względem wartości wyjściowych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że długoterminowa analiza włoskiej populacji pacjentów z badania PATRO wskazuje na nieznaczne obniżenie masy ciała po roku, 2, 3, 4, 5 i 7 latach w stosunku do wartości wyjściowych (zmiany w zakresie od -2,3 kg do -7,9 kg). Jedynie po

6 latach terapii zastępczej hormonem wzrostu odnotowano niewielki wzrost masy ciała względem wartości wyjściowych (tj. wzrost o 0,8 kg).

Jednym z objawów przedmiotowych występujących u osób dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu jest otyłość trzewna. Wyjściowy wskaźnik masy ciała BMI wynoszący 28,80 kg/m² (SD=5,70) potwierdza obecność w analizowanej populacji pacjentów nadwagi. Zastosowane leczenie rhGH było najczęściej związane z nieznacznym obniżeniem tego wskaźnika (tj. po 2, 3, 4, 5 i 7 latach leczenia). Jedynie w rocznym oraz 6-letnim okresie obserwacji obserwowano minimalne podwyższenie BMI (odpowiednio o 0,10 i 0,5 kg/m²). Należy jednak zaznaczyć, iż długoterminowe leczenie hormonem wzrostu nie skutkowało uzyskaniem prawidłowych wartości BMI (tj. wskazujących na prawidłową masę ciała).

W badaniu PATRO analizowano również dane dotyczące obwodu talii. Po 7 latach leczenia preparatem Omnitrope® uzyskano zmniejszenie obwodu talii o 6,3 cm. W pozostałych okresach obserwowano zarówno zwiększenie (maksymalnie o 10,9 cm po 4 latach), jak i zmniejszenie (po roku, 3, 5, 7 latach) tego parametru.

Obserwowane zmiany w zakresie wszystkich analizowanych parametrów antropometrycznych nie osiągnęły znamienności statystycznej, najprawdopodobniej z powodu małej wielkości analizowane próby.

12.1.3. Skład ciała

W publikacji *Ferone 2017* do badania PATRO przeprowadzono ocenę zmiany składu ciała na podstawie procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (ang. *body fat*, BF) oraz pomiaru beztłuszczowej masy ciała (ang. *lean body mass*, LBM). Szczegółowe dane dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabeli. Wyniki raportowano w okresie obserwacji wynoszącym od 1 roku do 6 lat.

Tabela 40 Analiza profilu skuteczności: skład ciała (LBM, BF) z badania PATRO dla Omnitrope® (*Ferone 2017* [33])

Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnich zmiana*	GRADE
Beztłuszczowa masa ciała (ang. <i>lean body mass</i> , LBM)						
1 rok	rhGH Omnitrope®	5	57,55 (7,03)	63,9 (8,6)	6,35	Niska
1,5 lat		5		59,6 (5,8)	2,05	Niska
3,5 lat		3		65,2 (1,3)	7,65	Niska
5 lat		2		45,4 (34,5)	-12,15	Niska
Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie (ang. <i>total fat mass</i> , TFM)						
1 rok	rhGH Omnitrope®	5	35,3 (9,4)	35,4 (7,5)	0,1	Niska
1,5 roku		7		36,1 (7,2)	0,8	Niska
3 lata		2		40,9 (0,3)	5,6	Niska
3,5 lat		6		37,8 (6,3)	2,5	Niska
5 lat		3		39,1 (7,8)	3,8	Niska
6 lat		2		38,5 (1,6)	3,2	Niska

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; średnia zmiana przedstawiona względem wartości wyjściowych

W badaniu PATRO (Ferone 2017) oceniano wpływ rhGH preparatem Omnitrope® na skład tkanek organizmu (zmiany w składzie ciała). Zastępcza terapia rhGH prowadzi do korzystnych zmian w zakresie składu ciała.

Po rocznym leczeniu Omnitrope® obserwowano nieznaczny wzrost beztłuszczowej masy ciała (średnio o 6,53%), podobnie jak po 1,5-rocznym, oraz 3,5-letnim leczeniu. Jedynie po 5 latach terapii obserwowano obniżenie analizowanego parametru LBM. Autorzy badania wskazują, że dla wszystkich analizowanych okresów, obserwowane zmiany nie były istotne statystycznie. Zdaniem autorów raportu, brak znamienności statystycznej wynika z małej liczebności analizowanej próby.

Wyjściowa ocena udziału tkanki tłuszczowej w analizowanej populacji pacjentów, wskazuje na obecność u nich nadwagi lub otyłości. W analizowanych okresach obserwacji (1 - 6 lat) nie zaobserwowano istotnego obniżenia masy tkanki tłuszczowej (brak istotności statystycznej).

12.1.4. Gospodarka węglowodanowa

W badaniu obserwacyjnym PATRO (Ferone 2017) punktami końcowymi analizy skuteczności praktycznej, oceniającymi gospodarkę węglowodanową w czasie terapii Omnitrope® były: poziom glukozy na czczo oraz stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Szczegółowe dane zostały zamieszczone w tabeli. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji do 6,5 lat (po roku, 2, 3, 4, 5, 6, 6,5 lat). Prezentowane dane zostały odczytane z wykresu za pomocą programu *GetData Graph Digitizer*.

Tabela 41 Analiza profilu skuteczności: gospodarka węglowodanowa (stężenie glukozy na czczo, HbA1c) z badania PATRO dla Omnitrope® (Ferone 2017 [33])

Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa (zakres)	Średnia wartość końcowa (zakres)	Średnia zmiana*	GRADE
Średnie stężenie HbA1c w %						
1 rok	rhGH Omnitrope®	29	5,61 (5,06; 6,13)	5,84 (5,32; 6,39)	0,23	Niska
2 lata		26		5,74 (5,06; 6,42)	0,13	Niska
3 lata		25		5,42 (4,55; 6,29)	-0,19	Niska
4 lata		21		5,35 (4,26; 6,48)	-0,26	Niska
5 lat		15		4,58 (3,29; 5,87)	-1,03	Niska
6 lat		10		4,61 (3,35; 5,90)	-1,00	Niska
6,5 lat		9		4,74 (3,52; 6,00)	-0,87	Niska
Średnie stężenie glukozy w mmol/L na czczo						
1 rok	rhGH Omnitrope®	39	4,68 (3,90; 5,48)	4,68 (3,90; 5,45)	0,00	Niska
2 lata		34		4,73 (3,77; 5,69)	0,05	Niska
3 lata		25		4,60 (3,66; 5,53)	-0,08	Niska
4 lata		19		4,99 (3,97; 6,03)	0,31	Niska
5 lat		18		4,60 (3,66; 5,53)	-0,08	Niska
6 lat		10		4,86 (4,18; 5,53)	0,18	Niska
6,5 lat		8		4,73 (4,08; 5,40)	0,05	Niska

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; średnia zmiana przedstawiona względem wartości wyjściowych

Prawidłowy wynik hemoglobiny glikowanej (poziom HbA1c) dla osoby zdrowej powinien być równy lub mniejszy niż 5,9%⁴. Z danych przedstawionych w tabeli wynika, iż średni wyjściowy poziom HbA1c w populacji włoskich pacjentów uczestniczących w badaniu PATRO był prawidłowy. Zastosowana 7-letnia terapia zastępcza rhGH nie była związana ze wzrostem parametru. Poziom hemoglobiny glikowanej w całym okresie obserwacji był prawidłowy (tj. poniżej 5,9%). Należy zaznaczyć, iż wraz z wydłużeniem okresu leczenia obserwowano obniżenie stężenia HbA1c o około 1%. Interpretując wynik badania HbA1c należy pamiętać, że ze względu na różne metody oznaczania, wartość progowa może się różnić między laboratoriami i zależy od stosowanej metody oznaczenia.

Natomiast prawidłowy wynik poziomu glukozy we krwi mieści się w granicach 70–99 mg/dL (3,9 do 5,5 mmol/L). Średni wyjściowy poziom glukozy we krwi we włączonym badaniu wynosił 4,68 mmol/L, a zatem mieścił się w granicach normy, nie wskazując na podejrzenie wystąpienia cukrzycy. W analizowanym 7-letnim okresie leczenia wszystkie odnotowane wartości poziomu glukozy we krwi były prawidłowe, nieprzekraczające 5 mmol/L.

Mając na uwadze prezentowane wyniki należy stwierdzić, że terapia preparatem Omnitrope® nie wpływa na przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

12.1.5. Gospodarka lipidowa

W badaniu obserwacyjnym PATRO (Ferone 2017) oceniano także poszczególne czynniki ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w oparciu o ocenę gospodarki lipidowej: poziom cholesterolu frakcji LDL i HDL na czczo oraz współczynnik HDL/LDL. Zastosowany okres obserwacji wyniósł 5 lat. Prezentowane dane zostały odczytane z wykresu za pomocą programu GetData Graph Digitizer.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42 Analiza profilu skuteczności: gospodarka lipidowa (cholesterol HDL, LDL, współczynnik HDL/LDL) z badania PATRO dla Omnitrope® (Ferone 2017 [33])

Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa (zakres)	Średnia wartość końcowa (zakres)	Średnia zmiana*	GRADE
Poziom cholesterolu frakcji LDL w mmol/L na czczo						
1 rok	rhGH Omnitrope®	23	3,52 (2,36; 4,69)	3,50 (2,44; 4,53)	-0,02	Niska
2 lata		17		3,26 (2,32; 4,23)	-0,26	Niska
3 lata		13		3,40 (2,32; 4,49)	-0,12	Niska
4 lata		9		3,44 (2,50; 4,37)	-0,08	Niska
5 lat		5		3,12 (2,60; 3,64)	-0,40	Niska

⁴ <http://cukrzycapolska.pl/kontrola/hba1c-hemoglobina-glikowana/>

Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa (zakres)	Średnia wartość końcowa (zakres)	Średnia zmiana*	GRADE
Poziom cholesterolu frakcji HDL w mmol/L na czczo						
1 rok	rhGH Omnitrope®	34	1,39 (0,95; 1,83)	1,43 (0,93; 1,93)	0,04	Niska
2 lata		27		1,49 (1,07; 1,93)	0,10	Niska
3 lata		21		1,47 (1,03; 1,91)	0,08	Niska
4 lata		16		1,67 (1,11; 2,23)	0,28	Niska
5 lat		13		1,45 (0,95; 1,97)	0,06	Niska
Współczynnik HDL/LDL						
1 rok	rhGH Omnitrope®	23	2,66 (1,67; 3,66)	2,82 (1,53; 4,11)	0,17	Niska
2 lata		17		2,29 (1,60; 2,99)	-0,36	Niska
3 lata		13		2,66 (1,52; 3,81)	0,00	Niska
4 lata		9		2,39 (1,35; 3,43)	-0,26	Niska
5 lat		5		2,71 (1,50; 3,93)	0,05	Niska

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; średnia zmiana przedstawiona względem wartości wyjściowych

Przy ocenie i interpretacji otrzymanych wyników należy na początku wskazać wartości prawidłowe analizowanych parametrów:

- LDL: poniżej 3,5 mmol/L; wartości graniczne - 3,5-4,0 mmol/L; wartości nieprawidłowe - powyżej 4,0 mmol/L;
- HDL - wartości prawidłowe dla mężczyzn: 0,9-1,8 mmol/L; dla kobiet: 1,0-2,1 mmol/L.

Średni wyjściowy poziom LDL oraz HDL w badaniu PATRO wyniósł odpowiednio 3,52 mmol/L i 1,39 mmol/L. W przypadku frakcji LDL uzyskano graniczne wartości (nieznacznie wykraczające poza normę), natomiast w przypadku frakcji HDL otrzymane wartości były w graniach normy (tj. prawidłowe). W czasie trwania badania nie odnotowano znaczących zmian względem wartości wyjściowych w ocenie obu parametrów. W przypadku oceny tzw. złego cholesterolu LDL, w okresie leczenia wynoszącego do 5 lat, obserwowano jego nieznaczne obniżenie względem wartości wyjściowych, świadcząc o pozytywnym kierunku działania ocenianej interwencji.

Autorzy publikacji *Ferrone 2017* wskazują, że w czasie trwania badania nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w ocenie współczynnika HDL/LDL.

Podsumowując, długoterminowe zastosowanie terapii preparatem Omnitrope® u pacjentów z ciężkim (znacznym) niedoborem hormonu wzrostu nie wpływa na pogorszenie i przebieg gospodarki lipidowej.

12.2. Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa stosowania preparatu Omnitrope® włączono 1 badanie *PATRO Adults study* (cytowane w raporcie, jako badanie PATRO) opisane w postaci 2 pełnotekstowych publikacji (*Ferrone 2017* [33], *Beck-Peccoz 2012* [8]) oraz w formie 4 abstraktów [13, 12, 72, 10, 9]

i 2 posterów konferencyjnych [11, 14] prezentowanych w ramach *European Congress of Endocrinology* oraz *Endocrine Society*. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu otrzymujący leczenie preparatem Omnitrope®. Badanie PATRO zostało przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej i stanowi obserwacyjne, postmarketingowe badanie bez grupy kontrolnej.

W niniejszym rozdziale zostaną przedstawione wyniki zarówno z pełnotekstowej publikacji *Ferrone 2017*, jak również najbardziej aktualne dane z posterów i/lub abstraktów konferencyjnych, w których uwzględniono wyniki analizy wstępnej dla dużej kohorty pacjentów (powyżej 1000 pacjentów) obejmującej najdłuższy okres *follow-up*.

Dostępne wyniki *Ferrone 2017* [33] dotyczą 67 pacjentów, którzy otrzymali preparat Omnitrope® przez średnio $45,4 \pm 24,3$ miesięcy.

Wiarygodność badania została oceniona za pomocą skali NICE. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku 18.5.4.

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);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu;
- Zmiana obserwowanych zdarzeń niepożądanych po zastosowanej terapii zastępczej hormonem wzrostu Omnitrope® (tj. brak zmiany, wzrost, redukcja, przerwanie, rezygnacja oraz brak danych).

12.2.1. Zgony

Dane dotyczące liczby odnotowanych zgonów w czasie leczenia preparatem Omnitrope® przedstawiono w posterze konferencyjnym *Beck-Peccoz 2016* [11].

W analizowanym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej (data odcięcia: marzec 2016 r.) obserwowano bardzo niski odsetek zgonów u pacjentów otrzymujących rhGH w postaci preparatu Omnitrope® wynoszący 0,8%. Na 1043 pacjentów włączonych do analizy bezpieczeństwa odnotowano 8 zgonów (2 przypadki glejaka mózgu, 1 przypadek nowotworu płuc, 2 przypadki incydentów mózgowo-naczyniowych, 1 przypadek niewydolności

serca, 1 przypadek sepsy oraz 1 zgon z przyczyn nieznanych). 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.

12.2.2. 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 43 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania PATRO dla Omnitrope® (Beck-Peccoz 2017 [9]), Ferrone 2017 [33])

Badanie (publikacja)	Czas trwania leczenia w miesiącach, średnia (SD)	rhGH Omnitrope®		GRADE
		N	n (%)	
Utraty pacjentów ogółem				
PATRO (Beck-Peccoz 2017 [9])	b.d. (data odcięcia: XII 2016 r.)	1121	188 (16,77*)	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	15 (22,4)	Niska
Utraty pacjentów z powodu AEs				
PATRO (Beck-Peccoz 2017 [9])	b.d. (data odcięcia: XII 2016 r.)	1121	47 (4,19*)	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	1 (6,7)	Niska

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Odsetek utraty pacjentów z badania ogółem waha się od prawie 17% do ponad 22% (populacja włoska) w zależności od analizowanego źródła danych (różniące się znacząco liczebnością próby: 1121 pac. vs 67 pac.).

Odsetek pacjentów (4,2% - 6,7%), którzy przegrali leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był niski i nie przekraczał 10%.

Na tej podstawie można wnioskować, że długotrwałe stosowanie terapii zastępczej hormonem wzrostu Omnitrope® jest dobrze tolerowane i nie powoduje zwiększenia częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W populacji włoskiej (N=67 pac.) z publikacji Ferrone 2017 wymienione powody rezygnacji z leczenia to: brak zgody na kontynuowania iniekcji (n=2; 13,3%), zdarzenia niepożądane (n=1; 6,7%), skierowanie do innego endokrynologa (n=1; 6,7%), niestosowanie się do zaleceń terapeutycznych (n=1; 6,7%), utrata z okresu *follow-up* (n=2; 13,3%).

Natomiast wśród powodów rezygnacji (na 1043 z badania przedwcześnie utracono 159 pacjentów; 15,2%) autorzy posteru konferencyjnego

Beck-Peccoz 2016 [11] wymieniają wystąpienie braku zgody na kontynuowanie iniekcji (n=32 pac.), utratę z okresu *follow-up* (9 pacjentów), *switch* na leczenie innym preparatem rhGH (9 pac.).

12.2.3. 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 44 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, prawdopodobnie związane z leczeniem) z badania PATRO dla Omnitrope® (Beck-Peccoz 2017 [9]), Ferrone 2017 [33])

Badanie (publikacja)	Czas trwania leczenia w miesiącach, średnia (SD)	rhGH Omnitrope [®]		GRADE
		N	n (%)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)				
PATRO (Beck-Peccoz 2017 [9])	b.d. (data odcięcia: XII 2016 r.)	1121	247 (22,0)	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	10 (14,9)	Niska
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem				
PATRO (Beck-Peccoz 2017 [9])	b.d. (data odcięcia: XII 2016 r.)	1121	17 (1,5)	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	0 (0,0)	Niska

W populacji włoskiej (Ferrone 2017) dla prawie 4-letniego okresu obserwacji odnotowano 14 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 10 pacjentów (14,9%), ale żadne z obserwowanych SAEs nie było związane z zastosowanym leczeniem rhGH. U 1 pacjenta po 2 latach terapii zastępczej rhGH wystąpił rak podstawnomórkowy, który w opinii badaczy nie był związany z zastosowanym leczeniem (pacjent został wyleczony). W czasie badania nie zidentyfikowano wystąpienia innego przypadku nowotworu.

W najbardziej aktualnym abstrakcie konferencyjnym Beck-Peccoz 2017 [9] do badania PATRO, w którym wyniki przedstawiono na 1121 pacjentów odnotowano 444 ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych u 247 pacjentów (22%). Należy jednak zauważyć, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAEs prawdopodobnie związane z leczeniem był bardzo niski i wynosił 1,5% (26 SAEs odnotowanych u 17 pac.). Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem wystąpił 1 przypadek cukrzycy.

W pozostałych abstraktach / posterach konferencyjnych przeprowadzonych w krótszym okresie obserwacji oraz na mniejszych populacjach, częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wahała się od 7,4% - 17,9%, z czego częstość wystąpienia SAEs prawdopodobnie związanych z leczeniem była bardzo niska i oscylowała wokół wartości od 0,2% do 1,7%.

12.2.4. 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 45 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane (ogółem, prawdopodobnie związane z leczeniem) z badania PATRO dla Omnitrope® (Beck-Peccoz 2017 [9]), Ferrone 2017 [33])

Badanie (publikacja)	Czas trwania leczenia w miesiącach, średnia (SD)	rhGH Omnitrope®		GRADE
		N	n (%)	
Zdarzenia niepożądane (AEs)				
PATRO (Beck-Peccoz 2017 [9])	b.d. (data odcięcia: XII 2016 r.)	1121	665 (59,3)	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	37 (55,2)	Niska
Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem (ang. <i>adverse drug reaction</i> , ADR)				
PATRO (Beck-Peccoz 2017 [9])	b.d. (data odcięcia: XII 2016 r.)	1121	80 (7,1)	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	3 (4,5)	Niska

W czasie trwania badania PATRO (wyniki dla N=1121) odnotowano łącznie 2455 zdarzeń niepożądanych wśród 665 pacjentów (59,3%). Łącznie u 80 chorych (7,1%) odnotowano 139 ADR (tj. zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem). Wśród raportowanych ADRs należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (19 chorych), zaburzenia układu nerwowego (23 chorych) i zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (24 chorych).

Wyniki badania PATRO dla populacji włoskiej (Ferrone 2017) są zbliżone do populacji ogólnej badania (tj. międzynarodowej, opisanej powyżej). U 37 pacjentów (55,2%) odnotowano łącznie 89 zdarzeń niepożądanych ogółem, z czego jedynie 4,5% (3 pacjentów) zostało zakwalifikowanych przez badaczy za mający prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (6 ADRs: 2 bóle stawów, 2 bóle mięśniowe, 1 wzdęcie, 1 niedoczulica).

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

12.2.5. Cukrzyca

W badaniu PATRO oceniono częstość występowania cukrzycy podczas terapii rhGH. Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 46 Analiza profilu bezpieczeństwa: cukrzyca z badania PATRO dla Omnitrope® (Ferrone 2017 [33], Beck-Peccoz 2017 [9])

Parametr	Omówienie	GRADE
Gospodarka węglowodanowa	W badaniu PATRO (abstrakt Beck-Peccoz 2017) odnotowano 1 przypadek cukrzycy, który w opinii badaczy był prawdopodobnie związany z zastosowanym leczeniem. Ponadto w populacji włoskiej (publikacja Ferrone 2017) wskazano, że u 2 pacjentów w czasie trwania badania zdiagnozowana została cukrzyca, przy czym nie została ona uznana za zdarzenia niepożądane mające związek z zastosowanym leczeniem. W czasie trwania badania zarówno średni poziom glukozy, jak i HbA1c nie uległ zmianie.	Niska

12.2.6. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Długoterminowe badanie PATRO (publikacja Ferrone 2017) szeroko przedstawiło ocenę bezpieczeństwa zastosowania rhGH Omnitrope®. W tabeli zamieszczono zdarzenia niepożądane występujące, u co najmniej 2 pacjentów. Wyniki przedstawiono na wszystkich pacjentów analizowanych w badaniu (ang. *safety analysis set*) tj. 67 chorych. Średni okres obserwacji zastosowany w publikacji wyniósł 45,4 miesiące (z datą odcięcia danych: sierpień 2015 r.).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 2 pacjentów z badania PATRO dla Omnitrope® (Ferrone 2017 [33])

Zdarzenia niepożądane	Czas trwania leczenia w miesiącach, średnia (SD)	rhGH Omnitrope®		GRADE
		N	n (%)	
Zdarzenia niepożądane (AEs) występujące u ≥2 pacjentów				
Ból stawów (artralgia)	45,4 (24,3)	67	6 (9,0)	Niska
Astenia (zmęczenie)		67	5 (7,5)	Niska
Bezsennaść		67	4 (6,0)	Niska
Ból głowy		67	3 (4,5)	Niska
Ból pleców		67	2 (3,0)	Niska
Hipokaliemia		67	2 (3,0)	Niska
Skurcze mięśni		67	2 (3,0)	Niska
Myalgia (ból mięśni)		67	2 (3,0)	Niska
Parestazja		67	2 (3,0)	Niska
Zwiększenie masy ciała		67	2 (3,0)	Niska

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu PATRO (publikacja Ferrone 2017) zaliczono: bóle stawów, zmęczenie oraz bezsenność. Mając na uwadze fakt, iż odsetki wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych są niskie (nieprzekraczające 10%) można wnioskować, że długotrwałe stosowanie rhGH jest dobrze tolerowane i nie powoduje zwiększenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

12.2.7. Zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia

W badaniu PATRO (poster *Beck-Peccoz 2016* [11], publikacja *Ferrone 2017* [33]) analizowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych w zależności od stopnia ich nasilenia (tj. łagodne, umiarkowane, poważne). Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia z badania PATRO dla Omnitrope® (*Beck-Peccoz 2016* [11], *Ferrone 2017* [33])

Badanie (publikacja)	Czas trwania leczenia w miesiącach, średnia (SD)	rhGH Omnitrope®			GRADE
		N	n (%)	Liczba AEs	
AEs o łagodnym stopniu nasilenia					
PATRO (Beck-Peccoz 2016 [11])	b.d. (data odcięcia: III 2016 r.)	1043	469 (45,0)	1351	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	33 (49,3)	54	Niska
AEs o umiarkowanym (średnim) stopniu nasilenia					
PATRO (Beck-Peccoz 2016 [11])	b.d. (data odcięcia: III 2016 r.)	1043	259 (24,8)	521	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	16 (23,9)	32	Niska
AEs o poważnym (dużym) stopniu nasilenia					
PATRO (Beck-Peccoz 2016 [11])	b.d. (data odcięcia: III 2016 r.)	1043	59 (5,7)	94	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	3 (4,5)	3	Niska

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że długoterminowa terapia zastępcza hormonem wzrostu w postaci preparatu Omnitrope® jest związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym (45%-49,3%) do umiarkowanego (23,9%-24,8%). Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych o dużym nasileniu (poważnych) była bardzo niska i wynosiła około 5%. U prawie 50% pacjentów obserwowano zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu, a u ¼ pacjentów o nasileniu umiarkowanym, wskazując tym samym na dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji w rzeczywistej praktyce klinicznej.

12.2.8. Działania niepożądane w zależności od stopnia nasilenia

W posterze konferencyjnym *Beck-Peccoz 2016* [11] do PATRO prezentowanym w ramach *European Congress of Endocrinology* przedstawiono informacje dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem (tj. działań niepożądanych, ADR) w zależności od stopnia nasilenia. Analizowano ADR z częstością występowania >0,001 /pacjento-lata wg klasyfikacji Układów i Narządów MedDRA. Wyniki z badania PATRO zostały przedstawione na wszystkich pacjentów analizowanych w badaniu (ang. *safety analysis*) tj. na N=1043 pac. Szczegółowe dane zestawiono w tabeli.

Tabela 49 Analiza profilu bezpieczeństwa: ADR z częstością występowania >0,001 dla Omnitrope® - PATRO (Beck-Peccoz 2016 [11])

Działania niepożądane	Czas trwania leczenia w miesiącach, średnia (SD)	rhGH Omnitrope®			GRADE
		N	n (%*)	Częstość występowania±	
ADR ogółem^					
Ból głowy	b.d. (data odcięcia: III 2016 r.)	1043	9 (0,9)	3,97	Niska
Myalgia (ból mięśni)		1043	9 (0,9)	3,97	Niska
Obrzęk obwodowy		1043	8 (0,8)	3,52	Niska
Ból stawów (artralgia)		1043	6 (0,6)	2,64	Niska
Zmęczenie		1043	4 (0,4)	1,76	Niska
Bóle kończyn		1043	4 (0,4)	1,76	Niska
Zatrzymanie płnów		1043	4 (0,4)	1,76	Niska
Parestazja		1043	3 (0,3)	1,32	Niska
ADR* o łagodnym stopniu nasilenia					
Ból głowy	b.d. (data odcięcia: III 2016 r.)	1043	3 (0,3)	-	Niska
Myalgia (ból mięśni)		1043	4 (0,4)	-	Niska
Obrzęk obwodowy		1043	7 (0,7)	-	Niska
Ból stawów (artralgia)		1043	4 (0,4)	-	Niska
Zmęczenie		1043	3 (0,3)	-	Niska
Bóle kończyn		1043	0 (0,0)	-	Niska
Zatrzymanie płnów		1043	3 (0,3)	-	Niska
Parestazja		1043	2 (0,2)	-	Niska
ADR* o umiarkowanym stopniu nasilenia					
Ból głowy	b.d. (data odcięcia: III 2016 r.)	1043	6 (0,6)	-	Niska
Myalgia (ból mięśni)		1043	5 (0,5)	-	Niska
Obrzęk obwodowy		1043	1 (0,1)	-	Niska
Ból stawów (artralgia)		1043	2 (0,2)	-	Niska
Zmęczenie		1043	1 (0,1)	-	Niska
Bóle kończyn		1043	4 (0,4)	-	Niska
Zatrzymanie płynów		1043	1 (0,1)	-	Niska
Parestazja		1043	1 (0,1)	-	Niska
ADR* o dużym stopniu nasilenia					
Ból głowy	b.d. (data odcięcia: III 2016 r.)	1043	0 (0,0)	-	Niska
Myalgia (ból mięśni)		1043	0 (0,0)	-	Niska
Obrzęk obwodowy		1043	0 (0,0)	-	Niska
Ból stawów (artralgia)		1043	0 (0,0)	-	Niska
Zmęczenie		1043	0 (0,0)	-	Niska
Bóle kończyn		1043	0 (0,0)	-	Niska
Zatrzymanie płynów		1043	0 (0,0)	-	Niska
Parestazja		1043	0 (0,0)	-	Niska

^ADR z częstością występowania > 0,001/pacjento-lata; *Obliczone na podstawie dostępnych danych; ±Zdefiniowane, jako liczba pacjentów wyrażona w postaci ADR na 1000 pacjento-lat.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi po długotrwałym stosowaniu terapii zastępczej preparatem Omnitrope® były: bóle głowy i bóle mięśni (po 9 pacjentów), obrzęki obwodowe (8 pacjentów) oraz bóle stawów

(6 pacjentów). Pozostałe obserwowane ADR to: zmęczenie, bóle kończyn, zatrzymanie płynów, parestezja. Nasilenie raportowanych działań niepożądanych było łagodne do umiarkowanego. Nie odnotowano wystąpienia ADR o dużym stopniu nasilenia. Podsumowując, częstość występowania analizowanych działań niepożądanych była niska, nieprzekraczająca pacjento-lat, wskazują na dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji docelowej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

12.2.9. Zmiana zdarzeń niepożądanych po zastosowanym leczeniu preparatem Omnitrope®

W badaniu PATRO (poster *Beck-Peccoz 2016* [11], publikacja *Ferrone 2017* [33]) analizowano zmianę obserwowanych zdarzeń niepożądanych po zastosowanej terapii zastępczej hormonem wzrostu Omnitrope®. Analizowano następujące parametry: brak zmiany, wzrost, redukcję przerwanie, rezygnację oraz brak danych w zakresie analizowanego punktu końcowego. Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50 Analiza profilu bezpieczeństwa: zmiana zdarzeń niepożądanych po zastosowanym leczeniu preparatem Omnitrope® - PATRO (*Beck-Peccoz 2016* [11], *Ferrone 2017* [33])

Badanie (publikacja)	Czas trwania leczenia w miesiącach, średnia (SD)	rhGH Omnitrope®			GRADE
		N	n (%)	Liczba AEs	
Brak zmiany AEs					
PATRO (Beck-Peccoz 2016 [11])	b.d. (data odcięcia: III 2016 r.)	1043	539 (51,7)	1784	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	33 (49,3)	76	Niska
Wzrost AEs					
PATRO (Beck-Peccoz 2016 [11])	b.d. (data odcięcia: III 2016 r.)	1043	21 (2,0)	30	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	b.d.	b.d.	Niska
Redukcja AEs					
PATRO (Beck-Peccoz 2016 [11])	b.d. (data odcięcia: III 2016 r.)	1043	47 (4,5)	71	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	2 (3,0)	3	Niska
Przerwanie					
PATRO (Beck-Peccoz 2016 [11])	b.d. (data odcięcia: III 2016 r.)	1043	37 (3,5)	60	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	5 (7,5)	8	Niska
Rezygnacja trwała					
PATRO (Beck-Peccoz 2016 [11])	b.d. (data odcięcia: III 2016 r.)	1043	41 (3,9)	66	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	b.d.	b.d.	Niska
Brak danych (ang. missing)					
PATRO (Beck-Peccoz 2016 [11])	b.d. (data odcięcia: III 2016 r.)	1043	10 (1,0)	14	Niska
PATRO (Ferrone 2017 [33])	45,4 (24,3)	67	1 (1,5)	2	Niska

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że długoterminowa terapia zastępcza hormonem wzrostu w postaci preparatu Omnitrope® jest

najczęściej związana z brakiem zmiany w zakresie raportowanych AEs. Zwiększenie (2%) lub zmniejszenie (3% - 4,5%) 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.

13. Ocena efektywności praktycznej (rzeczywistej) preparatu Genotropin® w leczeniu dorosłych pacjentów z GHD

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano rejestr danych KIMS (*Pfizer International Metabolic Database*) spełniający założone kryteria włączenia. Gromadzenie danych w rejestrze przebiegało w latach 1994 – 2012 i objęło pacjentów dorosłych zarówno przyjmujących terapię zastępczą rhGH, jak i chorych niepoddanych wcześniejszemu leczeniu. W ramach bazy KIMS udało się zgromadzić dane dla populacji 16 000 pacjentów, spośród 31 krajów. Przedmiotem analiz (na bazie dostępnych danych z KIMS) było rozszerzenie informacji o korzyściach praktycznych z zastosowania leczenia substytucyjnego rhGH, bezpieczeństwa terapii oraz możliwości oceny m.in. stopnia poprawy jakości życia pacjentów, czy oszacowania wskaźników ekonomicznych związanych z chorobą.

Głównym (w ocenie klinicznej) celem leczenia dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu jest poprawa jakości życia, zmniejszenie śmiertelności oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [3, 47]. Należy zauważyć, że we włączonych badaniach RCT, oprócz oceny jakości życia (QoL-AGHDA), analizowano jedynie surogatowe punkty końcowe tj. stężenie IGF-1, parametry antropometryczne, skład ciała, parametry dot. kości, czy gospodarki węglowodanowej na podstawie których nie było możliwości oszacowania związku przyczynowo-skutkowego związanego z przebiegiem choroby (tj. choroby niedokrwiennej serca oraz udaru). Powodem braku oceny ww. parametrów w badaniach RCT był zbyt krótki okres obserwacji, wynoszący maksymalnie 2 lata. Należy jednak zauważyć, że w analizowanym schorzeniu (GHD), w którym nie istnieje inna opcja terapeutyczna, niż zastosowanie hormonu wzrostu, nieetycznym byłoby prowadzenie badań RCT w dłuższym okresie obserwacji. Z tego względu długoterminowe dane z rejestru KIMS oceniające m.in. ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, czy udaru stanowią istotne źródło danych dot. oceny twardych punktów końcowych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 74 publikacje dla rejestru KIMS. Do niniejszej analizy zostaną włączone:

- ☐ publikacje oceniające istotne punkty końcowe w analizowanej jednostce chorobowej tj.: jakość życia, stężenie IGF-1, gospodarka lipidowa, gospodarka węglowodanowa, parametry antropometryczne;
- ☐ oceniające skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo rhGH w populacji pacjentów z CO-GHD i AO-GHD ogółem.

Tabela 51 Charakterystyka publikacji dla rejestru KIMS

Badanie	Publikacja	Typ	N	Okres obserwacji	Ref.
Efektywność praktyczna (rzeczywista)					
Rejestr KIMS	<i>Spielhagen 2011</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	440	Powyżej 10 lat (zakres: 4 do 10 lat)	[71]
	<i>Abs 1999</i>	Obserwacyjne z grupą kontrolną* (prospektywne)	1 034	818 pacjento-lat (średnia 0,79 lat, mediana 0,73; zakres: 0,0; 2,76 lat)	[2]
	<i>Koltowska-Haggstrom 2006</i>	Obserwacyjne z grupą kontrolną^ (prospektywne)	1 686	Do 8 lat	[47]
	<i>Abs 2006</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	2 589	2 lata	[3]
	<i>Kreitschmann-Andermahr 2012</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)	745	3 lata	[48]
	<i>Gutierrez 2008</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (retrospektywne)	11 374	6 lat	[39]
	<i>Saller 2006</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	503	2 lata	[64]
	<i>Moock 2009</i>	Obserwacyjne z grupą kontrolną* (prospektywne)	651	12 msc	[57]
	<i>Svensson 2004</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	237	3 lata	[74]
	<i>Monson 2003</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	1 565	12 msc	[56]
	<i>Feldt-Rasmussen 2004</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	2 764	12 msc	[32]
	<i>Gaillard 2012</i>	Obserwacyjne z grupą kontrolną^^ (prospektywne)	13 983	Średni okres obserwacji: 4,9 lat (max. 16,7 lat)	[35]
	<i>Schneider 2011</i>	Badania kliniczno-kontrolne zagnieżdżone** (prospektywne)	344	do 4 lat	[67]
	<i>Hernberg-Ståhl 2001</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	304	12 msc	[41]
	<i>Bengtsson 1999</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	665	12 msc	[15]
	<i>Tritos 2013</i>	Obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	231	4 lata	[75]

* grupę kontrolną stanowiła próba z populacji ogólnej (N=2 734);^ grupę kontrolną stanowiła próba z populacji ogólnej (N=4 480), & grupy kontrolne: 1) próba z populacji ogólnej (MONICA i PROCAM studies), 2) pacjenci z GHD uczestniczący w 43 badaniach klinicznych; ^^ grupę kontrolną stanowiła próba z populacji ogólnej; ** grupę kontrolną stanowiła próba z populacji z badania DETECT study, N=664.

W publikacjach do rejestru KIMS znajdują się najprawdopodobniej dane dotyczące tych samych pacjentów, zatem zasadnym jest odniesienie się do danych dotyczących najliczniejszej populacji (powyżej 1000 chorych).

Ponadto, ze względu na długotrwałe oczekiwanie na wystąpienie korzystnych efektów substytucji rhGH (przede wszystkim z zakresie wpływu na gęstość mineralną kośćca, gospodarkę węglowodanową, jak i stopniową poprawę jakości życia w ciągu kilku lat) eksperci medyczni zaangażowani w projekt wskazują, iż zasadnym jest ocena skuteczności rhGH w jak najdłuższym okresie obserwacji. [59, 51] Biorąc pod uwagę powyższe, do analizy zostaną włączone publikacje oparte na dużej liczbie próby (populacja >1000 pacjentów) i/lub oceniające klinicznie istotne punkty końcowe (np. dotyczące jakości życia, gospodarki węglowodanowej) i/lub przedstawiające wyniki w długim okresie leczenia/obserwacji.

A zatem do analizy włączono następujące publikacje: Gutierrez 2008, Kołtowska-Haggstrom 2006, Abs 1999, Abs 2006, Gaillard 2012, Schneider 2011. Wybrane opracowania nie biorą jednak pod uwagę oceny istotnego punktu końcowego, jakim jest stężenie IGF-1 w surowicy, który służy do oceny monitorowania skuteczności terapii rhGH. Opracowanie Spielhagen 2011, pomimo, iż przeprowadzone zostało na mniejszej populacji (N=440), niż pozostałe opracowania, ocenia ww. parametr (IGF-1) w długim okresie obserwacji wynoszący do 10 lat. Mając powyższe na uwadze, zasadne jest również włączenie powyższej publikacji do analizy. Ponadto, odstąpiono od uwzględnienia wyników z publikacji Monson 2003 oraz Feldt-Rasmussen 2004 ze względu, iż wyniki podane były wyłącznie u pacjentów z AO-GHD po okresie 12 msc oraz z podziałem ze względu na wiek (<65 r.ż. oraz >65 r.ż.). Szczegółowe charakterystyki badań zamieszczono w rozdziale załączniki 18.1.

W większości włączonych opracowań opisujących rejestr KIMS występowała grupa kontrolna:

- ☐ Kołtowska-Haggstrom 2006: próba z populacji ogólnej;
- ☐ Abs 1999: 1) próba z populacji ogólnej (*MONICA* i *PROCAM studies*), 2) pacjenci z GHD uczestniczący w 43 badaniach klinicznych;
- ☐ Gaillard 2012: próba z populacji ogólnej;
- ☐ Schneider 2011: próba z populacji z badania *DETECT study*, N=664.

Głównym kryterium włączenia pacjentów do rejestru KIMS była zdiagnozowany GHD przy pomocy testu stymulacyjnego. W 2 opracowaniach (Abs 2006, Abs 1999) podano informację, iż włączano chorych z GH <3 ng/mL w teście tolerancji, co świadczy, iż byli to chorzy z ciężką postacią choroby.

W publikacji Gutierrez 2008 wskazano, że spośród 11 374 chorych biorących udział w badaniu 84,2% z nich pochodziło z Europy.

Pacjentów z rejestru skategoryzowano do 3 grup: wcześniej nieleczeni rhGH (*true naive*), nieotrzymujący rhGH przynajmniej 6 msc od momentu włączenia do rejestru KIMS (*semi-naive*), lečení rhGH w momencie włączenia do rejestru KIMS (*non-naive*) (Gutierrez 2008).

U większości chorych początek choroby wystąpił w wieku dorosłym (AO-GHD): od 68,4% (*Spielhagen 2011*) do 94% (*Kołtowska-Haggstrom 2006*) oraz zdecydowana większość pacjentów charakteryzowała się niedoczynnością wielohormonalną (85%, *Gutierrez 2008*). Główną przyczyną wystąpienia niedoboru hormonu wzrostu był guz przysadki mózgowej/podwzgórza.

Stosunek płci wynosił w przybliżeniu 1:1, a średnia wieku pacjentów w momencie włączenia do rejestru KIMS z najliczniejszej próby *Gutierrez 2008* wynosiła 44,3 lata.

Zastosowane w badaniu średnie dawki rhGH były podobne i mieściły się w zakresie dawek zalecanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Omnitrope®.

Publikacje analizujące dane z rejestru KIMS oceniały efektywność praktyczną (skuteczność oraz bezpieczeństwo) rhGH stosowanego w długim okresie czasu – od 1 roku (*Abs 1999*), aż do 10 lat terapii (*Spielhagen 2011*).

Badania włączone do efektywności praktycznej (rejestr KIMS) charakteryzowały się wysoką wiarygodnością, uzyskując od 7 do 8 punktów w skali NICE oraz 7-8 na 9 gwiazdek w skali NOS.

Charakterystyki włączonych badań przedstawiono w rozdziale 18.1.4. Wiarygodność zidentyfikowanych badań została oceniona za pomocą skali NOS lub NICE i przedstawiona w załączniku 18.5.4.

13.1. Skuteczność praktyczna

Analiza skuteczności praktycznej została przeprowadzona na podstawie oceny następujących punktów końcowych:

- ☐ Stężenie IGF-1 w surowicy (*Spielhagen 2011* [71]);
- ☐ Jakość życia w skali QoL-AGHDA (*Spielhagen 2011* [71], *Gutierrez 2008* [39], *Kołtowska-Haggstrom 2006* [47]);
- ☐ Gospodarka węglowodanowa (*Spielhagen 2011* [71]);
- ☐ Gospodarka lipidowa (*Abs 2006* [3], *Gutierrez 2008* [39], *Spielhagen 2011* [71]);
- ☐ Parametry sercowo-naczyniowe (*Gutierrez 2008* [39], *Abs 2006* [3]);
- ☐ Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (*Schneider 2011* [67]);
- ☐ Skład ciała (*Abs 2006* [3]);
- ☐ Parametry dot. kości (*Gutierrez 2008*);
- ☐ Parametry antropometryczne (*Gutierrez 2008* [39], *Abs 2006* [3], *Spielhagen 2011* [71], *Schneider 2011* [67]).

13.1.1. Stężenie IGF-1 w surowicy

W publikacji *Spielhagen 2011* [71] oceniono stężenie IGF-1 w surowicy w okresie obserwacji wynoszącym do 10 lat. W publikacji *Gutierrez 2008* [39], poddano również ocenie IGF-1 w surowicy po 1, 3 oraz po 6 latach terapii rhGH, przy czym wyniki zaprezentowano wyłącznie na subpopulację pacjentów w zależności od przyczyny choroby. W związku, iż kryterium włączenia stanowi ocena efektywności praktycznej rhGH w populacji pacjentów ogółem, czyli GHD (AO-GHD i CO-GHD) odstąpiono od przedstawienia wyników z ww. publikacji.

Ocena IGF-1 w surowicy została skorygowana względem płci oraz wieku. Wyniki przedstawiono w postaci SDS (odchylenie standardowe) oraz jako średnia IGF-1 wyrażona w ng/mL. W tabeli przedstawiono wyniki dla 1, 2 i 10-letniego okresu obserwacji.

Tabela 52 Wyniki skuteczności klinicznej: średnie stężenie IGF-1 w surowicy w SDS: rhGH - Genotropin® (*Spielhagen 2011* [71])

Płeć M/K	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa, (SD)*	N	Średnia wartość końcowa, (SD)*	Różnica średnich końcowych (95% CI)*	GRADE
Średnie stężenie IGF-1 w SDS w surowicy po 1 roku terapii							
M	rhGH	84	-1,9 (2,7)	101	0,2 (2,01)	2,10 (1,40; 2,80)	Niska
K		89	-2,4 (1,9)	106	-0,6 (2,06)	1,80 (1,24; 2,36)	
Średnie stężenie IGF-1 SDS w surowicy po 2 latach terapii							
M	rhGH	84	-1,9 (2,7)	158	0,3 (2,5)	2,20 (1,50; 2,90)	Niska
K		89	-2,4 (1,9)	137	-0,6 (2,3)	1,80 (1,25; 2,35)	
Średnie stężenie IGF-1 SDS w surowicy po 10 latach terapii							
M	rhGH	84	-1,9 (2,7)	49	0,1 (1,4)	2,00 (1,30; 2,70)	Niska
K		89	-2,4 (1,9)	34	0,0 (1,2)	2,40 (1,84; 2,96)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; M-mężczyźni, K-kobiety

Celem terapii rhGH jest osiągnięcie stężenia IGF-1 w surowicy w zakresie 2 SDS. Niezależnie od okresu obserwacji oraz płci uzyskano wysoki wzrost stężenia IGF-1 wynoszący około 2,00 SDS, wyższy niż na początku terapii. Obliczone różnice średnich końcowych po 1 roku, 2 oraz 10 latach terapii rhGH wykazały znamiennej statystycznie różnicę względem wartości wyjściowych w stężeniu IGF-1 wyrażonego, jako SDS.

Tabela 53 Wyniki skuteczności klinicznej: średnie stężenie IGF-1 w surowicy w ng/mL: rhGH - Genotropin® (Spielhagen 2011 [71])

Płeć M/K	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa (SD)*	N	Średnia wartość końcowa (SD)*	Różnica średnich końcowych (95% CI)*	GRADE
Średnie stężenie IGF-1 w surowicy w ng/mL po 1 roku terapii							
M	rhGH	84	144,3 (108,1)	101	248,0 (123,6)	103,70 (70,30; 137,10)	Niska
K		89	114,6 (84,9)	106	187,6 (104,0)	73,00 (46,48; 99,52)	
Średnie stężenie IGF-1 w surowicy w ng/mL po 2 latach terapii							
M	rhGH	84	144,3 (108,1)	158	252,7 (143,0)	108,40 (76,28; 140,52)	Niska
K		89	114,6 (84,9)	137	186,3 (123,0)	71,70 (44,58; 98,82)	
Średnie stężenie IGF-1 w surowicy w ng/mL po 10 latach terapii							
M	rhGH	84	144,3 (108,1)	49	177,3 (81,9)	33,00 (0,44; 65,56)	Niska
K		89	114,6 (84,9)	34	153,4 (bd)	Δ = 38,8*	

*obliczono na podstawie dostępnych danych; M-mężczyźni, K-kobiety; Δ zmiana po zastosowanym okresie leczenia względem wartości wyjściowych

Odnotowano statystycznie istotny wzrost stężenia IGF-1 względem wartości wyjściowych po roku terapii rhGH (zarówno dla kobiet jak i mężczyzn). W czasie trwania 2-letniego okresu leczenia, wartości IGF-1 w surowicy pozostawały stabilne. Średnie stężenie IGF-1 po 10 latach terapii również było znacząco wyższe w porównaniu do wartości sprzed terapii rhGH (płeć męska).

13.1.2. Jakość życia

W publikacji Gutierrez 2008 [39] poddano analizie liczbę pacjentów, u których stwierdzono nieprawidłowe wyniki w skali QoL-AGHDA definiowane, jako uzyskanie powyżej 4 oraz 5 punktów w ocenianej skali, odpowiednio u mężczyzn, jak i u kobiet. Wyniki przedstawiono po 1, 3 oraz 6 latach terapii rhGH. Szczegółowe dane podano w tabeli poniżej.

Tabela 54 Wyniki skuteczności klinicznej: jakość życia w skali QoL-AGHDA: rhGH - Genotropin® (Gutierrez 2008 [39])

Interwencja	N*	Wartość wyjściowa	N*	Wartość końcowa	GRADE
		n* (%)*		n* (%)*	
Nieprawidłowe wyniki w skali QoL-AGHDA po 1 roku terapii					
rhGH	5263	4039 (76,7)	3195	1738 (54,4)	Niska
		Δ = -22,3%*			
Nieprawidłowe wyniki w skali QoL-AGHDA po 3 latach terapii					
rhGH	5263	4039 (76,7)	2283	1142 (50,0)	Niska
		Δ = -26,7%*			
Nieprawidłowe wyniki w skali QoL-AGHDA po 6 latach terapii					
rhGH	5263	4039 (76,7)	1001	467 (46,7)	Niska
		Δ = -30%*			

*obliczono na podstawie dostępnych danych, Δ zmiana po zastosowanym okresie leczenia względem wartości wyjściowych

Niezależnie od analizowanego okresu obserwacji (tj. 1 rok, 2 i 6 lat) odnotowywano stopniowe zmniejszanie się odsetka pacjentów, u których na początku terapii rhGH wykazywano obniżoną jakość życia. Po 6 latach terapii odsetek chorych z obniżoną jakością życia w skali QoL-AGHDA zmniejszył się o 30% w porównaniu do odsetka chorych z początku terapii rhGH.

W opracowaniu *Kołtowska-Haggstrom 2006* [47]) oceniono średnią liczbę punktów w skali AGHDA po 1 roku, 2 oraz 8 latach terapii rhGH. Mniejsza liczba punktów w skali AGHDA świadczy o lepszej jakości życia. Wyniki dla omawianego punktu końcowego zostały przedstawione dla różnych kohort pacjentów z 4 krajów europejskich (Anglia/Walia, Szwecja, Holandia i Hiszpania). W tabeli zawarto zsumowane wyniki dla ww. krajów dla okresu obserwacji od 1 do 2 lat.

Tabela 55 Wyniki skuteczności klinicznej: jakość życia w skali QoL-AGHDA: rhGH - Genotropin® (*Kołtowska-Haggstrom 2006* [47])

Interwencja	N^	Średnia wartość wyjściowa*	N^	Średnia wartość końcowa*	GRADE
Jakość życia w skali QoL-AGHDA po 1 roku terapii					
rhGH	1686	12,3†	1117	7,6†	Niska
Δ = -4,7*					
Jakość życia w skali QoL AGHDA po 2 latach terapii					
rhGH	1686	12,3†	955	6,8†	Niska
Δ = -5,5*					
Jakość życia w skali QoL AGHDA po 8 latach terapii \$					
rhGH	484	8,1 (SD=6,38*)	24	3,8 (SD=5,05*)	Niska
Δ =-4,30 (95% CI: -6,40; -2,20)*: p<0.0001					

*obliczono na podstawie dostępnych danych, [^]N=łączna liczba pacjentów z 4 krajów w danym okresie obserwacji: wartość wyjściowa N=1698, po roku terapii rhGH: N=1117, po 2 latach: N=955; \$wyniki po 8 latach dostępne wyłącznie dla Szwecji; †Średnia ważona liczebnością populacji

Niezależnie od analizowanego okresu obserwacji odnotowywano znaczącą poprawę jakości życia (obniżenie punktacji) po terapii rhGH. Po roku terapii osiągnięto redukcję o średnio 5 punktów w skali AGHDA. W kolejnych latach obserwowano dalszy spadek liczby punktów. Po 8 latach nastąpiła istotna statystycznie redukcja o 4,3 (95% CI: -6,40; -2,20) punktów względem wartości wyjściowej (dotyczy populacji szwedzkiej). Ponadto, obliczona przez autorów publikacji *Kołtowska-Haggstrom 2006* [47]) średnia zmiana w liczbie punktacji w skali QoL-AGHDA po 1 roku terapii rhGH względem wartości wyjściowych wynosiła -4,43 (95% CI: -4,8; -4,1) i była istotna statystycznie (p<0001). Zastosowanie terapii rhGH wpłynęło istotnie na poprawę jakości życia pacjentów z GHD, a uzyskane wyniki w skali AGHDA były zbliżone do wartości uzyskiwanych w populacji ogólnej.

Wynik w skali QoL-AGHDA uległ znacznemu zmniejszeniu (p<0,001) również w publikacji *Spielhagen 2011* (10-letni okres obserwacji), co wskazuje na długotrwałą poprawę jakości życia analizowanej populacji pacjentów.

W publikacji *Kołtowska-Haggstrom 2006* [47]) analizowano również odsetki pacjentów z nieprawidłowymi wartościami poszczególnych domen skali QoL-

AGHDA (pamięć i koncentracja zmęczenie, izolacja społeczna oraz pewność siebie). W związku, iż omawiane kraje w publikacji *Kołtowska-Haggstrom 2006* przedstawiały wyniki dla danego punktu końcowego w różnych okresach obserwacji, zdecydowano się na przedstawienie wyłącznie wyników dla rocznego okresu obserwacji (podejście konserwatywne). Prezentowane dane zostały odczytane z wykresu za pomocą programu *GetData Graph Digitizer*.

Tabela 56 Wyniki skuteczności klinicznej: jakość życia w skali QoL-AGHDA (domeny): rhGH - Genotropin® (*Kołtowska-Haggstrom 2006* [47])

Interwencja	Wartość wyjściowa*, %	Wartość końcowa*, %	GRADE
Jakość życia w skali QoL-AGHDA (pamięć i koncentracja) po 1 roku terapii			
rhGH	28,4	13,5	Niska
	Δ = -14,9*		
Jakość życia w skali QoL-AGHDA (zmęczenie) po 1 roku terapii			
rhGH	36,4	14,7	Niska
	Δ = -21,7*		
Jakość życia w skali QoL-AGHDA (napiecie emocjonalne) po 1 roku terapii			
rhGH	24,9	6,9	Niska
	Δ = -18,0 *		
Jakość życia w skali QoL-AGHDA (izolacja społeczna) po 1 roku terapii			
rhGH	14,9	2,6	Niska
	Δ = -12,3*		
Jakość życia w skali QoL-AGHDA (pewność siebie) po 1 roku terapii			
rhGH	17,3	7,1	Niska
	Δ = -10,2*		

*obliczono na podstawie dostępnych danych, ^^łączny procent pacjentów z 4 krajów w danym okresie obserwacji (Anglia/Walia, Hiszpania, Holandia, Szwecja)

Największą poprawę jakości życia uzyskano dla podskali oceniającej poziom zmęczenia oraz napięcia emocjonalnego. Odsetek chorych z obniżoną jakością życia dla ww. podskal zmniejszył się odpowiednio o 21,7% i 18% w porównaniu do odsetka chorych z początku terapii rhGH.

13.1.3. Skład ciała

W opracowaniu *Abs 2006* [3], przeprowadzono ocenę zmiany składu ciała na podstawie tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała. Ocenę powyższych parametrów dokonano za pomocą 2 metod: bioimpedancji elektrycznej (BIA) oraz absorpcjometrii promieniowania X o dwóch energiach (DXA). Wyniki raportowano w okresie obserwacji wynoszącym do 2 lat.

Tabela 57 Wyniki skuteczności klinicznej: skład ciała: rhGH - Genotropin® (Abs 2006 [3])

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa	Średnia wartość końcowa		(95% CI) dla zmiany względem wartości wyjściowej		GRADE
			1 rok	2 lata	1 rok	2 lata	
Masa tkanki tłuszczowej (kg) oceniona metodą BIA							
rhGH	493	23,0	21,8	22,4	(-1,8; -0,7), p<0,0001	(-1,3; -0,0), p=0,05	Niska
		Wartość SEM: 0,44					
Masa tkanki tłuszczowej (kg) oceniona metodą DXA							
rhGH	261	26,0	23,9	23,8	(-2,8; -1,5), p<0,0001	(-2,9; -1,5), p<0,0001	Niska
		Wartość SEM: 0,59					
Beztłuszczowa masa ciała (kg) oceniona metodą BIA							
rhGH	493	51,2	52,5	52,5	(0,7; 1,9), p<.0001	(0,9; 1,9), p<0,0001	Niska
		Wartość SEM: 0,56					
Beztłuszczowa masa ciała (kg) oceniona metodą DXA							
rhGH	261	45,7	47,4	47,9	(1,3; 2,2), p<0,0001	(1,6; 2,8), p<0,0001	Niska
		Wartość SEM: 0,68					

Zarówno po 1 roku jak i po 2 latach terapii rhGH odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej oraz zwiększenie beztłuszczowej masy ciała, niezależnie od zastosowanej metody (DXA i BIA).

13.1.4. Gospodarka lipidowa

W publikacjach (Gutierrez 2008 [39], Abs 2006 [3]), Spielhagen 2011 [71]) do badania KIMS poddano ocenie czynniki ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w oparciu o ocenę gospodarki lipidowej: poziom cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL i HDL oraz poziom trójglicerydów. Zastosowany okres obserwacji wyniósł do 10 lat. Szczegółowe dane zawarto w tabelach poniżej.

Tabela 58 Wyniki skuteczności klinicznej: gospodarka lipidowa: rhGH - Genotropin® (Gutierrez 2008 [39])

Interwencja	N	Wartość wyjściowa n* (%)*	N	Wartość końcowa n* (%)*	GRADE
Poziom cholesterolu całkowitego $\geq 5,2$ mmol/L po 1 roku terapii					
rhGH	3690	2503 (67,8)	2875	1651 (57,4)	Niska
$\Delta = -10,4\%*$					
Poziom cholesterolu całkowitego $\geq 5,2$ mmol/L po 3 latach terapii					
rhGH	3690	2503 (67,8)	2120	1157 (54,6)	Niska
$\Delta = -13,2\%*$					
Poziom cholesterolu całkowitego $\geq 5,2$ mmol/L po 6 latach terapii					
rhGH	3690	2503 (67,8)	1080	586 (54,2)	Niska
$\Delta = -13,6\%*$					
Poziom cholesterolu HDL poniżej 1,0 i 1,3 mmol/L po 1 roku terapii					
rhGH	3700	1694 (45,8)	2875	1282 (44,6)	Niska
$\Delta = -1,2\%*$					
Poziom cholesterolu HDL poniżej 1,0 i 1,3 mmol/L po 3 latach terapii					
rhGH	3700	1694 (45,8)	2117	893 (42,2)	Niska
$\Delta = -3,6\%*$					
Poziom cholesterolu HDL poniżej 1,0 i 1,3 mmol/L po 6 latach terapii					

Interwencja	N	Wartość wyjściowa n* (%)	N	Wartość końcowa n* (%)	GRADE
rhGH	3700	1694 (45,8)	1082	430 (39,7)	Niska
$\Delta = -6,1\%$					
Poziom cholesterolu LDL > 3,4 mmol/L po 1 roku terapii					
rhGH	3461	1907 (55,1)	2757	1191 (43,2)	Niska
$\Delta = -11,9\%$					
Poziom cholesterolu LDL > 3,4 mmol/L po 3 latach terapii					
rhGH	3461	1907 (55,1)	2051	771 (37,6)	Niska
$\Delta = -17,5\%$					
Poziom cholesterolu LDL > 3,4 mmol/L po 6 latach terapii					
rhGH	3461	1907 (55,1)	1046	373 (35,7)	Niska
$\Delta = -19,4\%$					
Poziom trójglicerydów > 1,7 mmol/L po 1 roku terapii					
rhGH	3689	2030 (55,0)	2874	1460 (50,8)	Niska
$\Delta = -4,2\%$					
Poziom trójglicerydów > 1,7 mmol/L po 3 latach terapii					
rhGH	3689	2030 (55,0)	2118	1126 (53,2)	Niska
$\Delta = -1,8\%$					
Poziom trójglicerydów > 1,7 mmol/L po 6 latach terapii					
rhGH	3689	2030 (55,0)	1081	559 (51,7)	Niska
$\Delta = -3,3\%$					

*obliczono na podstawie dostępnych danych, Δ zmiana po zastosowanym okresie leczenia względem wartości wyjściowych

Długoterminowa terapia rhGH przyczyniła się do zmniejszenia odsetka pacjentów, u których zaobserwowano na początku badania nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (cholesterol całkowity, frakcja LDL i HDL oraz trójglicerydy). Najkorzystniejsze zmiany po 6 latach leczenia odnotowano w zmniejszeniu odsetka pacjentów z nieprawidłowym poziomem cholesterolu całkowitego (o 13%) oraz frakcji LDL cholesterolu (o 19,4%).

Zbliżone wyniki uzyskano również w publikacji Abs 2006 [3]), gdzie odnotowano znaczny spadek chorych z wartościami przekraczającymi wartości docelowe po 1 i 2 latach leczenia rhGH.

Tabela 59 Wyniki skuteczności klinicznej: gospodarka lipidowa: rhGH - Genotropin® (Abs 2006 [3])

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa	Średnia wartość końcowa		(95% CI) dla zmiany względem wartości wyjściowej, istotność statystyczna p*		GRADE
			1 rok	2 lata	1 rok	2 lata	
Poziom cholesterolu całkowitego w mmol/L							
rhGH	1206	5,9	5,5	5,5	(-0,4; -0,3), p<0,0001	(-0,5; -0,4), p<0,0001	Niska
Wartość SEM: 0,035							
Poziom cholesterolu HDL w mmol/L							
rhGH	1206	1,3	1,3	1,2	(-0,0; -0,0), p=0,002	(-0,1; -0,0), p<0,0001	Niska
Wartość SEM: 0,011							
Poziom cholesterolu całkowitego/cholesterol HDL w mmol/L							
rhGH	1206	4,8	4,5	4,5	(-0,3; -0,2), p<0,0001	(-0,3; -0,2), p<0,0001	Niska
Wartość SEM: 0,045							
Poziom cholesterolu LDL w mmol/L							
rhGH	1206	3,8	3,4	3,4	(-0,4; -0,3), p<0,0001	(-0,5; -0,4), p<0,0001	Niska
Wartość SEM: 0,031							
Poziom trójglicerydów w mmol/L							
rhGH	1206	1,7	1,7	1,7	(-0,1; 0,0), p=0,54	(-0,1; 0,1), p=0,95	Niska
Wartość SEM: 0,028							

*hipoteza o: brak zmian

Statystycznie znaczącą redukcję cholesterolu całkowitego o 0,4 mmol/L zaobserwowano po 1 i 2 latach terapii zastępczej hormonem wzrostu ($p < 0,0001$). Poziom cholesterolu frakcji HDL po roku leczenia utrzymywał się na takim samym poziomie, przy czym po 2 latach uległ minimalnemu zmniejszeniu o -0,1 mmol/L i była to zmiana znamienne statystycznie. W przypadku oceny tzw. złego cholesterolu LDL, odnotowano również istotną statystycznie redukcję o -0,4 mmol/L po 2 latach terapii rhGH. Jedynie poziom trójglicerydów utrzymywał się na stałym poziomie w trakcie trwania leczenia (wynik nieistotny statystycznie).

Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL z publikacji *Spielhagen 2011* dla najdłuższego okresu obserwacji (tj. 10 lat). Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 60 Wyniki skuteczności klinicznej: gospodarka lipidowa: rhGH - Genotropin® (*Spielhagen 2011* [71])

Płeć M/K	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa, (SD)*	N	Średnia wartość końcowa, (SD)*	Różnica średnich końcowych (95% CI)*	GRADE
Poziom cholesterolu całkowitego [mg/dL] po 10 latach badania							
M	rhGH	77	5,8 (0,9)	48	5,7 (1,4)	-0,10 (-0,54; 0,34)	Niska
K		82	5,7 (0,9)	34	5,4 (1,2)	-0,30 (-0,75; 0,15)	
Poziom cholesterolu LDL [mg/dL] po 10 latach badania							
M	rhGH	69	3,6 (0,8)	44	3,2 (1,3)	-0,40 (-0,83; 0,03)	Niska
K		77	3,4 (0,9)	34	3,0 (0,6)	-0,40 (-0,68; -0,12)	

*obliczono na podstawie dostępnych danych; M-mężczyźni, K-kobiety

Po 10 latach terapii rhGH nie odnotowano istotnych statystycznie zmian względem wartości wyjściowych w ocenie cholesterolu całkowitego. Poziom omawianego parametru utrzymywał się na stałym poziomie. Uzyskano natomiast korzystny efekt w redukcji „złego cholesterolu”. Obliczona różnica średnich zmian końcowych dla ww. punktu końcowego była istotna statystycznie, jedynie w populacji kobiet.

Długoterminowe badanie KIMS - prowadzone przez kilka lat, potwierdziło utrzymanie się korzystnych zmian w zakresie składu lipidowego krwi przez cały czas trwania terapii zastępczej.

13.1.5. Gospodarka węglowodanowa

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla parametrów laboratoryjnych związanych z rozwojem cukrzycy po 1 roku, 2 i 10 latach obserwacji.

Tabela 61 Wyniki skuteczności klinicznej: średnie stężenie IGF-1 w surowicy w SDS: rhGH - Genotropin® (Spielhagen 2011 [71])

Płeć M/K	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa, (SD)*	N	Średnia wartość końcowa, (SD)*	Różnica średnich końcowych (95% CI)*	GRADE
Średnie stężenie glukozy we krwi (mg/dL) po 1 roku terapii							
M	rhGH	27	80,0 (15,1)	27	81,7 (10,4)	1,70 (-5,22; 8,62)	Niska
K		31	81,4 (8,9)	27	85,2 (8,3)	3,80 (-0,63; 8,23)	
Średnie stężenie glukozy we krwi (mg/dL) po 2 latach terapii							
M	rhGH	27	80,0 (15,1)	48	84,3 (13,2)	4,30 (-2,51; 11,11)	Niska
K		31	81,4 (8,9)	57	85,2 (18,9)	3,80 (-2,02; 9,62)	
Średnie stężenie glukozy we krwi (mg/dL) po 10 latach terapii							
M	rhGH	27	80,0 (15,1)	2	107,5 (2,5)	27,50 (20,83; 34,17)	Niska
K		31	81,4 (8,9)	2	89,2 (17,3)	7,80 (-16,38; 31,98)	

*obliczono na podstawie dostępnych danych; M-mężczyźni, K-kobiety

Prawidłowy wynik poziomu glukozy we krwi dla osoby zdrowej powinien mieścić się w przedziale 70 do 99 mg/dL. Z danych przedstawionych w tabeli wynika, iż średni wyjściowy poziom glukozy we krwi pacjentów uczestniczących w badaniu KIMS był prawidłowy. Zastosowana roczna i 2-letnia terapia zastępcza rhGH była związana z niewielkim wzrostem parametru (niezależnie od płci), lecz jego poziom w omawianym okresie obserwacji był w dalszym ciągu prawidłowy. Obliczone różnice średnich zmian były nieistotne statystycznie. Po 10 latach terapii rhGH r. u kobiet w dalszym ciągu poziom glukozy był prawidłowy, przy czym u mężczyzn odnotowano istotny statystycznie wzrost stężenia omawianego parametru względem wartości wyjściowych.

13.1.6. Parametry antropometryczne

W badaniu KIMS analizowano wpływ terapii rhGH na budowę i proporcje organizmu. Oceniono parametry antropometryczne takie jak: masa ciała, wskaźnik BMI, wskaźnik WHR oraz obwód talii oraz bioder. W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe dane odnośnie analizowanych punktów końcowych. Wyniki raportowano po 12 miesiącach, a następnie w cyklach rocznych: (tj. 2, 3, 6, 10 lat).

Tabela 62 Wyniki skuteczności klinicznej: parametry antropometryczne: rhGH - Genotropin® (Gutierrez 2008 [39])

Interwencja	Parametr/ Populacja	N	Wartość wyjściowa n* (%)*	N	Wartość końcowa n* (%)*	GRADE
Wskaźnik BMI poniżej wartości referencyjnych po 1 roku terapii						
rhGH	Nadwaga (25,0-29,9 kg/m ²)	7773	2709 (34,9)	5595	1974 (35,3)	Niska
	Δ =+0,4%*					
	Otyłość (≥30,0 kg/m ²)	7773	2841 (36,6)	5601	1974 (35,2)	Niska
Δ =-1,4%*						
Wskaźnik BMI poniżej wartości referencyjnych po 3 latach terapii						
rhGH	Nadwaga (25,0-29,9 kg/m ²)	7773	2709 (34,9)	3985	1513 (38,0)	Niska
	Δ =+3,1%*					
	Otyłość (≥30,0 kg/m ²)	7773	2841 (36,6)	3983	1423 (35,8)	Niska
Δ =-0,8%*						
Wskaźnik BMI poniżej wartości referencyjnych po 6 latach terapii						
rhGH	Nadwaga (25,0-29,9 kg/m ²)	7773	2709 (34,9)	1882	731 (38,8)	Niska
	Δ =+3,9%*					
	Otyłość (≥30,0 kg/m ²)	7773	2841 (36,6)	1880	685 (36,4)	Niska
Δ =-0,2%*						
Obwód talii powyżej wartości referencyjnych po 1 roku terapii						
rhGH	Kobiety (≥88 cm)	2978*	1766 (59,3)	2007*	1120 (55,8)	Niska
	Δ =-3,5%*					
	Mężczyźni (≥102 cm)	2990*	1259 (42,1)	2025*	731 (36,1)	Niska
Δ =-6,0%*						
Obwód talii powyżej wartości referencyjnych po 3 latach terapii						
rhGH	Kobiety (≥88 cm)	2978*	1766 (59,3)	1405*	822 (58,5)	Niska
	Δ =-0,8%*					
	Mężczyźni (≥102 cm)	2990*	1259 (42,1)	1408*	531 (37,7)	Niska
Δ =-4,4%*						
Obwód talii powyżej wartości referencyjnych po 6 latach terapii						
rhGH	Kobiety (≥88 cm)	2978*	1766 (59,3)	650*	396 (60,9)	Niska
	Δ =+1,6%*					
	Mężczyźni (≥102 cm)	2990*	1259 (42,1)	653*	273 (41,8)	Niska
Δ =-0,3%*						
Wskaźnik WHR≥0,85 po 1 roku terapii						
rhGH	WHR (≥0,85)	5899	4508 (76,4)	4007	2918 (72,9)	Niska
	Δ =-3,5%*					
Wskaźnik WHR≥0,85 po 3 latach terapii						
rhGH	WHR (≥0,85)	5899	4508 (76,4)	2804	2098 (74,9)	Niska
	Δ =-1,5%*					
Wskaźnik WHR≥0,85 po 6 latach terapii						
rhGH	WHR (≥0,85)	5899	4508 (76,4)	1297	1021 (78,7)	Niska
	Δ =+2,3%*					

*obliczono na podstawie dostępnych danych, Δ zmiana po zastosowanym okresie leczenia względem wartości wyjściowych

Niezależnie od analizowanego okresu obserwacji (tj. 1 rok, 2 i 6 lat) odsetek pacjentów z nieprawidłowymi wynikami dotyczącymi parametrów antropometrycznych utrzymywał się na stałym poziomie. Autorzy publikacji Gutierrez 2008 [39]) nie odnotowali istotnych zmian w proporcji pacjentów z BMI, obwodem talii oraz wskaźnikiem WHR powyżej prawidłowych norm po 12 msc, 3 oraz 6 latach terapii rhGH względem danych wyjściowych.

Tabela 63 Wyniki skuteczności klinicznej: parametry antropometryczne: rhGH - Genotropin® (Abs 2006 [3])

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa	Średnia wartość końcowa		(95% CI) dla zmiany względem wartości wyjściowej, istotność statystyczna p*		GRADE
			1 rok	2 lata	1 rok	2 lata	
Wskaźnik BMI (kg/m ²)							
rhGH	1206	27,9	28,0	28,2	(-0,0; -02), p=0,25	(0,2; 0,4), p<0,0001	Niska
		Wartość SEM: 0,017					
Wskaźnik WHR							
rhGH	1206	0,91	0,90	0,90	(-0,02; -0,01), p<0,0001	(-0,01; -0,01), p<0,0001	Niska
		Wartość SEM: 0,002					
Obwód talii (cm)							
rhGH	1206	94,6	93,0	93,6	(-1,9; -1,3), p<0,0001	(-1,4; -0,7), p<0,0001	Niska
		Wartość SEM: 0,42					

*hipoteza 0: brak zmian

Obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie obwodu talii oraz wskaźnika WHR w analizowanych okresach obserwacji względem wartości wyjściowej. Nie wykazano zwiększenia wskaźnika BMI po roku terapii, przy czym wzrósł on nieznacznie po 2 latach, a uzyskany wynik był istotny statystycznie względem wartości wyjściowych (p<0,0001).

Tabela 64 Wyniki skuteczności klinicznej: parametry antropometryczne: rhGH - Genotropin® (Schneider 2011 [67])

Skala	N	Średnia (95% CI)				GRADE
		Wartość wyjściowa	1 rok	2 lata	4 lata	
Parametry antropometryczne						
BMI (kg/m ²)	344	28,6 (27,9; 29,2)	28,6 (28,0; 29,3)	28,5 (27,8; 29,2)	29,0 (28,1; 29,9)	Niska
		-	NS*	NS*	NS*	
Obwód talii (cm)		95,7 (94,0; 97,3)	94,8 (93,2; 96,4)	94,7 (93,0; 96,4)	96,5 (94,2; 98,7)	Niska
		-	IS*	NS*	NS*	
Wskaźnik WHR		0,56 (0,55; 0,57)	0,56 (0,55; 0,57)	0,56 (0,55; 0,57)	0,57 (0,55; 0,58)	Niska
		-	IS*	NS*	NS*	

*względem wartości wyjściowych, NS-wynik nieistotny statystycznie, IS-wynik istotny statystycznie

Odnotowano znamienne statystycznie zmniejszenie obwodu talii oraz wskaźnika WHR po 1 roku terapii, przy czym po 2 i 4 latach wskaźniki powróciły do wartości wyjściowych. Nie odnotowano istotności statystycznej w średniej zmianie wskaźnika BMI we wszystkich okresach obserwacji

(tj. po roku oraz po 3 i 4 latach) względem wartości wyjściowych. Należy podkreślić, iż zaobserwowano istotny statystycznie wzrost omawianych parametrów po 1 roku oraz 4 latach obserwacji dla populacji z grupy kontrolnej (tj. próba z populacji ogólnej).

Dodatkowo przedstawiono dane z publikacji *Spielhagen 2011* dla najdłuższego okresu obserwacji (tj. 10 lat). Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 65 Wyniki skuteczności klinicznej: parametry antropometryczne: rhGH - Genotropin® (*Spielhagen 2011* [71])

Płeć M/K	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa (SD)*	N	Średnia wartość końcowa (SD)*	Różnica średnich końcowych (95% CI)*	GRADE
Wskaźnik BMI (kg/m ²) po 10 latach terapii							
M	rhGH	214	27,1 (5,9)	48	28,8 (6,2)	1,70 (-0,22; 3,62)	Niska
K		205	27,9 (7,2)	29	30,3 (8,1)	2,40 (-0,71; 5,51)	
Obwód talii (cm) po 10 latach terapii							
M	rhGH	135	95,8 (13,9)	42	98,6 (18,1)	2,80 (-3,16; 8,76)	Niska
K		126	88,8 (15,7)	25	93,2 (18,0)	4,40 (-3,17; 11,97)	
Obwód bioder (cm) po 10 latach terapii							
M	rhGH	137	101,3 (11,7)	42	104,6 (12,3)	3,30 (-0,90; 7,50)	Niska
K		128	104,6 (15,8)	25	108,5 (17,0)	3,90 (-3,30; 11,10)	
Wskaźnik WHR po 10 latach terapii							
M	rhGH	135	0,94 (0,1)	42	0,94 (0,1)	0,00 (-0,03; 0,03)	Niska
K		126	0,85 (0,1)	25	0,86 (0,1)	0,01 (-0,03; 0,05)	

*obliczono na podstawie dostępnych danych; M-mężczyźni, K-kobiety

Po 10 latach terapii rhGH nie odnotowano znamienych statystycznie zmian w ocenie parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowych.

13.1.7. Parametry sercowo-naczyniowe

W publikacjach *Gutierrez 2008* [39]) i *Abs 2006* [3]) poddano ocenie parametry sercowo-naczyniowe (ciśnienie skurczowe i rozkurczowe). Wyniki raportowano w okresie obserwacji wynoszącym od 1 roku do 6 lat.

Tabela 66 Wyniki skuteczności klinicznej: parametry sercowo-naczyniowe: rhGH - Genotropin® (*Gutierrez 2008* [39])

Interwencja	Parametr	N	Wartość wyjściowa	N	Wartość końcowa	GRADE
			n* (%)*		n* (%)*	
Ciśnienie skurczowe≥140 mmHg po 1 roku terapii						
rhGH	SBP ≥140 mmHg	7709	1973 (25,6)	5017	1305 (26,01)	Niska
	Δ =+0,4%*					
Ciśnienie skurczowe≥140 mmHg po 3 latach terapii						
rhGH	SBP ≥140 mmHg	7709	1973 (25,6)	3453	931 (27,0)	Niska

Interwencja	Parametr	N	Wartość wyjściowa	N	Wartość końcowa	GRADE
			n* (%)*		n* (%)*	
	$\Delta = +1,4\%^*$					
Ciśnienie skurczowe $\geq$ 140 mmHg po 6 latach terapii						
rhGH	SBP $\geq$ 140 mmHg	7709	1973 (25,6)	1520	464 (30,6)	Niska
	$\Delta = +5,0\%^*$					
Ciśnienie rozkurczowe $\geq$ 90 mmHg po 1 roku terapii						
rhGH	DBP $\geq$ 90 mmHg	7680	1451 (18,9)	5051	919 (18,2)	Niska
	$\Delta = -0,7\%^*$					
Ciśnienie rozkurczowe $\geq$ 90 mmHg po 3 latach terapii						
rhGH	DBP $\geq$ 90 mmHg	7680	1451 (18,9)	3454	610 (17,7)	Niska
	$\Delta = -1,2\%^*$					
Ciśnienie rozkurczowe $\geq$ 90 mmHg po 6 latach terapii						
rhGH	DBP $\geq$ 90 mmHg	7680	1451 (18,9)	1520	283 (18,6)	Niska
	$\Delta = -0,3\%^*$					

*obliczono na podstawie dostępnych danych, Δ zmiana po zastosowanym okresie leczenia względem wartości wyjściowych

Niezależnie od analizowanego okresu obserwacji (tj. 1, 2, 3 i 6 lat) odsetek chorych z nieprawidłowymi wynikami ciśnienia tętniczego we krwi był na zbliżonym poziomie.

W publikacji Abs 2006 [3]) również analizowano odsetki pacjentów, u których parametry sercowo-naczyniowe (tj. ciśnienie tętnicze krwi) znajdowały się poza wartościami docelowymi po 1 oraz 2 latach terapii rhGH. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 67 Wyniki skuteczności klinicznej: parametry sercowo-naczyniowe: rhGH - Genotropin® (Abs 2006 [3])

Interwencja	N	Okres obserwacji w latach	Procent pacjentów (SEM)	Wartość statystyczna p*	GRADE
Ciśnienie krwi w mmHg (<130/85)	1206	Wartość wyjściowa	26 (1)	-	Niska
		1 rok	22 (1)	0,004	
		2 lata	23 (1)	0,01	

*względem wartości wyjściowych (Hipoteza 0: brak zmian)

Z kolei wyniki przedstawione na mniejszej próbie (N=1206) wykazały, iż odnotowano istotny spadek odsetka pacjentów z nieprawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego we krwi w analizowanych okresach obserwacji.

W tabeli poniżej przedstawiono średnie wartości ciśnienia rozkurczowego i skurczowego krwi po rocznej i 2-letniej terapii rhGH.

Tabela 68 Wyniki skuteczności klinicznej: parametry sercowo-naczyniowe: rhGH - Genotropin® (Abs 2006 [3])

Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa	Średnia wartość końcowa		(95% CI) dla zmiany względem wartości wyjściowej		GRADE
			1 rok	2 lata	1 rok	2 lata	
Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)							
rhGH	1206	79	79	79	(-1; 0), p=0,09	(-1; 0), p=0,11	Niska
			Wartość SEM: 0,32				
Ciśnienie skurczowe (mmHg)							
rhGH	1206	127	126	127	(-1; 0), p=0,25	(-1; 1), p=0,86	Niska
			Wartość SEM: 0,52				

Średnie wyjściowe ciśnienie tętnicze krwi mieściło się w wartościach prawidłowych. Terapia zastępcza hormonem wzrostu nie spowodowała znaczących zmian w ciśnieniu krwi po 1 i 2 latach leczenia.

Zatem można stwierdzić, że terapia rhGH nie przyczynia się do pogorszenia parametrów sercowo-naczyniowych krwi.

13.1.8. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

W publikacji *Schneider 2011* [67] poddano ocenie dziesięcioletnie ryzyko sercowo-naczyniowe za pomocą systemów oceny ryzyka: *PROCAM* (*Prospective Cardiovascular Munster Study*), *Framingham* oraz *ESC SCORE* po terapii rhGH. Wszystkie zastosowane algorytmy uwzględniały wiek, płeć i palenie. Dodatkowo algorytmy Framingham i ESC SCORE obejmują cholesterol całkowity i skurczowe ciśnienie krwi, podczas gdy algorytm PROCAM obejmuje cholesterol LDL i historię rodzinną chorób serca. Z kolei algorytmy Framingham i PROCAM biorą pod uwagę również cholesterol HDL.

Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 69 Wyniki skuteczności klinicznej: ocena ryzyka sercowo naczyniowego: rhGH - Genotropin® (*Schneider 2011* [67])

Algorytm	N	Wartość wyjściowa	Średnia (95% CI)			GRADE
			1 rok	2 lata	4 lata	
Oszacowanie 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego						
PROCAM	344	4,6 (3,8; 5,3)	3,8 (3,2; 4,4) NS*	2,4 (2,0; 2,7) IS*	3,6 (2,7; 4,4) IS*	Niska
FRAMINGHAM		6,0 (5,1; 6,8)	5,7 (4,9; 6,6) NS*	4,8 (3,9; 5,7) IS*	5,8 (4,8; 6,9) IS*	Niska
ESC SCORE		2,3 (1,9; 2,6)	2,0 (1,6; 2,3) NS*	0,8 (0,6; 0,9) IS*	2,0 (1,4; 2,5) IS*	Niska

*względem wartości wyjściowych; NS-wynik nieistotny statystycznie, IS-wynik istotny statystycznie

Oszacowane 10-letnie ryzyko związane z incydentami sercowo-naczyniowymi obliczone za pomocą algorytmów: Framingham, PROCAM i ESC Score wynosiło wyjściowo odpowiednio: 4,6%, 6% i 2,3%. W porównaniu do wartości

wyjściowych, po 1 roku terapii rhGH nie było znaczących zmian w ryzyku wystąpienia incydentów sercowo - naczyniowych. Po okresie obserwacji wynoszącym 2 lata wszystkie oszacowane ryzyka były znacząco niższe we wszystkich analizowanych algorytmach i spadły odpowiednio do 2,4%, 4,8% i 0,8% względem wartości wyjściowych ($p < 0,001$): Po 4 latach terapii rhGH oszacowane ryzyka były nadal znacząco niskie dla Framingham i ESC SCORE, ale nie dla PROCAM.

Podsumowując, 2-letnia terapia rhGH zmniejszyła oszacowane ryzyko sercowo-naczyniowe blisko o połowę.

13.1.9. Parametry dot. kości

W badaniu *Gutierrez 2008* [39]) poddano ocenie gęstość mineralną kości, która służy do oceny ryzyka wystąpienia złamań. Wyniki raportowano w okresie obserwacji wynoszącym od 1 do 6 lat.

Tabela 70 Wyniki skuteczności klinicznej: dot. kości: rhGH - Genotropin® (*Gutierrez 2008* [39])

Interwencja	Populacja	Wartość końcowa	Wartość końcowa	GRADE
			n* (%)*	
Średnie BMD (gm/cm ²), (SD) wykonane metodą DXA po 1 roku terapii				
rhGH	Kobiety	1,1 (0,3)	1,1 (0,1)	Niska
	Δ =0%*			
	Mężczyźni	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)	
	Δ =0%*			
Średnie BMD (gm/cm ²), (SD) wykonane metodą DXA po 3 latach terapii				
rhGH	Kobiety	1,1 (0,3)	1,0 (0,2)	Niska
	Δ =-0,1%*			
	Mężczyźni	1,1 (0,2)	1,2 (0,2)	
	Δ =+0,1%*			
Średnie BMD (gm/cm ²), (SD) wykonane metodą DXA po 6 latach terapii				
rhGH	Kobiety	1,1 (0,3)	1,0 (0,2)	Niska
	Δ =-0,1%*			
	Mężczyźni	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)	
	Δ =0%*			

*obliczono na podstawie dostępnych danych, Δ zmiana po zastosowanym okresie leczenia względem wartości wyjściowych

Niezależnie od okresu obserwacji nie odnotowano zmian w gęstości mineralnej kości po terapii rhGH.

13.2. Bezpieczeństwo

13.2.1. Zgony

W badaniu KIMS analizowano przypadki wystąpienia zgonów. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli.

Tabela 71 Analiza profilu bezpieczeństwa: zgony z badania KIMS dla Genotropin® (Abs 1999 [2], Gutierrez 2008 [39], Gaillard 2012 [35])

Badanie (publikacja)	Czas trwania leczenia w latach, mediana, (SD)	rhGH Genotropin®		GRADE
		N	n (%)	
Zgony				
KIMS (Abs 1999 [2])	0,73 (zakres: 0,0-2,76 lat) [data odcięcia: sierpień 1996 r.]^	1034	3& (0,3)*	Niska
KIMS (Gutierrez 2008 [39])	2,1 (2,3) (data odcięcia: listopad 2006 r.)	11 374	280 (2,5)	Niska
KIMS (Gaillard 2012 [35])	średni okres obserwacji: 4,9 lat (max. 16,7 lat) [data odcięcia: 16 marzec 2011 r.]^^	13 983	528 (3,8)*	Niska

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^średnia: 0,79 lat, 818 pacjento-lat; &powody zgonu: malformacja naczyniowa w obrębie skrzyżowania wzrokowego, niewydolność oddechowa po operacji, zwiększone ciśnienie śródczaszkowe u pacjenta z nawrotem czaszkołakia; ^^ 69 056 pacjento-lat

Częstość występowania zgonów niezależnie od okresu obserwacji była bardzo niska od 0,3% do 3,8%. Żadne z 3 odnotowanych zgonów w publikacji Abs 1999 [2]) nie było związanych z zastosowanym leczeniem. Odnotowano 54 (1,7%) przypadki zgonu u pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 5-letni okres obserwacji (Gutierrez 2008 [39]). Głównymi powodami zgonów wskazanymi w publikacji Gaillard 2012 [35] były: nowotwory (151 przypadków), choroby sercowo-naczyniowe (111 przypadków) oraz choroby zakaźne (86 przypadków). Obliczony przez autorów badania wskaźnik śmiertelności (ang. *the standardised mortality ratio*, SMR) był statystycznie istotnie wyższy w populacji KIMS w porównaniu do populacji ogólnej. Przy czym jak wskazano w opracowaniu, różnica ta była na pograniczu istotności statystycznej (SMR = 1,13; 95% CI, 1,04; 1,24).

13.2.2. Utrata pacjentów z badania

We włączonym badaniu KIMS analizowano odsetki pacjentów, których utracono z badania. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 72 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania KIMS dla Genotropin® (Abs 1999 [2])

Badanie (publikacja)	Czas trwania leczenia w miesiącach, średnia (SD)	rhGH Genotropin®		GRADE
		N	n (%)	
Utraty pacjentów ogółem				
KIMS (Abs 1999 [2])	0,73 (zakres: 0,0-2,76 lat) [data odcięcia: sierpień 1996 r.]	1034	36 (3,5)	Niska

Odnotowano niski odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia rhGH. Spośród nich 25 przypadków spowodowane było wystąpieniem AEs, 5 z powodu uzyskania korzyści z leczenia oraz 6 z powodu innych przyczyn.

W publikacji Gutierrez 2008 [39] przedstawiono również przepływ pacjentów (status) z badania KIMS. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 73 Analiza profilu bezpieczeństwa: status pacjentów z rejestru KIMS dla Genotropin® (Gutierrez 2008 [39])

Badanie (publikacja)	Czas trwania leczenia w msc, mediana (SD)	rhGH Genotropin®	Czas trwania leczenia w msc u pac., którzy ukończyli >5-letni okres obserwacji, mediana (SD)	rhGH Genotropin®	GRADE
		n (%)		n (%)*	
Status: aktywny					
KIMS (Gutierrez 2008 [39])	4,1 (3,2)	5585 (48,0)	7,6 (1,7)	2354 (72,8)	Niska
Status: zakończony					
KIMS (Gutierrez 2008 [39])	1,0 (2,2)	3177 (27,3)	6,5 (1,3)	337 (10,4)	Niska
Status: nieaktywny					
KIMS (Gutierrez 2008 [39])	2,0 (2,4)	2589 (22,2)	6,3 (1,2)	489 (15,1)	Niska
Zgony					
KIMS (Gutierrez 2008 [39])	2,1 (2,3)	280 (2,5)	6,1 (1,3)	54 (1,7)	Niska
Ogółem	11 637		3234		-

Data odcięcia: 27 listopad 2006 r.;*obliczono na podstawie dostępnych danych

Pod koniec 2006 r. blisko 50% chorych biorących udział w badaniu miało status aktywny. Łącznie 3234 pacjentów ukończyło przynajmniej 5-letni okres obserwacji.

13.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu KIMS (Gutierrez 2008 [39]) analizowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 74 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, poszczególne SAEs) z badania KIMS dla Genotropin® (Gutierrez 2008 [39])

Parametr	Czas trwania leczenia w miesiącach, średnia (SD)	rhGH Genotropin®	GRADE
		SAEs	
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), liczba			
Ogółem	3,5 roku*	3371	Niska
Poszczególne SAEs, %			
Łagodny guz przysadki	3,5 roku*	6,4%	Niska
Zaburzenia naczyniowo-mózgowe		3,1%	Niska
Zapalenie płuc		2,3%	Niska
Niewydolność kory nadnerczy		2,0%	Niska
Nowotwory przysadki (inaczej niesklasyfikowany)		2,0%	Niska

*dla N=11 374

Łącznie w czasie objętym okresem obserwacji (do 27 listopada 2006 r.) odnotowano 3371 SAEs. Do najczęściej występujących SAEs zaliczono

występowanie łagodnego guza przysadki oraz zaburzenia sercowo-naczyniowe. W publikacji Gutierrez 2008 [39]) nie podano informacji czy odnotowane SAEs były związane z zastosowanym leczeniem rhGH.

13.2.4. Nowotwory

W badaniu KIMS analizowano wystąpienia nowotworów (nowe przypadki oraz nawroty). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 75 Analiza profilu bezpieczeństwa: nowotwory z badania KIMS dla Genotropin® (Gutierrez 2008 [39], Abs 1999 [2])

Badanie (publikacja)	Czas trwania leczenia	N	rhGH Genotropin®	GRADE
			n (%)^	
Nowe nowotwory				
KIMS (Gutierrez 2008 [39])	Średnia: 3,5 roku	11 374	243# (2,1)	Niska
KIMS (Abs 1999 [2])	0,73 (zakres: 0,0-2,76 lat) [data odcięcia: sierpień 1996 r.]	1034	5^^ (0,5)	Niska
Nawroty nowotworów				
KIMS (Spielhagen 2011 [71])	do 10 lat	440	17** (3,9)	Niska
KIMS (Abs 1999 [2])	Mediana: 0,73 (zakres: 0,0-2,76 lat) [data odcięcia: sierpień 1996 r.]	1034	6&& (0,6)	Niska

^obliczono na podstawie dostępnych danych; #najczęściej odnotowywano nowotwory: czerniaka (50 pac.), prostaty, (42 pac.), płuc (20 pac.), piersi (19 pac.), mózgu o układu nerwowego z wyjątkiem oponiaków (15 pac.) oraz jelita (12 pac.); ^^u 3 pac. rak podstawnomórkowy, 1 pac. nowotwór złośliwy jądra oraz u 1 pac. nieprawidłowości w wymazie szyjki macicy; **nawrót guza przysadki lub OUN (6 pac.) oraz u 11 pac. nawrót innych nowotworów; && nawrót guza przysadki lub OUN: klinicznie nieczynny gruczolak przysadki (4 pac.), gonadotropinoma (1 pac.) oraz guzy typu dysgerminoma (1 pac.).

Częstość występowania nowych nowotworów w okresie obserwacji do 10 lat była niska i wynosiła od 0,5% do 2,1%. W publikacji Gutierrez 2008 [39]) wskazano, iż, odstęp czasu między rozpoczęciem terapii rhGH w KIMS, a diagnozowaniem nowego nowotworu wynosił od 1 msc do 10 lat. U 32 pacjentów wystąpił nowotwór zgłoszony w ciągu 6 miesięcy od wejścia do rejestru KIMS.

13.2.5. Cukrzyca

W badaniu KIMS analizowano przypadki wystąpienia cukrzycy. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 76 Analiza profilu bezpieczeństwa: nowe przypadki cukrzycy z badania KIMS dla Genotropin® (Abs 1999 [2], Spielhagen 2011 [71])

Badanie (publikacja)	Czas trwania leczenia	N	rhGH Genotropin®	GRADE
			n (%)	
Nowe przypadki cukrzycy				
KIMS (Abs 1999 [2])	0,73 (zakres: 0,0-2,76 lat) [data odcięcia: sierpień 1996 r.]	1034	6* (0,6)	Niska
KIMS (Spielhagen 2011 [71])	do 10 lat	440	6 (1,4)	Niska

*1 chory miał upośledzoną tolerancję glukozy oraz 3 chorych miało BMI>30 kg/m² przed terapią rhGH. Po rozpoznaniu cukrzycy u 1 pac. przerwano leczenie, dawkę rhGH zmniejszono u 1 pac., a podanie doustnych leków przeciwcukrzycowych zastosowano u 3 pacjentów.

W okresie obserwacji objętym rejestrem (tj. do 10 lat) zaobserwowano bardzo niski odsetek pacjentów, u których wykryto cukrzycę. W publikacji Gutierrez 2008 [39]) u 218 chorych odnotowano nieprawidłowości w metabolizmie glukozy. Średni czas między dołączeniem do rejestru KIMS, a diagnozą wynosił 2,5 roku (zakres 0-11 lat). Ponadto, nie odnotowano istotnych zmian w poziomie glukozy we krwi lub w poziomie hemoglobiny glikowanej. Wartości wyjściowe stężenia glukozy wynosiły 4,7 mmol/l, a średni poziom hemoglobiny wynosił 5,1%. Powyższe wartości zmierzone podczas ostatniej wizyty były zbliżone i wynosiły odpowiednio: 4,7 mmol/l i 5,2%.

13.2.6. Choroby układu krążenia

W badaniu KIMS poddano ocenie przypadki wystąpienia chorób układu krążenia. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 77 Analiza profilu bezpieczeństwa: przypadki chorób układu krążenia z badania KIMS dla Genotropin® (Abs 1999 [2])

Badanie (publikacja)	Czas trwania leczenia	N	rhGH Genotropin®	GRADE
			n (%)*	
Zawał mięśnia sercowego				
KIMS (Abs 1999 [2])	0,73 (zakres: 0,0-2,76 lat) [data odcięcia: sierpień 1996 r.]	1034	2 (0,2)	Niska
Dusznicza bolesna				
KIMS (Abs 1999 [2])	0,73 (zakres: 0,0-2,76 lat) [data odcięcia: sierpień 1996 r.]	1034	3 (0,3)	Niska
Nadciśnienie tętnicze				
KIMS (Abs 1999 [2])	0,73 (zakres: 0,0-2,76 lat) [data odcięcia: sierpień 1996 r.]	1034	16 (1,5)	Niska

*obliczono na podstawie dostępnych danych

W okresie obserwacji objętym w publikacji Abs 1999 [2]) odnotowano bardzo niski odsetek wystąpienia chorób krążenia.

13.2.7. Zdarzenia niepożądane

W badaniu KIMS analizowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 78 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane z badania KIMS dla Genotropin® (Abs 1999 [2])

Badanie (publikacja)	Czas trwania leczenia	N	rhGH Genotropin®	GRADE
			n (%)	
Zdarzenia niepożądane ogółem				
KIMS (Abs 1999 [2])	0,73 (zakres: 0,0-2,76 lat); 818 pacjento-lat; [data odcięcia: sierpień 1996 r.]	1034	306 (29,6)	Niska

W ciągu 818 pacjento-lat objętych niniejszą analizą zgłoszono łącznie 883 AEs u 306 chorych (29,6%), czyli 1,08 AEs na pacjenta na rok. Odnotowywane AEs częściej występowały u kobiet, niż u mężczyzn (1,19 vs 0,97 AEs/rok; ryzyko względne z 99% CI: 1,05; 1,45). Ponadto, u pacjentów, u których zdiagnozowano GHD w dzieciństwie, również częściej występowały AEs niż u chorych z GHD zdiagnozowanym w dorosłości (1,00 vs 0,85/rok; ryzyko względne z 99% CI: 0,93; 1,49) oraz u chorych wcześniej leczonych rhGH niż u pacjentów wcześniej nieleczonych rhGH (1,30 vs 1,01 AEs/rok; ryzyko względne z 99% CI: 1,00; 1,62). W publikacji *Spielhagen 2011* [71] w okresie obserwacji wynoszącym do 10 lat odnotowano łącznie 40 AEs u 440 chorych, które związane były z terapią rhGH.

13.2.8. Działania niepożądane

W badaniu KIMS (*Spielhagen 2011* [71]) analizowano działania niepożądane związane z terapią rhGH. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 79 Analiza profilu bezpieczeństwa: poszczególne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem z badania KIMS dla Genotropin® (*Spielhagen 2011* [71])

Badanie (publikacja)	Czas trwania leczenia	N	rhGH Genotropin®	GRADE
			n (%)^	
Depresja				
KIMS (Spielhagen 2011 [71])	do 10 lat	440	7 (1,6)	Niska
Ból głowy				
KIMS (Spielhagen 2011 [71])	do 10 lat	440	4 (0,9)	Niska
Bóle mięśni i stawów				
KIMS (Spielhagen 2011 [71])	do 10 lat	440	4 (0,9)	Niska
Zespół cieśni nadgarstka				
KIMS (Spielhagen 2011 [71])	do 10 lat	440	1 (0,2)	Niska
Obrzęk				
KIMS (Spielhagen 2011 [71])	do 10 lat	440	1 (0,2)	Niska

Najczęściej występującym zdarzeniem związanym z terapią rhGH była depresja, pozostałe odnotowywane działania niepożądane występowały bardzo rzadko u poniżej 1% pacjentów.

13.2.9. Pozostałe zdarzenia niepożądane

W badaniu KIMS (Abs 1999 [2]), Gutierrez 2008 [39]) analizowano poszczególne zdarzenia niepożądane, które odnotowano podczas terapii rhGH. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 80 Analiza profilu bezpieczeństwa: poszczególne AEs z badania KIMS dla Genotropin® (Abs 1999 [2])

Zdarzenia niepożądane	Czas trwania leczenia w miesiącach, średnia (SD)	rhGH Genotropin®		GRADE
		N	n (%)*	
Neurologiczne AEs				
Ogółem	0,73 (zakres: 0,0-2,76 lat); 818 pacjento-lat; [data odcięcia: sierpień 1996 r.]	1034	79* (7,6)	Niska
Ból głowy		1034	31 (3,0)	Niska
Parestezje		1034	17 (1,6)	Niska
Zawroty głowy		1034	10 (1,0)	Niska
Migrena		1034	7 (0,7)	Niska
Konwulsje		1034	6 (0,6)	Niska
Zespół cieśni nadgarstka		1034	4 (0,4)	Niska
Drżenie		1034	2 (0,2)	Niska
Skurcze nóg		1034	2 (0,2)	Niska
Psychiczne AEs				
Ogółem	0,73 (zakres: 0,0-2,76 lat); 818 pacjento-lat; [data odcięcia: sierpień 1996 r.]	1034	28*(2,7)	Niska
Zmęczenie		1034	9 (0,9)	Niska
Depresja		1034	7 (0,7)	Niska
Astenia		1034	4 (0,4)	Niska
Lęk		1034	3 (0,3)	Niska
Bezsennaść		1034	3 (0,3)	Niska
Chwiejność emocjonalna		1034	2 (0,2)	Niska
Inne AEs				
Ogółem	0,73 (zakres: 0,0-2,76 lat); 818 pacjento-lat; [data odcięcia: sierpień 1996 r.]	1034	31*(3,0)	Niska
Wzmozżona potliwość		1034	14 (1,4)	Niska
Spadek masy ciała		1034	4 (0,4)	Niska
Zaczerwienienie		1034	3 (0,3)	Niska
Zapalenie ścięgien		1034	3 (0,3)	Niska
Wzrost masy ciała		1034	2 (0,2)	Niska
Bezdech senny		1034	2 (0,2)	Niska
Chrapanie		1034	2 (0,2)	Niska
Suchość w ustach		1034	1 (0,1)	Niska

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych obserwowanych w rejestrze KIMS (Abs 1999 [2]) zaliczono zaburzenia neurologiczne (7,6%), w tym ból głowy, parestezje oraz zawroty głowy. Ponadto, u powyżej 1% chorych obserwowano przypadki wzmożonej potliwości. Należy podkreślić, iż w okresie objętym obserwacją tj.: zakres: 0,0-2,76 lat większość odnotowywanych AEs była znikoma i wynosiła <1%. Wyniki z publikacji Gutierrez 2008 [39]) dla dłuższego okresu obserwacji (tj. średnia 3,5 roku) również wskazywały na niską częstość występowania AEs. U 4% chorych odnotowano bóle stawów, nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, infekcje górnych dróg oddechowych i objawy grypopodobne. Z kolei u 2-3% chorych zaobserwowano bóle głowy, depresje, bóle pleców i obrzęk.

14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Celem niniejszego rozdziału jest dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa somatropiny (Omnitrope®) w postaci roztworu do wstrzykiwań w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania somatropiny (Omnitrope®) opublikowanych na stronach internetowych (aktualne na dzień 20 marzec 2018 r.):

- EMA – *European Medicines Agency* [<http://www.ema.europa.eu>];
- URPLiPB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl>];
- FDA – *Food and Drug Administration* [<http://www.fda.gov>].

14.1. Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL)

Działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, oraz częstością występowania w następujących kategoriach:

- bardzo często: ($\geq 1/10$);
- często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 81 Działania niepożądane raportowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Omnitrope® u dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu [21]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Cukrzyca typu 2
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Parestezje* zespół cieśni nadgarstka
	Nieznana	Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawów
	Często	Ból mięśni*, sztywność mięśniowo-szkieletowa*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęki obwodowe*
	Nieznana	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia^
Badania diagnostyczne	Nieznana	Zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi‡

*Zwykle te działania niepożądane mają łagodne lub umiarkowane nasilenie, pojawiają się w ciągu pierwszych miesięcy leczenia oraz ustępują samoistnie lub w wyniku zmniejszenia dawki. Częstość występowania tych działań niepożądanych jest związana ze stosowaną dawką, wiekiem pacjentów i prawdopodobnie jest odwrotnie zależna od wieku pacjentów w momencie wystąpienia niedoboru hormonu wzrostu. ^ Zgłaszano przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia u dzieci. ‡Znaczenie kliniczne jest nieznane

Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u dorosłych pacjentów z GHD były bóle stawów, obrzęki obwodowe, parestezje oraz zespół cieśni nadgarstka. U pacjentów z GHD odnotowuje się występowanie zmniejszenia objętości przestrzeni pozakomórkowej. Po rozpoczęciu leczenia somatropiną niedobór objętości jest gwałtownie wyrównywany. U dorosłych pacjentów często występują działania niepożądane związane z retencją płynów, takie jak obrzęki obwodowe, sztywność mięśniowo-szkieletowa, bóle stawów, bóle mięśni i parestezje. Przy czym te działania niepożądane są zwykle łagodne do umiarkowanych, pojawiają się w ciągu pierwszych miesięcy leczenia i ustępują samoistnie lub po zmniejszeniu dawki preparatu. Częstość powyższych działań niepożądanych zależy od wielkości stosowanej dawki preparatu i wieku pacjenta oraz prawdopodobnie jest odwrotnie proporcjonalna do wieku pacjenta w momencie wystąpienia niedoboru hormonu wzrostu. U dzieci i młodzieży takie działania niepożądane występują niezbyt często.

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

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu somatropiny zarówno w leczeniu GHD u dzieci jak i dorosłych.

Tabela 82 Wybrane działania niepożądane [21]

Działanie niepożądane	Omówienie
Zmniejszenie stężenia kortyzolu w surowicy	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 produktem Omnitrope® należy jednak zoptymalizować leczenie zastępcze kortykosteroidami.
Zespół Pradera-Willego	Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki nagłych zgonów pacjentów z zespołem Pradera-Willego, u których stosowano somatropinę. Związek przyczynowy nie został jednak ustalony.
Białaczka	Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano (rzadko lub bardzo rzadko) przypadki białaczki u <u>dzieci</u> z niedoborem hormonu wzrostu leczonych somatropiną. Jednak nie ma dowodów wskazujących na zwiększone ryzyko zachorowania na białaczkę bez czynników predysponujących, takich jak radioterapia mózgu lub głowy.
Młodzieńcze złuszczenie głowy kości udowej (ang. <i>slipped capital femoral epiphysis</i> , SCFE) i choroba Legga-Calvégo-Perthesa	Zgłaszano przypadki młodzieńczego złuszczenia głowy kości udowej i chorobę Legga-Calvégo-Perthesa u <u>dzieci</u> leczonych hormonem wzrostu. Młodzieńcze złuszczenie głowy kości udowej występuje częściej w przypadku zaburzeń endokrynologicznych, natomiast choroba Legga-Calvégo Perthesa jest częściej obserwowana w przypadku niskiego wzrostu. Nie wiadomo jednak, czy te dwie patologie występują częściej czy nie podczas leczenia somatropiną. Należy wziąć pod uwagę ich rozpoznanie u dzieci z komfortem lub bólem w biodrze lub kolanie.
Inne działania niepożądane	Inne działania niepożądane można uznać za działania wspólne dla leków z klasy

Działanie niepożądane	Omówienie
	zawierającej somatropinę, w tym możliwa hiperglikemia spowodowana obniżoną wrażliwością na insulinę, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny oraz łagodne nadciśnienie śródczaszkowe.

Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie mogłoby prowadzić początkowo do wystąpienia hipoglikemii, a następnie hiperglikemii.

Długotrwałe stosowanie zbyt dużych dawek mogłoby wywołać objawy podobne do stwierdzanych w przypadku nadmiaru ludzkiego hormonu wzrostu. W przypadku przedawkowania, podawanie tego produktu należy przerwać, aż do momentu, kiedy stężenia IGF-1 powrócą do normy lub nieco ponad poziom prawidłowego stężenia.

W tabeli poniżej zaprezentowano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu Omnitrope®.

Tabela 83 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu Omnitrope® [21]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
Wrażliwość na insulinę	Somatropina może zmniejszać wrażliwość na insulinę. U pacjentów z cukrzycą może być konieczne dostosowanie dawek insuliny po rozpoczęciu leczenia somatropiną. Pacjentów z cukrzycą, nietolerancją glukozy lub dodatkowymi czynnikami ryzyka cukrzycy należy dokładnie obserwować podczas leczenia somatropiną.
Czynność tarczycy	Hormon wzrostu zwiększa pozatarczycową konwersję T4 do T3, co może powodować zmniejszenie stężenia T4 i zwiększenie stężenia T3 w surowicy. Podczas gdy obwodowe stężenia hormonów tarczycy utrzymywały się zasadniczo w zakresie wartości referencyjnych dla osób zdrowych, niedoczynność tarczycy może teoretycznie rozwinąć się u osób z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Wskutek tego u wszystkich pacjentów należy obserwować czynność tarczycy. U pacjentów z niedoczynnością przysadki otrzymujących standardową terapię substytucyjną konieczna jest dokładna obserwacja potencjalnego wpływu leczenia hormonem wzrostu na czynność tarczycy. W przypadku wtórnego niedoboru hormonu wzrostu w przebiegu leczenia chorób nowotworowych zalecane jest zwracanie uwagi na objawy nawrotu nowotworu. U pacjentów, którzy w dzieciństwie przeżyli chorobę nowotworową, zgłaszano zwiększone ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu wśród tych leczonych somatropiną po pierwszym nowotworze. Nowotwory śródczaszkowe, w szczególności oponiaki, były najczęściej występującymi postaciami takiego drugiego nowotworu wśród pacjentów leczonych z zastosowaniem radioterapii głowy w ramach leczenia pierwszego 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. Obecnie nie ma wystarczających danych, aby przedstawić konkretne zalecenia dotyczące kontynuacji leczenia hormonem wzrostu u pacjentów z przebyłym nadciśnieniem śródczaszkowym. W przypadku wznowienia leczenia hormonem wzrostu należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy nadciśnienia śródczaszkowego.
Białaczka	U małej liczby pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, spośród których niektórzy byli leczeni somatropiną, zgłaszano występowanie białaczki. Nie istnieją jednak dowody na

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
	częstsze występowanie białaczki u osób bez czynników predysponujących, otrzymujących hormon wzrostu.
Przeciwciała	U małego odsetka pacjentów mogą wytworzyć się przeciwciała przeciwko somatropinie. Somatropina spowodowała wzrost wytwarzania przeciwciał u około 1% pacjentów. Zdolność wiązania tych przeciwciał jest niska i nie ma wpływu na szybkość wzrastania. U wszystkich pacjentów z niewyjaśnionym w inny sposób brakiem odpowiedzi na leczenie należy wykonać oznaczenie przeciwciał przeciwko somatropinie.
Pacjenci w podeszłym wieku	Doświadczenie u pacjentów w wieku powyżej 80 lat jest ograniczone. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie somatropiny i z tego powodu mogą być bardziej podatni na występowanie działań niepożądanych
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 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.

Ponadto, jednoczesne leczenie glukokortykoidami może hamować pobudzanie wzrostu przez produkty lecznicze zawierające somatropinę. Z tego powodu należy dokładnie monitorować wzrost pacjentów leczonych glukokortykoidami w celu oceny potencjalnego wpływu leczenia glukokortykoidami na wzrastanie. 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.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania somatropiny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające. Somatropina nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem produktów leczniczych zawierających somatropinę u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy somatropina przenika do mleka ludzkiego, ale jest mało prawdopodobne, aby z przewodu pokarmowego dziecka białko zostało wchłonięte w nienaruszonej postaci. Z tego powodu należy zachować ostrożność przy stosowaniu preparatu

Omnitrope® u kobiet karmiących piersią. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Omnitrope® na płodność.

14.2. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPLiPB

14.2.1. FDA

W wyniku przeszukania bazy danych *Food and Drug Administration* zidentyfikowano 3 komunikaty FDA wydane w latach: 2010 [29], 2011 [30] oraz w 2015 [31] roku.

W grudniu 2010 r. FDA [29] zamieściło komunikat dotyczący prawdopodobnego, zwiększonego ryzyka zgonu w związku z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu. Informacja ta została oparta na podstawie francuskiego badania epidemiologicznego (SAGhE), które obejmowało dzieci leczone rekombinowanym hormonem wzrostu z powodu idiopatycznego niedoboru hormonu wzrostu, idiopatycznego niskiego wzrostu, niskiego wzrostu u dzieci, które urodziły się zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego.

W 2011 r. [30] wydano kolejny komunikat, w którym FDA zweryfikowała wyniki badania SAGhE i ustaliła, iż zwiększenie ryzyko zgonu po zastosowaniu terapii rhGH jest niejednoznaczne. Zwrócono przede wszystkim uwagę na szereg ograniczeń badania mogących wpłynąć na interpretację jego wyników. Ponadto, FDA dokonała przeglądu literatury oraz raportów AERS, które nie dostarczyły nowych dowodów wskazujących na związek pomiędzy zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zgonu. Zgodnie z zamieszczonym przez FDA komunikatem, pracownicy służby zdrowia powinni nadal przepisywać rhGH z kolei pacjenci przyjmować nadal rhGH, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.

Należy podkreślić, iż oba powyższe komunikaty dotyczyły zwiększenia ryzyka wystąpienia zgonu w populacji pacjentów, które leczone były hormonem wzrostu w dzieciństwie.

Komunikat FDA z sierpnia 2015 r. [31] dotyczył sygnałów o zagrożeniach oraz nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (FAERS) i mówił o ryzyku wystąpienia nadwrażliwości po zastosowaniu preparatu Omnitrope®.

Dodatkowo, zidentyfikowano na stronie AOTMiT opublikowane informacje dotyczące bezpieczeństwa preparatu Omnitrope®. W komunikacie FDA z sierpnia 2014 r. [5] odniesiono się do uzupełnienia informacji w Ulotce dotyczących nowotworów. U pacjentów, których wcześniej leczono za pomocą radioterapii mózgu lub głowy w terapii pierwszego nowotworu i u których wystąpił wtórny niedobór hormonu wzrostu leczony później

somatropiną, raportowano zwiększone ryzyko rozwoju następnego nowotworu. Powyższa informacja znajduje się ChPL dla produktu Omnitrope®.

14.2.1. EMA [27, 28]

Na stronie Europejskiej Agencji Leków odnaleziono dokument z marca 2012 r. [27], którego celem była długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii hormonem wzrostu. Treści zawarte w niniejszym rozdziale pochodzą z ww. źródła (nie przedstawiano referencji do cytowanych w dokumencie publikacji). W dniu 9 grudnia właściwy organ francuski (AFSSAPS) powiadomił Komisję Europejską, Europejską Agencję Leków i wszystkie państwa członkowskie o nieopublikowanych wynikach badania SAGhE, które wskazały na istotny wzrost śmiertelności ze wszystkich przyczyn u dzieci leczonych rhGH. Wyniki wskazywały na zwiększoną śmiertelność przy stosowaniu wyższych dawek oraz z powodu chorób układu krążenia (krwotok podpajęczynówkowy lub śródmózgowy) i guzów kości.

Biorąc pod uwagę powyższe CHMP rozpatrzył wszystkie przedstawione dane, w tym dane z przeprowadzonego we Francji badania SAGhE oraz badań klinicznych, rejestrów, badań kohortowych i baz danych dotyczących bezpieczeństwa m.in. *Eudravigilance* (w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii) oraz dane dostępne w piśmiennictwie dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego i ryzyka rozwoju nowotworu w związku z leczeniem somatotropiną.

Wyniki badania SAGHE

Komitety uznały, że badanie SAGHE ma istotne ograniczenia metodologiczne:

- ☐ wykorzystanie populacji ogólnej, jako odniesienia przy obliczaniu śmiertelności;
- ☐ cechy charakterystyczne leczonych pacjentów mogły same w sobie mieć związek ze zwiększoną śmiertelnością nawet, jeśli dotyczyły osób z grupy niskiego ryzyka (tzn. pacjentów leczonych z powodu GHD, ISS i SGA).⁵

W świetle tych ograniczeń Komitety uznały, że wyniki badania wskazujące na wyraźnie podwyższone ryzyko śmiertelności u dzieci leczonych somatotropiną (zwiększone ryzyko podczas stosowania wysokich dawek oraz z powodu krwotoku podpajęczynówkowego i śródmózgowego i guzów kości) nie mogą być uznane za ugruntowane.

⁵ ISS-ang. *Idiopathic short stature*: idiopatyczny niski wzrost; SGA-ang. *Small for Gestational Age*: niski wzrost w stosunku do wieku ciążowego

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

Na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych, rejestrów i baz danych, które zostały dostarczone podmiotom odpowiedzialnym, nie można wyciągnąć wniosków na temat ryzyka sercowo-naczyniowego/mózgowo-naczyniowego obserwowanego na podstawie tych danych. Badania kliniczne charakteryzowały się krótkim okresem obserwacji (3-4 lat po wprowadzeniu leku), a liczba pacjentów była ograniczona co uniemożliwiało wykazanie istotności statystycznej.

Inne rozpatrywane dane nie potwierdziły wyników badania SAGHE, ani nie dostarczyły dodatkowych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa (zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz nowotworów (*de novo*) lub ponownego wystąpienia nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych hormonem wzrostu, u których wcześniej raportowano wystąpienie nowotworu.

Dane z przeglądu literatury

W publikacji Gaillard 2008 wykazano, iż śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w populacji stosującej terapię hormonem wzrostu nie różni się od śmiertelności w populacji ogólnej. Leczenie hormonem wzrostu u dzieci i dorosłych pacjentów z GHD nie wykazało żadnego szkodliwego wpływu na różne współistniejące czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy zauważyć, że odnotowano korzystne działanie leczenia rhGH na kilka czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak profil lipidowy oraz ciśnienie krwi, co w konsekwencji ma wpływ na potencjalne zmniejszenie chorobowości sercowo-naczyniowej i naczyniowej. Obecnie brak danych potwierdzających negatywny wpływ leczenia rhGH na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Niemniej jednak to potencjalne ryzyko należy rozważyć podczas leczenia somatropiną.

Ponadto, terapia rhGH ani nie zwiększa nawrotu nowotworów wieku dziecięcego, ani ogólnej częstości przypadków *de novo*. Nawroty nowotworów lub występowanie drugiego nowotworu obserwuje się głównie u pacjentów wysokiego ryzyka, którzy byli wcześniej poddani radioterapii i/lub chemioterapią i otrzymywali dodatkowo leczenie rhGH.

Dane dostarczone przez EMA

Sekcja EMA (*The Pharmacovigilance and Risk Management*) przeprowadziła analizę zgłoszeń otrzymanych do dnia 7 grudnia 2010 r. w bazie danych *Eudravigilance*. Ogółem odnotowano 5044 opisów przypadków, z których 446 zakończonych zostało zgonem. Ze względu na ograniczone dane (dawka leku) nie można wyciągnąć wniosków na temat zależności między zgonami a stosowanymi dawkami rhGH.

Podsumowując, Komitet zgodził się, że wyniki badania SAGhE należy potraktować, jako potencjalny sygnał dotyczący bezpieczeństwa i uznał, że zasadne jest ujednolicenie istniejących obecnie przeciwwskazań dla wszystkich leków zawierających somatotropinę w przypadkach, kiedy obecne są jakiegokolwiek dowody aktywności guza. Ponadto Komitet uznał, że w informacji o produkcie należy podkreślić zalecenie dotyczące nieprzekraczania maksymalnej zalecanej dawki dobowej.

Ponadto, odnaleziono dokument EMA [28] dotyczący omówienia przez PRAC potencjalnych sygnałów zagrożeń dotyczących somatotropiny (tym preparatu Omnitrope®). Podczas rutynowych czynności związanych z wykrywaniem zagrożeń przez EMA wykryło sygnał o możliwym wystąpieniu drgawek po zastosowaniu somatotropiny (228 przypadków zgłoszonych do bazy *EudraVigilance*). Sprawozdawca potwierdził, że sygnał wymaga wstępnej analizy i ustalenia priorytetów przez PRAC. Zatem podmioty odpowiedzialne za wszystkie produkty zawierające somatotropinę powinny zostać poproszone o wykonanie przeglądu zgłoszeń przypadków drgawek.

14.2.2. URPLiPB

W wyniku przeszukiwania strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiPB) nie znaleziono żadnych nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Omnitrope® w postaci roztworu do wstrzykiwań w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.

15. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy zidentyfikowali ograniczenia wymienione poniżej:

- ❖ W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie udało się zidentyfikować randomizowanych prób klinicznych, oceniających efektywność kliniczną preparatu Omnitrope® we wnioskowanej populacji. Odnaleziono natomiast 1 obserwacyjne, postmarketingowe badanie bez grupy kontrolnej - PATRO, prezentujące wstępne wyniki dotyczące efektywności praktycznej produktu Omnitrope® we wnioskowanej populacji pacjentów z GHD. Do badania włączono pacjentów ≥ 15 r.ż. (tj. dorosłych oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie określanych w badaniu jako 'adults'). W przypadku braku RCT dla produktu Omnitrope® we wnioskowanym wskazaniu, zdecydowano się przedstawić wyniki RCT dla produktu referencyjnego tj. preparatu Genotropin®. Należy zauważyć, że Omnitrope® jest produktem biopodobnym tzn. został uznany, jako produkt równoważny pod względem skuteczności i bezpieczeństwa z preparatem Genotropin®. [20] Takie podejście wydaje się być zasadne 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®. [35] Dodatkowo, zidentyfikowano dwie publikacje - Stanhope 2010 [73] oraz Fuhr 2010 [34], analizujące łącznie wyniki 4 randomizowanych prób klinicznych, w których wykazano biorównoważność produktu Omnitrope® z produktem referencyjnym tj. preparatem Genotropin®.
- ❖ W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano zatem 3 opublikowane, randomizowane badania kliniczne (Bex 2002 [16], Sneppen 2002 [70], Sathiyageeswaran 2007 [66]) spełniające kryteria włączenia do analizy, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania hormonu wzrostu w postaci preparatu Genotropin® z brakiem leczenia / placebo, w populacji dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu.
- ❖ Autorzy wszystkich badań w zakresie analizowanego porównania (rhGH vs brak leczenia/PL) nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. W ocenie analityków, włączone badania zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości rhGH nad brakiem leczenia/PL, ponieważ są to tzw. badania kontrolowane placebo, w których standardowo stosowana jest hipoteza wyższości.
- ❖ Badania Bex 2002 [16] oraz Sneppen 2002 [70] otrzymały odpowiednio ocenę 3 i 4 punkty w skali Jadad. Obniżona punktacja wynikała z powodu

braku maskowania (Bex 2002 [16]) oraz braku opisu zastosowanej metody maskowania (Sneppen 2002 [70]). Brak zaślepienia próby Bex 2002 [16] zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*).

- ❖ Autorzy publikacji Sneppen 2002 [70] nie sprecyzowali kryteriów wyłączenia pacjentów z badania.
- ❖ Włączone badania RCT, oprócz oceny jakości życia (QoL-AGHDA), analizowały jedynie surogatowe punkty końcowe tj. stężenie IGF-1, parametry antropometryczne, skład ciała, parametry dot. kości, czy gospodarki węglowodanowej na podstawie których nie było możliwości oszacowania związku przyczynowo-skutkowego związanego z przebiegiem choroby (tj. choroby niedokrwiennej serca oraz udaru). Powodem braku oceny ww. parametrów w badaniach RCT był zbyt krótki okres obserwacji, wynoszący maksymalnie 2 lata. Należy jednak zauważyć, że w analizowanej jednostce chorobowej (GHD), w której nie istnieje inna opcja terapeutyczna niż zastosowanie hormonu wzrostu, nieetycznym byłoby prowadzenie badań RCT w dłuższym okresie obserwacji (w opinii ekspertów medycznych). Ocena twardych punktów końcowych (ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych) została przeprowadzona na podstawie wyników pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej tj. rejestru KIMS.
- ❖ Autorzy raportu zidentyfikowali nieznaczące heterogeniczności metodologiczne oraz kliniczne pomiędzy porównywanymi badaniami, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników oraz utrudnić proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Zdaniem autorów raportu, do statystycznej agregacji danych nie należy włączać wyników pochodzących z badania Sathivageeswaran 2007 [66], ponieważ niniejsza analiza dotyczy populacji pacjentów starszych. Podjęta została próba przeprowadzenia metaanalizy w przypadku 2 pozostałych badań, ale z uwagi na odmienną prezentację wyników (stratyfikacja ze względu na płeć lub jej brak, wyniki wyrażone w postaci średnich zmian lub średnich końcowych), brak zbieżnych okresów obserwacji, czy brak zbieżnych punktów końcowych, odstąpiono od jej przeprowadzenia, a wyniki zostały przedstawione odrębnie.
- ❖ W niektórych przypadkach, konieczne było dokonanie przeliczeń wyników raportowanych przez autorów badań (SE, SEM) na wartości wprowadzane do programu statystycznego. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.
- ❖ Zdaniem autorów przeglądu, w ocenie efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwa) porównywanych interwencji nie zastosowano reguły ITT (ang. *intention-to-treat*) w przypadku badania

Sneppen 2002 [70] oraz badania *Sathiavageeswaran 2007 [66]*. W przypadku badania *Bex 2002 [16]* analiza ITT nie została zachowana w ocenie skuteczności (2 pacjentów z grupy rhGH utracono z badania z powodu naruszenia protokołu). Z kolei wyniki oceny bezpieczeństwa z badania *Bex 2002 [16]* zostały przedstawione na populację wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, czyli zgodnie z protokołem ITT. Takie podejście zostało przyjęte przez autorów niniejszego raportu (podejście konserwatywne) z uwagi na brak informacji pozwalających na ustalenie liczebności pacjentów w kontekście ocenianych punktów końcowych. Należy w tym miejscu podkreślić, że według *Cochrane Handbook*, możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować, co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. available case analysis) – w niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

- ❖ W badaniach *Bex 2002 [16]* (IGF-1 SDS), *Sneppen 2002 [70]* (skład ciała) oraz *PATRO (IGF-1, parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej)* sposób prezentacji wyników ograniczał się jedynie do ich graficznej prezentacji, dlatego też, 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.
- ❖ Autorzy publikacji *Sneppen 2002 [70]* nie przedstawili wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa.
- ❖ W badaniu *Sneppen 2002 [70]* w ocenie 2 punktów końcowych (tj. BMD, BMC) odnotowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy interpretacją prezentowaną przez autorów badania, a wynikającą z przeprowadzonej przez autorów niniejszej analizy. Ponadto, autorzy badania nie sprecyzowali, czy raportowane dane wyjściowe dotyczą średniej zmiany, czy wariancji średniej zmiany, co mogło mieć wpływ na wybór odpowiedniej statystyki oraz otrzymanych wyników. Przeprowadzona przez autorów raportu analiza statystyczna wskazywała na uzyskanie znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w ocenie niektórych parametrów BMD i BMC, podczas gdy autorzy podali, iż ocena BMD i BMC po 18. msc nie wykazuje istotności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami.

16. Dyskusja

Celem opracowania była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa somatropiny (Omnitrope®) w porównaniu z brakiem leczenia/placebo w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej.

Ciężki (tj. znaczny) niedobór hormonu wzrostu ($\text{GH} < 3 \text{ ng/mL}$) może być zdiagnozowany w wieku dorosłym (AO-GHD, ang. *adult onset growth hormone deficiency*) lub w dzieciństwie (CO-GHD, ang. *childhood onset growth hormone deficiency*).

Wybrana populacja jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym dla preparatu Omnitrope®. Lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego [62].

W celu identyfikacji alternatywnej technologii medycznej przeanalizowano wytyczne kliniczne, które wskazują na tylko jeden możliwy sposób leczenia dorosłych pacjentów z GHD [23, 55, 43, 76, 36, 22]. Eksperci biorący udział w opracowaniu wytycznych zgodnie stwierdzają, że podawanie hormonu wzrostu jest jedyną opcją terapeutyczną w tym wskazaniu, a leczeniem powinni być objęci wszyscy pacjenci z poprawnie postawioną diagnozą [59, 51].

Opinia ekspertów medycznych zaangażowanych w realizację niniejszego projektu wskazuje, że obecną praktykę kliniczną w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu stanowi podawanie hormonu wzrostu w dawce zindywidualizowanej. [59, 51]

W Polsce leczenie hormonem wzrostu w populacji pacjentów dorosłych (zarówno tych, u których początek choroby wystąpił w dzieciństwie, jak i dopiero w wieku dorosłym) nie jest finansowane ze środków publicznych⁶.

Eksperci biorący udział w tworzeniu „Ogólnopolskiego Programu Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie” wskazują, że osoby dorosłe z GHD (bez względu na jej etiopatogenezę) nie były dotychczas w Polsce w sposób skoordynowany ewidencjonowane, diagnozowane i leczone. Jedynie niewielka część tych pacjentów otrzymywała preparaty rhGH poza finansowaniem ze środków publicznych (w badaniach klinicznych, bądź w trybie pełnopłatnego zakupu leku). Co więcej, nie była prowadzona świadoma profilaktyka schorzeń, będących możliwymi powikłaniami niedoboru

⁶ Uwaga: Wyjątek stanowi niewielka liczba pacjentów, której umożliwiono kontynuację leczenia rhGH (tj. ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (somatropina)) w wieku dorosłym, jeśli w wieku pediatrycznym zostali zakwalifikowani do Programu Lekowego B.41. – Leczenie Zespołu Prader-Willi (ICD-10 Q87.1). [61].

hormonu wzrostu, ani wdrażana odpowiednia pomoc psychologiczna dla tej grupy chorych. [49]

Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych oraz przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych wynika, że w chwili obecnej w Polsce nie ma dostępu do skutecznej opcji farmakologicznej w leczeniu niedoborów hormonu wzrostu u dorosłych. W związku z powyższym, adekwatnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest placebo, czyli naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [63, 77], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) oraz został potwierdzony opinią ekspertów medycznych.

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [42], wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r 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. [63]

Do analizy włączono badania RCT, które według klasyfikacji doniesień naukowych zgodnej z AOTMiT charakteryzują się najwyższym poziomem wiarygodności (typ II A, czyli poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją).

W przypadku nieodnalezienia dowodów naukowych dla Omnitrope®, przedstawiano badania dla produktu Genotropin®. Takie podejście wydaje się być zasadne 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® [26]. W badaniach wykazano, iż porównywane produkty są równoważne. [73, 34]

W celu oceny efektywności praktycznej (skuteczność i bezpieczeństwo) uwzględniono badania (obserwacyjne, postmarketingowe, rejestry) przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world data*) analizujące ocenianą interwencję w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu.

W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa uwzględniono dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej

interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie udało się zidentyfikować randomizowanych prób klinicznych, oceniających efektywność eksperymentalną preparatu Omnitrope® we wnioskowanej populacji. Odnaleziono, natomiast obserwacyjne, postmarketingowe badanie bez grupy kontrolnej - *PATRO Adults study*, prezentujące wstępne wyniki dotyczące efektywności praktycznej produktu Omnitrope® we wnioskowanej populacji dorosłych pacjentów z GHD. Powyższe badanie zostało przedstawione w analizie efektywności praktycznej.

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne (*Bex* 2002 [16], *Sneppen* 2002 [70], *Sathiavageeswaran* 2007 [66]) których przedmiotem analizy stanowiła ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania hormonu wzrostu w postaci preparatu Genotropin® w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu.

Ponadto do analizy efektywności praktycznej włączono międzynarodowy, zakończony rejestr prowadzony dla preparatu Genotropin® - KIMS (*Pfizer International Metabolic Database*). Rejestr KIMS, które stanowiło doskonałe źródło danych w zakresie oceny twardych punktów końcowych w populacji dorosłych pacjentów z ciężkim GHD.

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu ($GH < 3 \text{ ng/mL}$) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, zdiagnozowanego w wieku dorosłym lub w dzieciństwie. Jest to populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Omnitrope® [21] oraz projektem programu lekowego (potwierdzone opinią ekspertów medycznych) [62].

Wszystkie odnalezione dowody naukowe oceniały efektywność kliniczną rhGH u dorosłych pacjentów⁷ z ciężkim (znacznym) niedoborem hormonu wzrostu zdiagnozowanym w dzieciństwie lub w dorosłości wskazując na zgodność z populacją docelową objęta niniejszym wnioskiem refundacyjnym.

Łącznie w ramach badań RCT analizą objęto 174 pacjentów, z okresem leczenia wynoszącym od 12 do 24 miesięcy, który jest wystarczający do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku. Z kolei dane z rejestrów obejmują łącznie 15 104 pacjentów (PATRO: 1121 pac. oraz KIMS: 13 983 pac.) z bardzo długim okresem obserwacji wynoszącym maksymalnie 10 lat. Zatem można stwierdzić, iż włączone badania do analizy

⁷ Należy podkreślić, iż zarówno eksperci biorący udział w tworzeniu programu lekowego, autorzy badań (np. PATRO), jak i autorzy niniejszego raportu pisząc 'niedobór hormonu wzrostu u osób dorosłych' mają na myśli pacjentów, którzy ukończyli proces wzrastania kości (tj. pacjentów dorosłych powyżej 18 r.ż. oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie). Wynika to m.in. z zapisu zawartego w ChPL, które wskazuje, że „somatropiny nie wolno stosować do wspomagania wzrostu u dzieci ze skostniałymi przynasadami kości”; dokument ten wskazuje jednocześnie, że „skostnieniu nasadowych płytek wzrostu” odpowiada osiągnięcie wieku kostnego >14 lat u dziewcząt i >16 lat u chłopców.

charakteryzowały się dużą liczebnością próby oraz długim okresem leczenia/obserwacji (tj. do 10 lat w rejestrze KIMS). Należy podkreślić, iż GHD jest chorobą o charakterze rzadkim, a zatem duża liczebność grup oraz zróżnicowanie chorych w analizowanych badaniach zwiększają wiarygodność analizy.

Zastosowane we wszystkich badaniach dawkowanie rhGH było zgodne z zaleceniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Omnitrope®. Pacjenci przyjmowali rhGH (Genotropin® lub Omnitrope®) raz dziennie we wstrzyknięciach podskórnych. Zastosowana w badaniach dawka rhGH miała charakter zindywidualizowany oraz mieściła się w zakresie dawek zalecanych w ChPL i zaproponowanym programie lekowym.

Do wyboru odpowiednich punktów końcowych posłużono się opiniami ekspertów medycznych, polskimi i zagranicznymi wytycznymi klinicznymi, przeglądami systematycznymi, a także wynikami badań, które zostały włączone do analizy.

Zgodnie z ChPL dla produktu Omnitrope® celem leczenia terapii zastępczej rhGH jest osiągnięcie stężenia IGF-1 w zakresie 2 SDS od średniej skorygowanej względem wieku. Z kolei, w kontekście ocenianej jednostce chorobowej klinicznym celem zastosowanej terapii rhGH jest poprawa jakości życia pacjentów, zmniejszenie śmiertelności oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Ocena rhGH w badaniach o najwyższej wiarygodności metodologicznej (RCT) oparta była na ocenie jakości życia wg skali AGHDA oraz na parametrach zastępczych tj.: stężenie IGF-1 w surowicy, parametrach antropometrycznych, wskaźnikach gospodarki lipidowej i węglowodanowej badaniach składu ciała oraz badaniach densytometrycznych.

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych korzystne efekty substytucji rhGH przede wszystkim w zakresie wpływu na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, są możliwe do wykazania jedynie długoletniej obserwacji tj. w długofalowych badaniach postmarketingowych (prowadzenie badań RCT z grupą kontrolną w postaci nieleczenia jest nieetyczne, a w chwili obecnej nie istnieje alternatywa, żeby dokonać porównania analizowanej interwencji z aktywnym komparatorem). Z tego względu długoterminowe dane z rejestru KIMS oceniające m.in. ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, stanowią istotne źródło danych dot. oceny twardych punktów końcowych

Powyższe punkty końcowe zostały potwierdzone przez ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt, wskazując je, jako istotne parametry do oceny efektów leczniczych rhGH. Biorąc pod uwagę, iż oceniane parametry w badaniach RCT są parametrami laboratoryjnymi w APD [75] wykazano ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi taki jak: śmiertelność oraz incydenty sercowo-naczyniowe.

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności eksperymentalnej dla rhGH (Genotropin®), podawanego raz dziennie w postaci iniekcji podskórnych w leczeniu pacjentów z ciężkim niedoborem wzrostu dowiedziono, iż oceniana interwencja wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w zakresie poprawy jakości życia (AGHDA), stężenia IGF-1 (w postaci SDS i $\mu\text{g/l}$), składu ciała (LBM, BF) oraz parametrów dot. kości (BMC i BMD) w porównaniu do braku leczenia (*Bex 2002 [16]*) oraz placebo (*Sneppen 2002 [70]*, *Sathivageeswaran 2007 [66]*). Ponadto, zastosowana terapia rhGH nie wpłynęła na przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Profil bezpieczeństwa rhGH jest zbliżony do braku leczenia/placebo w 2-letnim okresie obserwacji.

Wyniki skuteczności praktycznej na podstawie rejestru KIMS oraz PATRO udowodniły korzystny wpływ substytucyjnego leczenia rhGH na skład ciała, zaburzenia biochemiczne oraz jakość życia, a jego terapia na ogół była dobrze tolerowana przez chorych z GHD.

Zbliżone wyniki uzyskano w ocenie efektywności praktycznej opartej na rejestrach *PATRO Adults study* oraz KIMS, wskazując jednocześnie na wysoką skuteczność i dobrą tolerancję rhGH. Uzyskane wyniki w badaniach obserwacyjnych były zbliżone do wyników z badań RCT.

Dane poglądowe wskazują, że u pacjentów dorosłych z GHD, którzy nie zostali poddani odpowiedniemu leczeniu obserwuje się pogorszenie parametrów jakości życia. W publikacji *Kołtowska-Haggstrom 2006 [47]*) do rejestru KIMS wykazano, że po 8 latach terapii rhGH nastąpiła redukcja punktacji aż o 9 punktów w skali AGHDA względem wartości wyjściowej, a uzyskane wyniki w skali AGHDA były zbliżone do wartości uzyskiwanych w populacji ogólnej.

Ponadto, w dokumencie EMA przygotowanym w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa rhGH nie wykazano szkodliwego wpływu na różne współistniejące czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego po zastosowaniu terapii rhGH u chorych z GHD. Należy zauważyć, że odnotowano korzystne działanie leczenia rhGH na kilka czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak profil lipidowy oraz ciśnienie krwi, co w konsekwencji ma wpływ na potencjalne zmniejszenie chorobowości sercowo-naczyniowej i naczyniowej. Podobne wyniki uzyskano we włączonym do niniejszej analizy publikacji *Schneider 2011 [67]*) wskazując na blisko 50% redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego po 2 latach terapii rhGH.

Istotnym jest fakt, iż leczenie rhGH przynosi istotne korzyści (poprawa jakości życia, stężenie IGF-1, ocena ryzyka sercowo-naczyniowego), które utrzymują się przez cały okres leczenia.

Niedobór GH u osób dorosłych wiąże się z istotnymi zaburzeniami metabolicznymi wpływającymi na stan zdrowia, kondycję psychiczną i fizyczną,

a w efekcie tego na sytuację socjalno-ekonomiczną oraz społeczną chorych. GHD u ludzi dorosłych prowadzi do zespołu zaburzeń obejmujących: wzrost masy tłuszczowej ciała, zaburzenia gospodarki lipidowej ze wzrostem frakcji LDL cholesterolu i obniżeniem frakcji HDL cholesterolu, zwiększoną oporność na insulinę, częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego, niewydolności krążenia, zwiększoną śmiertelność z powodu chorób układu krążenia u obu płci, obniżenie masy mięśniowej ze zmniejszeniem siły mięśni i wydolności wysiłkowej, obniżenie mineralnej zawartości kości i zwiększoną częstość złamań oraz ogólny zły stan zdrowia, z obniżoną wydolnością fizyczną, witalnością i nastrojem. Wiąże się to z odczuciem złej jakości życia, pogorszeniem kontaktów społecznych i nasiloną tendencją do izolacji czy zaburzeniami reakcji emocjonalnych. Z tych powodów chorzy ci, jeśli nie są leczeni, częściej są niezdolni do pracy zarobkowej, a jeśli podejmą pracę – mają wyższy wskaźnik nieobecności, zużywając znacznie więcej środków z budżetu ochrony zdrowia niż wynika to ze średniej krajowej. Zastosowanie leczenia substytucyjnego rekombinowanym GH (rhGH) powoduje u tych chorych poprawę w zakresie składu ciała, profilu lipidowego, wydolności fizycznej, stanu psychicznego z wyraźnym polepszeniem jakości życia oraz możliwościami pozytywnych zmian ich sytuacji socjalnoekonomicznej oraz społecznej. [38, 17].

Somatropina jest silnie działającym hormonem, który odgrywa istotną rolę w metabolizmie lipidów, węglowodanów i białek. U dorosłych z GHD terapia rhGH utrzymuje prawidłową budowę ciała, zwiększając retencję azotu i pobudzając wzrost mięśni szkieletowych oraz uruchamiając zasoby tkanki tłuszczowej w organizmie. Szczególnie wrażliwa na działanie somatropiny jest trzewna tkanka tłuszczowa. Somatropina wpływa również na zmniejszenie wychwytu triglicerydów przez pokłady tkanki tłuszczowej w organizmie. Ponadto, terapia rhGH zwiększa stężenie IGF-1 w surowicy. [21].

Mając powyższe na uwadze można stwierdzić, że somatropina stanowi lek o udowodnionej skuteczności klinicznej w długim okresie obserwacji (tj. do 10 lat). Eksperci wskazują, że korzyści z zastosowania terapii rhGH obejmują m.in.: wyrównanie zaburzeń metabolicznych związanych z ciężkim GHD, zapobieganie rozwojowi powikłań oraz poprawę jakości życia. Eksperci podkreślają również, iż terapia rhGH jest aktualnie stosowana u niewielkiej liczby dorosłych pacjentów z powodu braku jej refundacji w Polsce (koszt preparatu musi zostać pokryty w całości przez pacjenta). [59, 51, 49]

Podsumowując, somatropina jest jedyną opcją terapeutyczną wymienianą przez światowe wytyczne kliniczne w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu. U dorosłych pacjentów z GHD, którzy nie zostali poddani odpowiedniemu leczeniu, obserwuje się pogorszenie parametrów jakości życia oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Uruchomienie programu lekowego terapii dorosłych z zastosowaniem rhGH, pozwoli uzyskać znaczne korzyści kliniczne w tej grupie chorych.

Wprowadzenie „Ogólnopolskiego Programu Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie” zakłada m.in. opracowanie i wdrożenie optymalnego algorytmu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego osób dorosłych z GHD na obszarze całego kraju. Prawidłowe leczenie pacjentów z GHD zapobiegnie pogorszeniu jakości życia oraz umożliwi uniknięcie odległych skutków choroby eliminując koszty wieloletniego leczenia i rehabilitacji (szczególnie w przypadku leczenia zawałów serca, złamań na tle osteoporozy), a także długotrwałego wyłączenia pacjenta z czynnego życia zawodowego. [49]

Udowodniono, że koszty leczenia chorób będących powikłaniami GHD oraz koszty społeczne wynikające z wyłączenia pacjentów z czynnego życia zawodowego (zwolnienia lekarskie, renty chorobowe) przewyższają koszty stosowania preparatów rhGH w GHD u dorosłych [49], co znalazło potwierdzenie w przeprowadzonej analizie ekonomicznej [60], w której wykazano, iż z perspektywy społecznej terapia rhGH (uwzględniająca proponowany RSS) jest terapią dominującą (tzn. tańszą i bardziej efektywną) w porównaniu do braku leczenia.

17. Wnioski końcowe

Skuteczność (rhGH vs brak leczenia)

Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania *Bex 2002* wskazują, iż leczenie rhGH (Genotropin®) w porównaniu z brakiem leczenia w okresie terapii wynoszącym 12 miesięcy pozwala na uzyskanie istotnie lepszych (tj. na korzyść ocenianej interwencji) wyników w zakresie:

- ❖ Wzrostu końcowego (po 12. msc terapii) stężenia IGF-1 wyrażonego jako SDS, zarówno w populacji kobiet: MD_{95%CI} = 4,60 (3,0; 6,20); p<0,05, jak i mężczyzn: MD_{95%CI} = 4,45 (3,54; 5,36); p<0,05;
- ❖ Zmniejszenia (redukcja) procentowej zawartości tkanki tłuszczowej względem wartości wyjściowych u kobiet: MD_{95%CI} = -2,22 (-4,01; -0,43); p<0,05 oraz u mężczyzn: MD_{95%CI} = -4,83 (-6,34; -3,32); p<0,05;
- ❖ Zwiększenia beztłuszczowej masy ciała względem wartości wyjściowych w populacji kobiet: MD_{95%CI} = 3,46 (0,59; 6,33); p<0,05 oraz mężczyzn: MD_{95%CI} = 4,89 (1,99; 7,99); p<0,05;
- ❖ Zwiększenia średniej procentowej zmiany gęstości mineralnej kości (BMD) odcinka trzonu kości udowej u mężczyzn: MD_{95%CI} = 1,92 (0,14; 3,70); p<0,05.

W okresie do 2 lat trwania badania *Bex 2002*, leczenie rhGH (Genotropin®) w postaci iniekcji podskórnych w porównaniu z brakiem leczenia pozwala na uzyskanie istotnie lepszych wyników w zakresie:

- ❖ Wzrostu końcowego (po 24. msc terapii) stężenia IGF-1 wyrażonego jako SDS, zarówno w populacji kobiet: MD_{95%CI} = 4,03 (2,18; 5,88); p<0,05, jak i mężczyzn: MD_{95%CI} = 4,51 (3,45; 5,57); p<0,05;
- ❖ Poprawy jakości życia w skali AGHDA po 18. i 24. msc terapii (p<0,001); odnotowano istotną redukcję liczby punktów QoL-AGHDA względem wartości wyjściowych wynoszącą odpowiednio: 3,5 pkt. po 18. msc oraz 4,5 pkt. po 24. msc w porównaniu do braku zmiany w grupie kontrolnej;
- ❖ Zmniejszenia (redukcja) procentowej zawartości tkanki tłuszczowej po 24. msc względem wartości wyjściowych u mężczyzn: MD_{95%CI} = -4,29 (-5,89; -2,69); p<0,05;
- ❖ Zwiększenia beztłuszczowej masy ciała po 24. msc względem wartości wyjściowych w populacji kobiet: MD_{95%CI} = 5,54 (2,91; 8,17); p<0,05 oraz mężczyzn: MD_{95%CI} = 5,26 (0,25; 10,27); p<0,05;
- ❖ Znaczącego wzrostu siły mięśniowej na podstawie siły uchwytu dominującej ręki po 18. msc terapii w populacji kobiet (+8,3% względem wartości wyjściowych, p<0,05);
- ❖ Zwiększenia średniej procentowej zmiany gęstości mineralnej kości (BMD po 24. msc) odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2-L4) u mężczyzn: MD_{95%CI} = 4,28 (2,11; 6,45); p<0,05;
- ❖ Zwiększenie średniej procentowej zmiany zawartości mineralnej kości (BMC po 24. msc) odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2-L4) u mężczyzn: MD_{95%CI} = 5,07 (2,19; 7,95); p<0,05.

Jedynie w ocenie średniej procentowej zmiany gęstości mineralnej kości odcinka ultradystalnego kości promieniowej w populacji mężczyzn po 12 i 24 m-c terapii uzyskano istotnie lepsze wyniki w grupie kontrolnej.

Należy podkreślić, iż u 62 pacjentów z grupy rhGH, którzy ukończyli 2-letnie badanie *Bex 2002* stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*) został określony jako 'bardzo dobry'. *Non-compliance* odnotowano jedynie u 4 pacjentów, z czego u 3 z nich było to podyktowane przerwami w leczeniu.

Skuteczność (rhGH vs placebo)

Przeprowadzona analiza statystyczna na podstawie badań *Sathivageeswaran 2007* (populacja osób starszych) oraz *Sneppen 2002* wykazała, że leczenie rhGH (Genotropin®) w porównaniu z placebo w okresie terapii wynoszącym 12-18 miesięcy pozwala na uzyskanie istotnie lepszych (tj. na korzyść ocenianej interwencji) wyników w zakresie:

- ❖ Wzrostu końcowego stężenia IGF-1 wyrażonego w postaci $\mu\text{g/litr}$, zarówno po 12. msc: $\text{MD}_{95\%CI} = 115,4$ (61,6; 169,2); $p < 0,05$, jak i 18. msc: $\text{MD}_{95\%CI} = 92,3$ (43,18; 141,42); $p < 0,05$ (Sneppen 2002);
- ❖ Zwiększenie stężenia IGF-1 ($\mu\text{g/litr}$) względem wartości wyjściowych po 12 msc w populacji osób starszych: $\text{MD}_{95\%CI} = 119$ (77,57; 160,43); $p < 0,05$ (Sathivageeswaran 2007);
- ❖ Zmniejszenia (redukcja) procentowej zawartości tkanki tłuszczowej względem wartości wyjściowych po 12. msc: $\text{MD}_{95\%CI} = -2,73$ (-4,76; -0,70); $p < 0,05$ (Sneppen 2002);
- ❖ Zwiększenia beztłuszczowej masy ciała względem wartości wyjściowych po 12. msc: $\text{MD}_{95\%CI} = 1,79$ (0,27; 3,31); $p < 0,05$ oraz 18. msc $\text{MD}_{95\%CI} = 2,31$ (0,87; 3,75); $p < 0,05$ (Sneppen 2002);
- ❖ Zwiększenia średniej procentowej zmiany gęstości mineralnej kości (BMD) szyjki kości udowej po 12. msc: $\text{MD}_{95\%CI} = 1,79$ (0,86; 2,72); $p < 0,05$ oraz całego kośćca, szyjki kości udowej, krętarza kości udowej i dystalnej części dominującego przedramienia po 18. msc, $p < 0,05$ (Sneppen 2002).

Jedynie w ocenie średniej procentowej zmiany gęstości mineralnej kości dystalnej i proksymalnej części dominującego przedramienia po 12. msc terapii uzyskano istotnie lepsze wyniki w grupie placebo. W przypadku oceny funkcji poznawczych NES-2 (ang. *Neurobehavioral Examination System*; NES-2) oraz wskaźników gospodarki węglowodanowej (stężenie glukozy, insuliny oraz HbA1c) po 1 roku leczenia pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie wykazano różnic istotnych statystycznie (Sathivageeswaran 2007).

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej dla rhGH (Genotropin®), podawanego raz dziennie w postaci iniekcji podskórnych w leczeniu pacjentów z ciężkim niedoborem wzrostu dowiedziono, iż oceniana interwencja wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w zakresie poprawy jakości życia (AGHDA), stężenia IGF-1 (w postaci SDS i $\mu\text{g/l}$), składu ciała (LBM, BF) oraz parametrów dot. kości (BMC i BMD) w porównaniu do braku leczenia (Bex 2002) oraz placebo (Sneppen 2002, Sathivageeswaran 2007). Ocena punktów końcowych została przedstawiona po okresie obserwacji wynoszącym 12-24 msc, wykazując statystycznie istotną przewagę nad grupą kontrolną. Ponadto zastosowana terapia rhGH nie wpłynęła na przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Bezpieczeństwo:

- ❖ Wyniki pochodzące z randomizowanych badań klinicznych wykazały, iż terapia rhGH (Genotropin®) była dobrze tolerowana. Jedynie w grupie rhGH odnotowano 1 przypadek zgonu (Sathivageeswaran 2007), który nie był związany z zastosowanym leczeniem (pacjent zmarł z powodu ostrego odoskrzelowego zapalenia płuc).
- ❖ Częstość wystąpienia utraty pacjentów z badania była niska (tj. nieprzekraczająca 10%) oraz zbliżona w obrębie porównywanych grup terapeutycznych (rhGH vs brak leczenia/PL).
- ❖ Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano, że ryzyko wystąpienia zatrzymanie płynów w organizmie (75% vs 16%), bólu stawów (53% vs 13%), obrzęków (41% vs 3%) oraz parestezji (31% vs 3%) o istotnie wyższe w grupie ocenianej interwencji niż w grupie, w której pacjenci nie otrzymywali leczenia. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych (ból mięśni, zaburzenia oddychania) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami w analizowanym 2-letnim okresie obserwacji (Bex 2002).
- ❖ We włączonym badaniu Bex 2002 najczęściej występowały zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów, takie jak: zatrzymanie płynów w organizmie czy obrzęki. Należy jednak zauważyć, iż większość przypadków zatrzymania płynów w organizmie w grupie ocenianej interwencji miała miejsce w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia.
- ❖ W przypadku populacji pacjentów starszych (Sathivageeswaran 2007) częstość wystąpienia obserwowanych działań niepożądanych była zbliżona w obu grupach terapeutycznych (rhGH vs PL). W badaniu nie odnotowano klinicznie istotnych różnic pod względem parametrów życiowych, morfologii krwi, biochemii nerek oraz wątroby.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa rhGH jest zbliżony do braku leczenia/ placebo w 2-letnim okresie obserwacji. Najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane związane z retencją płynów, które w większości przypadków występowały w ciągu pierwszych miesięcy leczenia. Terapie rhGH była dobrze tolerowana, nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w ocenie parametrów życiowych, morfologii krwi, biochemii nerek oraz wątroby.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 obserwacyjne, postmarketingowe badanie bez grupy kontrolnej *PATRO Adults study*⁸ opisane w wersji pełnotekstowej (Ferone 2017, Beck-Peccoz 2012) oraz w postaci abstraktów (Beck-Peccoz 2017) i posterów konferencyjnych (Beck-Peccoz 2016)⁹, prezentujące wstępne wyniki efektywności praktycznej produktu Omnitrope® we wnioskowanej populacji dorosłych pacjentów z GHD.

Zastosowana terapia rhGH w grupie dorosłych (włoskich) pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu prowadziła do istotnego wzrostu stężenia IGF-1 względem wartości wyjściowych już w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia (z 78,31 do 163,73 ng/mL) i utrzymywała się na stabilnym poziomie w dalszych latach leczenia (do 7 lat). W analizowanym okresie obserwacji (1-6 lat) uzyskano stężenie IGF-1 w zakresie 2 SDS od średniej skorygowanej względem wieku (efekt terapeutyczny przedstawiono dla populacji pacjentów wcześniej nieleczonych rhGH, która stanowi 68,7% wszystkich włączonych pacjentów).

- ❖ Analizowane parametry antropometryczne (masa ciała, wskaźnik BMI, obwód talii) uległy nieznacznemu obniżeniu, ale obserwowane zmiany względem wartości wyjściowych nie uzyskały znamienności statystycznej. Pomimo uzyskania nieznacznego wzrostu beztłuszczowej masy ciała, nie zaobserwowano istotnego obniżenia masy tkanki tłuszczowej (brak istotności statystycznej). Terapia preparatem Omnitrope® nie wpływa na przebieg zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Średnie stężenia glukozy oraz hemoglobiny glikowanej (HbA1c) pozostały prawidłowe w czasie trwania badania. Nie stwierdzono również statystycznie istotnych zmian w zakresie poziomu lipidów. Zaobserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia tzw. złego cholesterolu LDL, tzw. złego cholesterolu LDL, świadcząc o pozytywnym kierunku działania ocenianej interwencji. Brak uzyskania znamienności statystycznej był najprawdopodobniej podyktowany małą wielkością próby.
- ❖ 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® był bardzo niski (0,8%; 8 zgonów na 1043 pac.). Należy zaznaczyć, że wszystkie odnotowane zgony nie były związane z zastosowanym leczeniem rhGH.
- ❖ Częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) wahała się od 14,9% (Ferone 2017) do 22,0% (Beck-Peccoz 2017), z czego SAEs prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem była bardzo niska <2% (w tym 1 przypadek cukrzycy). 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® była najczęściej związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych o łagodnym (45%-49,3%) lub umiarkowanym (23,9%-24,8%) nasileniu. Zdarzenia i działania niepożądane o dużym nasileniu (poważne) obserwowano odpowiednio bardzo rzadko (<6%) i wcale.
- ❖ Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: bóle stawów, zmęczenie oraz bezsenność (Ferone 2017). Z kolei do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych zaliczono: bóle głowy, bóle mięśni, obrzęki obwodowe oraz bóle stawów.

Podsumowując, analiza skuteczności praktycznej na podstawie obserwacyjnego rejestru PATRO wykazała, że oceniana interwencja jest bezpieczną terapią w leczeniu dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu. Przedstawione dowody naukowe świadczą, że oceniany produkt leczniczy (Omnitrope®) cechuje się zbliżoną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych RCT w zakresie stężenia IGF-1. Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji na podstawie danych RWD jest zbliżony z bezpieczeństwem w oparciu o badania RCT.

⁸ cytowane w raporcie jako badanie PATRO;

⁹ Zidentyfikowano łącznie 2 postery konferencyjne oraz 5 abstraktów. W raporcie wykorzystano najbardziej aktualne dane pochodzące z abstraktu Beck-Peccoz 2017 oraz posteru Beck-Peccoz 2016.

- ❖ Terapia rhGH wykazała statystycznie istotny wzrost stężenia IGF-1 względem wartości wyjściowych po roku leczenia. W czasie 2-letniego okresu leczenia wartości IGF-1 w surowicy pozostawały stabilne. Średnie stężenie IGF-1 po 10 latach terapii było znacząco wyższe w porównaniu do wartości sprzed terapii rhGH (płeć męska). Ponadto, obliczone różnice średnich końcowych po 1, 2 oraz 10 latach terapii rhGH wykazały znaczącą statystycznie różnicę względem wartości wyjściowych w ocenie IGF-1 wyrażonego, jako SDS. (*Spielhagen 2011*).
- ❖ W następstwie stosowanej terapii zastępczej rhGH wykazano istotną poprawę jakości życia w skali AGHDA. Obliczona przez autorów publikacji *Kołtowska-Haggstrom 2006* średnia zmiana w skali QoL-AGHDA po 1 roku terapii rhGH względem wartości wyjściowych wynosiła -4,43 pkt. (95% CI: -4,8; -4,1) i była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Podobnie po 8 latach, nastąpiła redukcja o 4,3 pkt. (95% CI: -6,40; -2,20) w skali AGHDA względem wartości wyjściowych, a uzyskane wyniki w skali AGHDA były zbliżone do wartości uzyskiwanych w populacji ogólnej.
- ❖ Zarówno po 1. jak i po 2. latach terapii rhGH odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej oraz zwiększenie beztłuszczowej masy ciała. Obrazem tego było istotne zmniejszenie wskaźnika WHR oraz obwodu talii po 2 latach terapii rhGH. Nie wykazano natomiast zwiększenia wskaźnika BMI po roku terapii ($p = 0,25$), przy czym wzrósł on nieznacznie po 2 latach, a uzyskany wynik był istotny statystycznie ($p < 0,0001$) względem wartości wyjściowych (*Abs 2006*). Z kolei publikacji *Schneider 2011*, w którym analiza została przeprowadzona na mniejszej populacji ($N = 344$), omawiane parametry (tj. wskaźnik WHR i obwód talii) po 1 roku zmniejszyły się, przy czym powróciły do wartości wyjściowych po 2 i 4 latach terapii. W najdłuższym analizowanym okresie obserwacji (tj. 10 lat) parametry antropometryczne utrzymywały się na stałym poziomie (*Spielhagen 2011*).
- ❖ Długoterminowe badanie KIMS również potwierdziło utrzymanie się korzystnych zmian w zakresie składu lipidowego krwi przez cały czas trwania terapii zastępczej. Najkorzystniejsze zmiany po 6 latach leczenia odnotowano w zmniejszeniu odsetka pacjentów z nieprawidłowym poziomem cholesterolu całkowitego (o 13,6%) oraz frakcji LDL cholesterolu (o 19,4%).
- ❖ Terapia rhGH wpłynęła korzystnie na gospodarkę węglowodanową, parametry dot. kości oraz parametry sercowo-naczyniowe. Poziom glukozy we krwi pacjentów uczestniczących w badaniu KIMS był prawidłowy przez cały okres trwania leczenia (tj. okres obserwacji do 10 lat). Tylko u mężczyzn odnotowano istotny statystycznie wzrost stężenia omawianego parametru względem wartości wyjściowych (*Spielhagen 2011*). Niezależnie od okresu obserwacji nie odnotowano zmian w gęstości mineralnej kości po terapii rhGH (*Gutierrez 2008*). W publikacji *Gutierrez 2008*, niezależnie od analizowanego okresu obserwacji (tj. 1, 2, 3 i 6 lat) odsetek chorych z nieprawidłowymi wynikami ciśnienia tętniczego we krwi był na zbliżonym poziomie. Z kolei wyniki na mniejszej próbie z publikacji *Abs 2006* ($N = 1206$) wykazały, iż odnotowano istotny spadek odsetka pacjentów z nieprawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego we krwi w analizowanych okresach obserwacji.
- ❖ Oszacowanie 10-letnie ryzyko związane z wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych (na podstawie algorytmów: Framingham, PROCAM i ESC Score) zmniejszyło się blisko o połowę po 2-letniej terapii rhGH (*Schneider 2011*).
- ❖ Wyniki rejestru KIMS wykazały, iż terapia rhGH (Genotropin®) była dobrze tolerowana. Częstość występowania zgonów niezależnie od okresu obserwacji była bardzo niska od 0,3% do 3,8%. Łącznie w czasie objętym okresem obserwacji (średnia: 3,5 roku) odnotowano 3371 SAEs. Do najczęściej występujących SAEs zaliczono występowanie łagodnego guza przysadki oraz zaburzenia naczyniowo-sercowe. Częstość występowania nowych/nawrotów nowotworów w okresie obserwacji do 10 lat był niska i wynosiła od 0,5% do 3,9% (*Gutierrez 2008*, *Abs 1999*).
- ❖ Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych obserwowanych w rejestrze KIMS zaliczono zaburzenia neurologiczne (7,6%), w tym ból głowy, parestezie oraz zawroty głowy. W okresie objętym obserwacją (tj.: zakres: 0,0-2,76 lat) większość odnotowywanych AEs była znikoma i wynosiła $< 1\%$. (*Abs 1999*)
- ❖ W publikacji *Spielhagen 2011* w okresie obserwacji wynoszącym do 10 lat odnotowano u 440 chorych łącznie 40 AEs, które zostały uznane za związane z terapią rhGH. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym związanym z terapią rhGH była depresja (1,6%); pozostałe odnotowywane działania niepożądane występowały bardzo rzadko ($< 1\%$ pac.).

Wyniki skuteczności praktycznej na podstawie rejestru KIMS udowodniły korzystny wpływ substytucyjnego leczenia rhGH na skład ciała, zaburzenia biochemiczne oraz jakość życia, a jego terapia na ogół była dobrze tolerowana przez chorych z GHD. Uzyskane wyniki dla preparatu Genotropin® były zbliżone do wyników z badań RCT.

18. Załączniki

18.1. Charakterystyki badań włączonych do analizy

W ramach charakterystyk przedstawiono dane dla ramion badań, które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

18.1.1. Badania biorównoważności

Tabela 84 Fuhr 2010 [34]

Fuhr 2010 [34]		
Badanie jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, jednodawkowe (single-dose), przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennych (cross-over) oceniające biorównoważność (parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne) preparatu Omnitrope® 3,3 mg/mL (Badanie A) oraz Omnitrope® 6,7 mg/mL (Badanie B) z produktem Omnitrope® 5,0 mg/mL oraz Genotropin® 5 mg/mL.		
Kryteria włączenia		
- Młodzi, zdrowi, niepalący pacjenci pochodzenia kaukaskiego, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu; - Wykonanie badań z zakresu klinicznych testów chemicznych, badania składu moczu, ocena parametrów życiowych, badania toksykologiczne oraz wykonanie testu ciążowego.		
Kryteria wykluczenia		
Brak danych		
Populacja	Badanie A	Badanie B
Liczba pacjentów, N	36	36
Mężczyźni, n (%)*	30 (83,3)	30 (83,3)
Średni wiek w latach, (SD)	27,4 (5,1)	27,1 (5,1)
Średnia waga ciała w kg, (SD)	70,6 (11,1)	69,1 (9,2)
Średni BMI w kg/m ² , (SD)	23,1 (2,5)	22,7 (2,1)
Średni wzrost w cm, (SD)	174 (8,0)	174 (7)
*Obliczono na podstawie dostępnych danych		
Interwencja		
Badanie A	- Preparat Omnitrope® 3,3 mg/mL (roztwór do wstrzykiwań) podawany w dawce 5 mg s.c. w podbrzusze - Preparat Omnitrope® 5 mg/mL (proszek i rozpuszczalnik) podawany 5 mg s.c. w podbrzusze - Preparat Genotropin® 5 mg/mL (proszek i rozpuszczalnik) podawany w dawce 5 mg s.c. w podbrzusze	
Badanie B	- Preparat Omnitrope® 6,7 mg/mL (roztwór do wstrzykiwań) podawany w dawce 5 mg s.c. w podbrzusze - Preparat Omnitrope® 5 mg/mL (proszek i rozpuszczalnik) podawany w dawce 5 mg s.c. w podbrzusze - Preparat Genotropin® 5 mg/mL (proszek i rozpuszczalnik) podawany w dawce 5 mg s.c. w podbrzusze	
METODYKA (ocena wiarygodności)		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	II A	

Fuhr 2010 [34]	
Stan upublicznienia	Fuhr U, Tuculanu D, Berghout A, Balser 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. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2010 Jun;162(6):1051-8
Zaprojektowane celem wykazania	Podstawowym warunkiem jest wykazanie, że parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (AUC, C _{max}) ocenianej interwencji zawierają się w zakresie 80%–125% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego.
Analiza wyników	Wyniki przedstawione na populację per protocol (PP), czyli u wszystkich, u których dokonano pomiarów parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.
Utrata z badania	1 pacjent wykluczony z badania A 4 pacjentów wykluczonych z badania B
Sponsor badania	Grant firmy Sandoz
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Parametry farmakokinetyczne (AUC, C _{max}) Parametry farmakodynamiczne (poziom IGF-1, IGFBP3, NEFA), tolerancja na ból, zdarzenia niepożądane
Wyniki	W badaniu Fuhr 2010 wykazano, iż porównywane preparaty są biorównoważne. Profil farmakodynamiczny był również zbliżony.

Tabela 85 Stanhope 2010 [73]

Stanhope 2010 [73]		
Badanie jednoośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennych (cross-over), oceniające biorównoważność (parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne) preparatu 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. Łącznie w dwóch badaniach uczestniczyło 48 zdrowych ochotników, którym podano oktreotyd celem zahamowania wydzielania endogennego GH.		
Kryteria włączenia		
- Osoby zdrowe od 18 do 55 r.ż.; - Warunkiem udziału w badaniu był: pozytywny wynik badania wydolności organizmu, wykonanie badań laboratoryjnych (krwi, moczu, hematologiczne), badanie serca, wykonanie testu ciążowego, informacje dotyczące jednoczesnego stosowania innych leków; - Uczestnicy, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu.		
Kryteria wykluczenia		
- Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych; - Ciąża lub karmienie piersią; - Pozytywny wynik testu na WZW typu B i C, HIV, - Nadwrażliwość na hormon wzrostu lub oktreotyd; - Przyjmowanie leków w ciągu ostatnich 4 tygodni (w tym hormonu wzrostu); - Zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego w tym nadciśnienie, kamica żółciowa, cukrzyca, nadużywanie leków i alkoholu, istotna klinicznie alergia na leki lub alergia atopowa; - Wypalanie ≥10 papierosów dziennie; - Utrata ≥500 ml krwi w ciągu ostatnich 8 tygodni; - Masa ciała poniżej 20% od wartości prawidłowych; - Występowanie dysfunkcji autonomicznych w przeszłości.		
POPULACJA	Badanie I	Badanie II
Liczba pacjentów, N	24	24
Mężczyźni, n (%)	12 (50)	12 (50)
Średni wiek w latach, (SD)	29,0 (10)	35 (7)
INTERWENCJA		
Badanie I	- Preparat Omnitrope® 5 mg/mL (proszek i rozpuszczalnik) podawany w dawce 5 mg s.c. w fałd skórny; - Preparat Genotropin® 5 mg/mL (proszek i rozpuszczalnik) podawany w dawce 5 mg s.c. w fałd skórny	
Badanie II	- Preparat Omnitrope® 3,3 mg/mL (roztwór do wstrzykiwań) podawany w dawce 5 mg s.c. w fałd skórny - Preparat Omnitrope® 5 mg/mL (proszek i rozpuszczalnik) podawany w dawce	

Stanhope 2010 [73]	
	5 mg s.c. w fałd skórny
METODYKA (ocena wiarygodności)	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	II A
Stan upublicznienia	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. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2010 Nov;50(11):1339-48.
Zaprojektowane celem wykazania	Podstawowym warunkiem jest wykazanie, że parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (AUC, C _{max}) ocenianej interwencji zawierają się w zakresie 80%–125% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego.
Analiza wyników	Nie podano, na jaką populację zostały przedstawione wyniki.
Utrata z badania	Brak danych
Sponsor badania	Brak danych
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Parametry farmakokinetyczne (AUC, C _{max}), parametry farmakodynamiczne (poziom IGF-1, IGFBP3, NEFA); miejscowa tolerancja na lek, zdarzenia niepożądane.
Wyniki	W badaniu Stanhope 2010 wykazano, iż porównywane preparaty są biorównoważne. Profil farmakodynamiczny był również zbliżony.

18.1.2. Randomizowane badania kliniczne

Tabela 86 Sneppen 2002 [70]

Sneppen 2002 [70]		
Wieloośrodkowe (2 ośrodki), badanie z randomizacją, w schemacie grup równoległych, kontrolowane placebo, z podwójnym zaślepieniem (<i>double-blind</i>), którego celem była ocena efektywności eksperymentalnej rhGH (Genotropin®) w porównaniu z PL u dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.		
Kryteria włączenia		
- Pacjenci z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, - Większość chorych stanowili pacjenci z AO-GHD i tylko 2 chorych z CO-GHD, z minimalnym czasem trwania choroby przynajmniej 2 lata; - GHD potwierdzone wykazaniem zmniejszonego wydzielania GH tj. poniżej 3,0 µg/L (tj. 3 ng/mL); - Wszyscy pacjenci byli poddani innej terapii substytucyjnej przynajmniej przez 6 miesięcy przed włączeniem do badania; - Pisemna zgodna na udział w badaniu.		
Kryteria wykluczenia		
Brak danych		
POPULACJA**	rhGH	PL
Liczebność grup, N	17	19
Mediana wieku lat, (zakres)	44 (21-59)	44 (23-60)
Mężczyźni/Kobiety, n (%)	6 (35,3) / 11 (64,7)	8 (42,1) / 11 (57,9)
Waga ciała w kg, mediana (zakres)	75 (45-110)	75 (52-113)
Wzrost w cm, mediana (zakres)	168 (147-191)	1166 (150-189)
BMI, mediana (zakres)	25,9 (17,2-34,7)	26,3 (22,4-39,6)
Średni poziom IGF-1 w µl/l, (SD)	63,2 (41,8)	73,6 (37,6)
Średni poziom IGFBP-3 w µl/l, (SD)	2,9 (1,6)	3,2 (1,5)

Sneppen 2002 [70]

*Obliczono na podstawie dostępnych danych, **Łącznie do badania włączono 40 pacjentów, w tym 10 mężczyzn ze średnią wieku 43 lata (zakres: 23-57) oraz 22 kobiety ze średnią wieku 41 lat (zakres: 21-60). Zdecydowana większość pacjentów stanowili chorzy z GHD, postać wielohormonalna.

Dodatkowe informacje: u 22 chorych z ośrodka z Kopenhagi na początku badania zebrano dane dotyczące profilu kostnego celem późniejszej oceny wskaźnika Z-score. Średni wiek tych chorych wynosił 41 lat, a średni wiek pacjenta w momencie rozpoznania niedoboru hormonu przysadki mózgowej wynosił 30 lat, średni czas trwania GHD wynosił 12 lat.

INTERWENCJA

Schemat leczenia	rhGH	rhGH (Genotropin®) podawany w postaci iniekcji za pomocą pena (podskórnie) przed snem. Przez pierwsze 4 tyg. w dawce 0,02 IU/kg/d, a następnie w dawce 0,03 IU/kg/d.
	PL	Placebo
Okres leczenia w tyg.		18 miesięcy
METODYKA (ocena wiarygodności)		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		II A
Stan upublicznienia		Sneppen 2002, Hoeck HC, Kollerup G et al. Bone mineral content and bone metabolism during physiological GH treatment in GH-deficient adults - an 18-month randomised, placebo-controlled, double blinded trial. Eur J Endocrinol. Feb;146(2):187-95.
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (2 ośrodki w Kopenhadze i Aalborg).
Zaprojektowane celem wykazania		Autorzy badania w zakresie analizowanego porównania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. <u>Ocena analityków:</u> hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) rhGH nad PL.
Pierwszorzędowy punkt końcowy		Parametry dotyczące kości: gęstość mineralna kości (BMD), zawartość mineralna kości (BMC).
Randomizacja		Tak. Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na płeć.
Ukrycie kodu randomizacji		Przedstawiono informację, że kod leczenia został złamany dopiero na końcu badania, sugerując ukrycie kodu randomizacji (tj. parametr IGF-1 oraz IGFBP-3 zostały poddane ocenie po raz pierwszy, gdy kod leczenia został złamany, czyli na końcu badania).
Zaślepienie		Tak. Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia (ang. <i>double-blind</i>).
Wielkość próby		Wielkość próby została ustalona na poziomie 5% odchylenia standardowego (SD), aby mieć możliwość wykrycia 4,5% zmiany oceny BMD w odcinku L2-L4 przy mocy statystycznej równej 80%.
Analiza statystyczna		Dla zmiennych zależnych zmiany w obrębie grupy terapeutycznej testowano za pomocą dwustronnego test-t, a różnice między grupami dla zmiennych niezależnych za pomocą test-t. Efekty leczenia zostały ocenione, jako różnice pomiędzy zmianami w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów leczonych rhGH i placebo. Z kolei w celu wykrycia różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi zastosowano test wariancji. Obliczenia Z-score w oparciu o zakresy referencyjne dla wieku i płci były wykonywane dla pomiarów DEXA i IGF-1.
Analiza wyników		Analiza ITT: niezachowana.
Utrata z badania		Łącznie do badania włączono 40 pacjentów, z czego 18 miesięczny okres terapii ukończyło 36 pacjentów.
Ocena wiarygodności	JADAD	4/5 (nie podano opisu metody podwójnego zaślepienia)
	Cochrane Collaboration	- Niskie ryzyko wystąpienia błędu selekcji; - Niejasne ryzyko wystąpienia błędu wykonania; - Niejasne ryzyko wystąpienia błędu detekcji; - Niejasne ryzyko wystąpienia błędu utraty; - Niskie ryzyko wystąpienia błędu raportowania; - Niskie ryzyko wystąpienia innych źródeł błędów.
Sponsor badania		Pharmacia

Sneppen 2002 [70]	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Poziom IGF-1, IGFBP-3 (nieuzględniony w analizie), parametry dot. kości: (BMC; składowe BMD: BMD cały kości, BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, BMD szyjki kości udowej, BMD w odcinku krętarza kości udowej), skład ciała: beztłuszczowa masa ciała (LBM); procentowa zawartość tkanki tłuszczowej (BF), całkowita masa ciała, markery obrotu kostnego (nieuzględnione w analizie), wskaźnik LBM/BF (nieuzględniony w analizie).
Wyniki	Po 18 miesięcznej terapii zastępczej rhGH, poziom IGF-1 wzrósł względem wartości wyjściowych i był znacząco wyższy w porównaniu do grupy otrzymującej PL ($p < 0,001$). Markery obrotu kostnego również uległy wzrostowi i były znacząco wyższe w porównaniu do PL. Beztłuszczowa masa ciała uległa zwiększeniu, z kolei masa tkanki tłuszczowej uległa zmniejszeniu, co spowodowało procentową redukcję tkanki tłuszczowej o 1,8 (SD: 3,8) w grupie rhGH oraz wzrost o 1,0 (SD: 2,9) w grupie PL ($p = 0,002$). Nie stwierdzono istotnej różnicy w BMD ani BMC między grupami rhGH i PL po 18 miesiącach.

Tabela 87 Sathivageeswaran 2007 [66]

Sathivageeswaran 2007 [66]		
Jednoośrodkowe, badanie z randomizacją, w schemacie grup równoległych, kontrolowane placebo, z podwójnym zaślepieniem (<i>double-blind</i>), którego celem była ocena efektywności eksperymentalnej rhGH (Genotropin®) w porównaniu z PL u starszych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, którzy nie byli wcześniej poddani terapii (<i>naïve GHD</i>).		
Kryteria włączenia		
- Kobiety i mężczyźni w wieku od 60 do 80 lat z GHD zdiagnozowanym w wieku dorosłym (AO-GHD); - Chorzy z GHD, u których występuje niedobór przynajmniej jednego hormonu przysadkowego niebędącego prolaktyną (tzn. postać wielohormonalna) występujący co najmniej 24 miesiące przed włączeniem do badania; - GHD potwierdzone wykazaniem zmniejszonego wydzielania GH tj. $< 3,0 \mu\text{g/l}$ ($< 3 \text{ ng/mL}$) w teście hipoglikemii poinsulinowej lub za pomocą testu diagnostycznego z arginina ($< 6 \text{ mU/l}$). Wyniki testu wykonane w ciągu ostatnich 5 lat przed włączeniem do badania; - Inne hormonalne terapie zastępcze musiały być podawane w stabilnej dawce, przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania (jedynie dawka wazopresyny mogła ulec zmianie); - Pacjenci leczeni z powodu guza czaszki lub białaczki wywołującej GHD oraz innym guzem resztkowym po operacji przysadki mózgowej; - Pisemna zgodna na udział w badaniu.		
Kryteria wykluczenia		
- Wcześniejsze leczenie rhGH; - Inne ostre, ciężkie choroby, które mogły wpłynąć na funkcje poznawcze w ciągu ostatnich 3 miesięcy; - Inne choroby psychiczne (w tym nadużywanie narkotyków lub alkoholu w historii choroby); - Niekontrolowane zaburzenia endokrynologiczne inne niż GHD (w tym cukrzyca); - Przewlekłe stosowanie prednizolonu w dawce $> 10 \text{ mg/d}$ (lub innych GKS w podobnej dawce); - Chorzy z przewlekłą chorobą wątroby (poziom aminotransferazy alaninowej lub poziomy aminotransferazy asparaginianowej powyżej 3-krotnie wyższy niż górna granica normy); - Przewlekła, ciężka choroba nerek (poziom kreatyniny $> 150 \mu\text{M}$, krwiomocz lub białkomocz); - Zastoinowa niewydolność serca (wg. klasy NYHA: III-IV), klinicznie istotne zwężenie zastawki aortalnej, kardiomiopatia przerostowa lub niekontrolowane nadciśnienie (rozkurczowe ciśnienie krwi $> 105 \text{ mmHg}$); - Pacjenci z nowotworem w historii choroby (za wyjątkiem raka podstawokomórkowego skóry); - Alergia na rhGH lub na którykolwiek składnik; - Stosowanie ocenianych leków na 3 miesiące przed włączeniem do badania.		
POPULACJA**	rhGH	PL
Liczoność grup, N	16	18
Średni wiek latami, (zakres)	66 (60-77)	
Mężczyźni/Kobiety, n	11*/5	11*/7
BMI, zakres	23,8-36,8	24,3-37,9

Sathiavageeswaran 2007 [66]

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Łącznie do badania włączono 34 pacjentów. Zdecydowana większość pacjentów stanowili chorzy z GHD postać wielohormonalna.

INTERWENCJA		
Schemat leczenia	rhGH	rhGH (Genotropin®) podawany początkowo od dawki 0,1 mg/d, a następnie w dawce 0,1 mg/d, co 4 tygodnie. Decyzja o zwiększeniu dawki rhGH/PL była zależna od poziomu IGF-1 oraz braku występowania zdarzeń niepożądanych. Docelowy poziom IGF-1 był w zakresie +1 i +2 SDS od normalnej średniej. W przypadku, gdy poziom IGF-1 był w zakresie +2 SDS lub więcej od średniej, zmniejszano dawkę rhGH. Średnia dawka rhGH: 0,16 (SD: 0,08), [0,10 - 0,30 mg/d].
	PL	Placebo (podawane w takim sam sposób, co rhGH).
Okres leczenia w tyg.		52 tygodnie
METODYKA (ocena wiarygodności)		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		II A
Stan upublicznienia		Sathiavageeswaran 2007, Burman P, Lawrence D et al. Effects of GH on cognitive function in elderly patients with adult-onset GH deficiency: a placebo-controlled 12-month study. Eur J Endocrinol. Apr;156(4):439-47.
Liczba ośrodków		Jednoośrodkowe
Zaprojektowane celem wykazania		Autorzy badania w zakresie analizowanego porównania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. <u>Ocena analityków:</u> hipoteza wyższości (superiority) rhGH nad PL.
Pierwszorzędowy punkt końcowy		Funkcje poznawcze (NES-2).
Randomizacja		Tak. Zastosowano randomizację prostą. Pacjentów poddano procesowi randomizacji do grupy rhGH oraz PL w stosunku 1:1.
Ukrycie kodu randomizacji		Ocena poziomu IGF-1 była wykonywana przez centralny ośrodek. Ponadto wszystkie decyzje dotyczące zmiany dawki rhGH były dokonywane przez niezależnych badaczy, którzy nie brali udziału w opiece nad pacjentami.
Zaślepienie		Tak. Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia (ang. double-blind). Placebo podawane było w taki sam sposób jak oceniana interwencja. Zmiany dawek PL były dokonywane przez niezależnego lekarza przy użyciu losowego przypisania jednej z czterech dawek wg określonego harmonogramu miareczkowania.
Wielkość próby		Brak informacji.
Analiza statystyczna		Efekt leczenia, czyli poziom IGF-1 w odniesieniu do wartości wyjściowych wykonano po 24 i 52 tygodniach. Wykorzystany model zawierał 2 czynniki (leczenie i płeć) oraz wartość wyjściową IGF-1, jako współzmienną. Do oceny stężenia glukozy, HbA1c, insuliny wykorzystano test van Elteren. Poziom istotności statystycznej dla każdego z testów został ustalony na poziomie 5%. Ocena psychometryczna oraz ocena nastroju była wykonywana przy użyciu analizy kowariancji (ANCOVA).
Analiza wyników		Analiza ITT: niezachowana.
Utrata z badania		Łącznie utracono z badania 4 chorych. W grupie rhGH jeden pacjent zmarł z przyczyn niezwiązanych z leczeniem (ostre odoskrzelowe zapalenie płuc), a drugi z powodu tłuszczakomięsa, którego przyczyny powstania nie określono. Nie podano informacji o utracie 2 pozostałych pacjentów.
Ocena wiarygodności	JADAD	5/5
	Cochrane Collaboration	- Niskie ryzyko wystąpienia błędu selekcji; - Niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania; - Niskie ryzyko wystąpienia błędu detekcji; - Niskie ryzyko wystąpienia błędu utraty; - Niskie ryzyko wystąpienia błędu raportowania; - Niskie ryzyko wystąpienia innych źródeł błędów.
Sponsor badania		Pfizer
Parametry podlegające		Funkcje poznawcze (NES-2), poziom IGF-1, poziom glukozy, insuliny,

Sathivageeswaran 2007 [66]	
ocenie w badaniu	HbA1c, utrata pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane.
Wyniki	W czasie trwania badania zaobserwowano zwiększenie poziomu IGF-1 po 6 i 12 msc od zastosowania rhGH. Przy czym nie odnotowano poprawy w grupie PL po 6 msc terapii. Grupa rhGH miała lepszą średnią wyniku w skali NES (uczenie się) w porównaniu do PL ($p < .005$). Liczba zdarzeń niepożądanych w obu grupach terapeutycznych była zbliżona.

Tabela 88 Bex 2002 [16]

Bex 2002 [16]				
Wieloośrodkowe, badanie z randomizacją, typu otwartego (ang. <i>open-label</i>), którego celem była ocena efektywności eksperymentalnej rhGH (Genotropin®) w porównaniu z brakiem leczenia, u dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.				
Kryteria włączenia				
- GHD od przynajmniej 1 roku przed włączeniem do badania; - Nieleczeni wcześniej rhGH; - GHD potwierdzone wykazaniem zmniejszonego wydzielania GH tj. $< 5 \mu\text{g/l}$ ($< 5 \text{ ng/mL}$); - Pacjenci z wielohormonalną postacią GHD, którzy pozostawali na stabilnej terapii hormonalnej przynajmniej 6 msc od momentu włączenia do badania; - Pisemna zgoda na udział w badaniu.				
Kryteria wykluczenia				
- Pacjenci z aktywną chorobą metaboliczną, która może mieć wpływ na metabolizm kości; - Akromegalia; - Ostre, ciężkie choroby, które wystąpiły w ostatnich 6 miesiącach przed włączeniem do badania; - Ciąża; - Niewydolność wątroby lub nerek; - Cukrzyca, niekontrolowane nadciśnienie, nowotwór, klinicznie istotne choroby sercowo-płucne; - Przewlekłe stosowanie leków (z wyjątkiem: hormonalnej terapii zastępczej, doustnych środków antykoncepcyjnych, bromokryptyny, kabergoliny, leków zobojętniających kwasy, antagonistów receptora H2, inhibitorów pompy protonowej, łagodnych środków uspokajających, aspiryny w małych dawkach, terapii łagodnego nadciśnienia lub łagodnej astmy); - Dawki farmakologiczne GKS nie były dozwolone, ale leki obniżające stężenie lipidów i leczenie przeciwpadaczkowe były dozwolone, jeśli zostały rozpoczęte przed i kontynuowane w czasie trwania badania.				
POPULACJA	Łącznie	rhGH	Grupa kontrolna	
Liczebność grup, N	100	68	32	
Średni wiek latami, (zakres)	50	49 (25-65)	51 (28-65)	
Mężczyźni/Kobiety, n (%)	59 (59)*/41 (42)*	40/28 (59/41)	19/13 (59/41)	
Gruczołak przysadki, n (%)	73	47 (65)	26 (82)	
Izolowana postać GHD, n (%)	16	10 (15)	6 (19)	
Wielohormonalna postać GHD, n (%)	84	58 (85)	26 (81)	
Średni wyrzut GH ($\mu\text{g/l}$; zakres)	1,3	1,4 (0,1-4,7)	1,2 (0,1-3,7)	
Zakres GH, n	0-1,99	81	56	
	2-2,99	13	7	
	3-4,99	6	5	
Przypuszczalny czas trwania GHD w latach, średnia (SD), [zakres]	7,5 (6,5)	7,0 (7), [1-36]	8,5 (6), [1-22]	
Parametr	Mężczyźni		Kobiety	
	rhGH	Grupa kontrolna	rhGH	Grupa kontrolna
Liczebność grup, N	40	19	28	13
Średni wiek w latach, (SD)	49 (11)	52 (11)	50 (11)	49 (13)

Bex 2002 [16]				
Średni wzrost w cm, (SD)^	174 (8)	174 (7)	162 (6)	163 (5)
Średnia waga ciała w kg, (SD)	84 (13)	83 (9)	81 (18)	78 (11)
Średni BMI (kg/m ²), (SD)^	27,8 (3,6)	27,4 (2,5)	31,3 (7,4)	29,2 (5,1)
Średni poziom tłuszczu w %, (SD)**	29 (7)	28 (5)	45 (9)	44 (7)
Beztłuszczowa masa ciała w kg, średnia, (SD)**	56 (9)	56 (7)	41 (7)	40 (3)
Średni obwód talii w cm, (SD)	98 (10)	97 (6)	97 (16)	94 (10)
Średni współczynnik WHR, (SD)^	0,96 (0,06)	0,95 (0,04)	0,86 (0,06)	0,87 (0,06)
Jakość życia w skali QoL-AGHDA, średnia, (SD)^	7,6 (5,2)	8,2 (5,7)	12,9 (6,5)	12,0 (7,0)
Średni poziom IGF-1 (µg/l), (SD)^	177,5 (76,2)	137,7 (66,0)	104,3 (60,4)	92,3 (57,0)
Średni poziom IGF-1 SDS, (SD)^	-0,4 (1,6)	-1,4 (1,9)	-2,8 (2,7)	-3,2 (2,7)
Średni poziom IGFBP-3 w ng/mL, (SD)	3,14 (0,74)&	2,62 (0,74)	2,89 (1,19)	2,65 (0,72)
*Poziom tłuszczu (% z wagi ciała, podwójna absorpcyjometria rentgenowska DXA); **za pomocą DXA; ^p=0,005; ^^p<0,0001; &mężczyźni otrzymujący rhGH mieli wyższy poziom IGFBP-3 w porównaniu do mężczyzn w grupie z brakiem leczenia(p=0,014); WHR (ang. waist-hip ratio) – jest współczynnikiem powstałym przez podzielenie obwodu talii przez obwód bioder. Dodatkowe informacje: zdecydowana większość chorych była rasy białej, 1 pacjent był Azjatą. U większości pacjentów wystąpił niedobór hormonu przysadki spowodowany przez guza: gruczolak (n = 73) lub czaszokardlak (n=12) i/lub jego leczenie (operacja u 75 pac. i radioterapia u 33). W badaniu uwzględniono pacjentów z guzem przysadki, 11 pacjentów z nieaktywną chorobą Cushinga i 15 chorych z leczonym guzem prolaktynowym.				
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	rhGH	rhGH (Genotropin®) podawany w postaci iniekcji (podskórnie) przed snem. Przez pierwsze 4 tyg. w dawce 0,02 IU/kg/d (≈6,7µg/kg), a następnie w dawce 0,03 IU/kg/d (≈10 µg/kg) z maksymalną dawką 4 IU/d (≈1,33 mg). W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych dawka była stopniowo zmniejszana o 0,5 IU/d (≈0,17 mg).		
	Grupa kontrolna	Brak leczenia		
Okres obserwacji		24 miesiące		
METODYKA (ocena wiarygodności)				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		II A		
Stan upublicznienia		Bex 2002, Abs R, Maiter D et al. The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2-year open randomized controlled multicenter trial. J Bone Miner Res.;17:1081–1094.		
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe, 5 ośrodków w Belgii		
Zaprojektowane celem wykazania		Autorzy badania w zakresie analizowanego porównania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. <u>Ocena analityków</u> : hipoteza wyższości (superiority) rhGH nad brakiem leczenia.		
Pierwszorzędowy punkt końcowy		Parametry dot. kości: BMC i BMD		
Randomizacja		Randomizacja do grup za pomocą procedury komputerowej przy użyciu liczb losowych, list randomizacji oraz zapieczętowanych kopert. W badaniu zastosowano nierówną randomizację w stosunku 2:1 (2/3 chorych do grupy rhGH i 1/3 do grupy z brakiem leczenia), z użyciem stratyfikacji ze względu na płeć. Biorąc pod uwagę wyraźny wpływ rhGH na kości w krótkoterminowych badaniach podwójnie zaślepionych, zaprojektowanie 2-letniego badania z użyciem PL uznano za nieetyczne.		
Ukrycie kodu randomizacji		Brak danych.		
Zaślepienie		Brak. Badanie typu open-label.		
Wielkość próby		W celu wykazania 2% zmiany w BMC w odcinku lędźwiowym kręgosłupa		

Bex 2002 [16]		
		(L2-L4) w ciągu roku potrzebne było włączenie 90 chorych (60 w grupie rhGH i 30 w grupie kontrolnej), przy mocy statystycznej 80% i poziomie istotności wynoszącym 5%.
Analiza statystyczna		Do oceny wpływu rhGH (6, 12, 18 i 24 msc) na BMC i BMD zastosowano liniowy model mieszany. Analizy statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu programu SAS wersja 6.12. Uzyskanie istotności statystycznej określono przy wartości $p < 0,05$.
Analiza wyników		Analiza ITT nie zachowana w ocenie skuteczności (2 pacjentów z grupy rhGH utracono z badania z powodu naruszenia protokołu. W analizie bezpieczeństwa reguła ITT zachowana (założenie analityków; podejście konserwatywne).
Utrata z badania		Spośród 100 chorych włączonych do badania 92 z nich ukończyło badanie. 3 chorych z grupy rhGH utracono z badania w ciągu pierwszych 4 msc trwania terapii (ból stawów i obrzęki z lub bez zespołu urazowego nadgarstka). Rezygnacje w 2 roku trwania badania dotyczyły przeprowadzenia operacji podwiązania żołądka, rozedmy płuc oraz nieprzestrzegania zaleceń. W grupie kontrolnej głównymi powodami była ciąża oraz potrzeba zastosowania hormonalnej terapii zastępczej.
Ocena wiarygodności	JADAD	3/5 (brak zastosowania metody podwójnego zaślepienia)
	Cochrane Collaboration	- Niskie ryzyko wystąpienia błędu selekcji (niejasne w przypadku utajnienia reguły alokacji); - Wysokie ryzyko wystąpienia błędu wykonania; - Wysokie ryzyko wystąpienia błędu detekcji; - Niskie ryzyko wystąpienia błędu utraty; - Niskie ryzyko wystąpienia błędu raportowania; - Niskie ryzyko wystąpienia innych źródeł błędów.
Sponsor badania		Pharmacia
Parametry podlegające ocenie w badaniu		Skład ciała: procentowa zawartość tkanki tłuszczowej (BF), beztłuszczowa masa ciała (LBM), siła mięśni (mierzona na podstawie siły uchwytu dominującej ręki), gęstość mineralna kości (BMD), zawartość mineralna kości (BMC), markery obrotu kostnego: osteokalcyna, C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I, pirydolina (parametry nie uwzględnione w analizie), poziom IGF-1, oraz IGFBP-3 (nieuwzględniony w analizie), jakość życia (w skali AGHDA), compliance, utrata pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane.
Wyniki		Średnie zmiany stężenia IGF-1 uzyskane po 12. i 24. msc w populacji mężczyzn znajdują się w zakresie 2 SDS od średniej skorygowanej względem wieku, wskazując na osiągnięcie celu leczenia. Pomiędzy porównywanymi grupami (rhGH vs brak leczenia) w ocenie jakości życia wg AGHDA uzyskano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,001$). Ponadto, uzyskano korzyść ocenianej interwencji w populacji mężczyzn w przypadku średniej zmiany gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L2-L4) (po 24 msc) oraz całego odcinka trzonu kości udowej (po 12 msc). Natomiast w przypadku odcinka ultradystalnego kości promieniowej w populacji mężczyzn uzyskano po 12 i 24 msc wyniki na niekorzyść ocenianej interwencji.

18.1.3. Rejestr PATRO

Tabela 89 PATRO (Ferone 2017) [33]

PATRO Adults Study (Ferone 2017)		
Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne (postmarketingowe) bez grupy kontrolnej, oceniające długoterminowe efekty leczenia preparatem Omnitrope® w populacji pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Wyniki przedstawione w niniejszej populacji dotyczą kohorty włoskiej tj. 8 ośrodków we Włoszech (data odcięcia danych: sierpień 2015 r.) Rejestr PATRO jest badaniem niezakończonym (trwającym), stanowiącym element Planu Zarządzania Ryzykiem dla preparatu Omnitrope®.		
Kryteria włączenia		
• dorośli pacjenci ≥ 15 r.ż. otrzymujący lek Omnitrope® w terapii zastępczej GHD (postać izolowana lub wielohormonalna); • Dopuszczano włączanie chorych, którzy poprzednio otrzymywali rhGH (inny produkt); • Pisemna zgoda na udział w badaniu.		
Kryteria wykluczenia		
• Niespełnienie ww. kryteriów włączenia.		
Populacja		Omnitrope®
Liczebność grupy, N		67
Mężczyźni/kobiety, n (%)		41 (61,2)/26 (38,8)
Średni wiek (lata), (SD)		50,4 (14,5)
Grupy wiekowe, n (%)	<25 lat	4 (6)
	25-65 lat	56 (83,6)
	>65 lat	7 (10,4)
Średni BMI, kg/m ² (SD)		28,9 (5,6)
Średni obwód bioder, cm, (SD)		104,5 (18,3)
Średni obwód talii w cm, (SD)		94,6 (14,4)
Postać GHD, n (%)	Izolowana	9 (13,4)
	Wielohormonalna	58 (86,6)
Okres dojrzewania*, n (%)	Normalny/Prawidłowy	41 (61,2)
	Opóźniony	9 (13,4)
Początek GHD, n (%)	Zdiagnozowany w dzieciństwie	8 (11,9)
	Zdiagnozowany w wieku dorosłym	59 (88,1)
GHD w wywiadzie rodzinnym, n (%)	Nie	43 (64,2)
	Brak informacji	24 (35,8)
Cukrzyca w wywiadzie rodzinnym, n (%)	Nie	42 (62,7)
	Tak	9 (13,4)
	Brak informacji	16 (23,9)
Choroby autoimmunologiczne w wywiadzie rodzinnym, n (%)	Nie	44 (65,7)
	Tak	2 (3,0)
	Brak informacji	21 (31,3)
Inne istotne choroby w wywiadzie rodzinnym, n (%)	Nie	30 (44,8)
	Tak	22 (32,8)

PATRO Adults Study (Ferone 2017)		
Wcześniejsze leczenie	Brak informacji	15 (22,4)
	Nie	46 (68,7)
	Tak	21 (31,3)
Leczenie towarzyszące, n (%)		
Lewotyroksyna sodowa		51 (87,9)
Octan kortyzonu		40 (69,0)
Cholekalcyferol		28 (48,3)
Testosteron		19 (32,8)
Octan desmopresyny		15 (25,9)
Undecylenian testosteronu		13 (22,4)
Kwas acetylosalicylowy		9 (15,5)
Hydrokortyzon		7 (12,1)
Simwastatyna		7 (12,1)
Średnia początkowa dawka Omnitrope®, mg/kg/d, (SD)		0,22 (0,11)
Średni czas trwania leczenia Omnitrope® (SD)		45,4 (24,3)
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Preparat Omnitrope® podawany zgodnie z zaleceniami wskazanymi w ChPL i/lub wskazaniami w danym kraju. Średnia początkowa dawka Omnitrope® wynosiła: 0,22 mg/kg/d (SD: 0,11).	
Średni okres obserwacji, lata	Stosowanie preparatu Omnitrope® przez średnio 45,4 ± 24,3 miesiąca. Wyniki przedstawione dla średnio 7-letniego okresu obserwacji. Data odcięcia: sierpień 2015 r.	
METODYKA (ocena wiarygodności)		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IV C	
Liczba ośrodków	8 ośrodków we Włoszech	
Stan upublicznienia	Ferone 2017: Ferone D, Profka E, Gasco V et al, Long-term safety and efficacy of Omnitrope® in adults with growth hormone deficiency: Italia interim analysis of the PATRO Adults study, J. Endocrinol Invest (2017) 40: 669-678; errata: J Endocrinol Invest. 2017 Jun; 40(6):679-681.	
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), czyli pacjentów, którzy mieli zebrane jakiegokolwiek dane w dokumentacji (e-CRF). Analiza skuteczności przedstawiona dla populacji (EFF) czyli chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku Omnitrope®.	
Analiza statystyczna	Parametry ciągłe były porównywane przy użyciu testu t lub nieparametrycznego testu Wilcoxon'a.	
	Dla parametrów jakościowych dane porównano przy użyciu testu Chi-kwadrat lub testu Fisher'a.	
Utrata z badania	Poziom istotności przy użyciu testu dwustronnego określono na poziomie 0,05.	
	15 pacjentów (22,4%) zaprzestało leczenia w czasie trwania badania. Głównymi przyczynami przerwania leczenia były: brak chęci kontynuowania iniekcji (n=2, 13,3%), AEs (n=1; 6,7%), skierowanie do innego endokrynologa (n=1: 6.7%). nieprzestrzeganie zaleceń (n=1: 6.7%). utratę	

PATRO Adults Study (Ferone 2017)	
	z okresu obserwacji (n=2; 13,3%), nieznana przyczyna (n=8; 53,3%).
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 7/8
Sponsor badania	Sandoz
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność: - Stężenie IGF-1 w surowicy (w ng/mL, SDS); - Parametry antropometryczne: masa ciała, wskaźnik BMI, obwód talii; - Skład ciała: % zawartość tkanki tłuszczowej, pomiar beztłuszczowej masy ciała; - Gospodarka węglowodanowa: ocena poziomu glukozy na czczo, stężenia hemoglobiny glikowanej HbA1c; - Gospodarka lipidowa: poziomu cholesterolu frakcji LDL i HDL na czczo oraz współczynnik HDL/LDL. Bezpieczeństwo: - Utrata 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 stopień nasilenia); - Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu; - Zmiana obserwowanych zdarzeń niepożądanych po terapii Omnitrope® (tj. brak zmiany, wzrost, redukcja, przerwanie, rezygnacja oraz brak danych).
Wyniki	Skuteczność: Średni poziom glukozy i hemoglobiny glikowanej (HbA1c) pozostał niezmieniony przez cały okres badania. Parametry antropometryczne ciała pacjentów uległy nieznacznemu zwiększeniu, ale oceniane parametry nie uzyskały istotności statystycznej. Nie stwierdzono również wyraźnej zmiany poziomu lipidów. Zaobserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia LDL, podczas gdy stosunek HDL/LDL nie zmienił się znacząco. U pacjentów, którzy uprzednio nie otrzymywali terapii zastępczej rhGH (68,7%), w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii wartości IGF-1 znacznie (istotnie statystycznie) wzrosły względem wartości wyjściowych. W pozostałej grupie badanych (31,3%) wartości IGF-1 utrzymywały się na stabilnym poziomie. Bezpieczeństwo: U 55,2% chorych odnotowano zdarzenia niepożądane, w tym bóle stawów, bóle mięśni, nadwrażliwość w okolicy jamy brzusznej i drętwienie (hipoestezję). Spośród 14 przypadków SAEs u 10 (14,9%) pacjentów, żadnego nie określono, jako związany z terapią.

*Prawidłowy początek dojrzewania: dla dziewcząt 8-13 lat, a dla chłopców 9-14 lat; Późny początek dojrzewania to >13 lat u dziewcząt i >14 lat u chłopców; nd – nie dotyczy

Tabela 90 PATRO (Beck-Peccoz 2016 – poster konferencyjny) [11]

PATRO (Beck-Peccoz 2016)	
Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne (postmarketingowe) bez grupy kontrolnej, oceniające długoterminowe efekty leczenia preparatem Omnitrope® w populacji pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Wyniki przedstawione w niniejszej populacji dotyczą pacjentów z 68 ośrodków rozmieszczonych w 8 krajach Europy (data odcięcia danych: marzec 2016 r.). Rejestr PATRO jest badaniem niezakończonym (trwającym), stanowiącym element Planu Zarządzania Ryzykiem dla preparatu Omnitrope®.	
Kryteria włączenia	
- Dorośli pacjenci otrzymujący Omnitrope® w leczeniu GHD (postać izolowana lub wielohormonalna); - Chorzy, którzy poprzednio otrzymywali rhGH (inny produkt); - Pisemna zgoda na udział w badaniu.	
Kryteria wykluczenia	
Niespełnienie ww. kryteriów włączenia.	
Populacja	Omnitrope®
Liczba pacjentów, N	1043

PATRO (Beck-Peccoz 2016)		
Wcześniejsza terapia zastępcza rhGH, n (%)		562 (53,9)
Mężczyźni/kobiety, n (%)	Izolowana GHD	55 (5,3)/68 (6,5)
	Wielohormonalna GHD	480 (46,0)/ 423 (40,6)
	Inna	8 (0,8)/ 8 (0,8)
Średni wiek (lata), (SD)	Izolowana GHD	45,4 (15,8)
	Wielohormonalna GHD	50,6 (15,0)
	Inna	43,1 (15,5)
Średni BMI, kg/m ² (SD)	Izolowana GHD	30,2 (7,4)
	Wielohormonalna GHD	29,3 (6,0)
	Inna	30,6 (5,5)
Postać GHD, n (%)	Izolowana	123 (11,8)
	Wielohormonalna	904 (86,7)
	Inna	16 (1,5)
	UK	325 (31,2)
	Szwecja	246 (23,6)
	Niemcy	280 (26,8)
Liczba włączonych pacjentów w poszczególnych krajach, n (%)	Włochy	73 (7,0)
	Holandia	56 (5,4)
	Hiszpania	34 (3,3)
	Francja	21 (2,0)
	Czechy	8 (0,8)
	INTERWENCJA	
Schemat leczenia	Preparat Omnitrope® podawany zgodnie z zaleceniami wskazanymi w ChPL i/lub wskazaniami w danym kraju. Średnia początkowa dawka Omnitrope® wynosiła: 0,22 mg/kg/d (SD: 0,11).	
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>7,5 roku</u>) Data odcięcia: marzec 2016 r.	
METODYKA (ocena wiarygodności)		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IV C	
Liczba ośrodków	68 ośrodków (13 w Wielkiej Brytanii, 6 w Szwecji, 29 w Niemczech, 8 we Włoszech, 2 w Holandii, 2 w Hiszpanii, 6 we Francji, 2 w Czechach)	
Stan upublicznienia	Beck-Peccoz 2016 (poster): Beck-Peccoz Paolo, Höybye Charlotte, Murray Robert, Simsek Suat, Leal-Cerro Alfonso, Zabransky Markus & Stalla Gunter. 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	
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)	

PATRO (Beck-Peccoz 2016)	
Analiza statystyczna	Brak danych
Utrata z badania	159 pacjentów (15,24%*) zaprzestało leczenia w czasie trwania badania, z czego 39 pacjentów (3,7%) zrezygnowało z powodu AEs. Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były: brak chęci kontynuowania iniekcji (n=32, 3,07%*), utrata z okresu obserwacji (n=9; 0,9%*), zmiana na inny preparat rhGH (n=9; 0,9%*).
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 7/8
Sponsor badania	Sandoz Biopharmaceuticals
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Bezpieczeństwo: - Utrata 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); - Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu; - Zmiana obserwowanych zdarzeń niepożądanych po terapii Omnitrope® (tj. brak zmiany, wzrost, redukcja, przerwanie, rezygnacja oraz brak danych).
Wyniki	Na podstawie analizy wstępnej (<i>interim analysis</i>) do rejestru PATRO, przedstawionej w posterze konferencyjnym Beck-Peccoz 2016 (N=1043) 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. Odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienia AEs ogółem wynosiły 57,2% (n=597), z czego 6,9% (n=72) zostało zakwalifikowanych, jako mające potencjalny związek z zastosowanym leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u 87 pacjentów (17,9%), z czego jedynie u 14 pacjentów mogły mieć one związek z zastosowanym leczeniem. Najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. W czasie trwania badania odnotowano 8 zgonów, z czego żaden nie był związany z zastosowanym leczeniem. Najczęściej występujące AEs to: bóle głowy, bóle mięśni oraz obrzęki obwodowe.

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; nd – nie dotyczy

Tabela 91 PATRO (Beck-Peccoz 2017 – abstrakt) [9]

PATRO (Beck-Peccoz 2017)	
Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne (postmarketingowe) bez grupy kontrolnej, oceniające długoterminowe efekty leczenia preparatem Omnitrope® w populacji pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Wyniki przedstawione w niniejszej populacji dotyczą najbardziej aktualnych wyników (data odcięcia danych: grudzień 2016 r.). Rejestr PATRO jest badaniem niezakończonym (trwającym), stanowiącym element Planu Zarządzania Ryzykiem dla preparatu Omnitrope®.	
Kryteria włączenia	
- Dorośli pacjenci otrzymujący Omnitrope® w leczeniu GHD (postać izolowana lub wielohormonalna); - Chorzy, którzy poprzednio otrzymywali rhGH (inny produkt); - Pisemna zgoda na udział w badaniu.	
Kryteria wykluczenia	
Niespełnienie ww. kryteriów włączenia.	
Populacja	Omnitrope®
Liczba pacjentów, N	1121
Wcześniejsza terapia zastępcza rhGH, n (%)	586 (52,3)
Średni wiek (lata), (SD)	49,7 (15,3)
Średni BMI, kg/m ² (SD)	29,4 (6,3)

PATRO (Beck-Peccoz 2017)	
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	Przedstawiony powyżej (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 i obejmowały okres do 7 lat – można oszacować iż prezentowane wyniki dotyczą okresu obserwacji wynoszącego ponad 8 lat). Data odcięcia: grudzień 2016 r.
METODYKA (ocena wiarygodności)	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IV C
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Stan upublicznienia	<i>Beck-Peccoz 2017</i> (abstrakt): <i>Beck-Peccoz Paolo, Höybye Charlotte, Murray Robert, Simsek Suat, Zabransky Markus & Stalla Günter. 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.</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	188 pacjentów (16,8%*) zaprzestało leczenia w czasie trwania badania, z czego 47 pacjentów (4,2%) zrezygnowało z powodu AEs.
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 7/8
Sponsor badania	<i>Sandoz</i>
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Bezpieczeństwo: ▪ Utrata z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych); ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z zastosowanym leczeniem); ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, związane z zastosowanym leczeniem); ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu.
Wyniki	Najbardziej aktualne doniesienie dot. rejestru PATRO zostało przedstawione jedynie w formie abstraktu (z 2017 roku). Obejmuje wyniki dla kohorty 1121 dorosłych, europejskich pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Na podstawie analizy wstępnej (<i>interim analysis</i>) do rejestru PATRO, przedstawionej w abstrakcie konferencyjnym <i>Beck-Peccoz 2017</i> 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. Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wyniosła 59,3% (n=665), z czego jedynie u 7,1% pacjentów (n=80) 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=17), w tym odnotowano 1 przypadek cukrzycy.

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; nd – nie dotyczy

18.1.4. Rejestr KIMS

Tabela 92 KIMS (Gutiérrez 2008 [39])

Gutiérrez 2008 (KIMS) [39]			
Wieloośrodkowy, międzynarodowy rejestr farmakoepidemiologiczny <i>KIMS Study</i> (Pfizer International Metabolic Database) oceniający długoterminową terapię rhGH w kohorcie dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Retrospektywna analiza danych zebranych prospektywnie od początku rozpoczęcia rejestru KIMS, czyli od 1994 r. do ostatniego odcięcia: listopada 2006 r.			
Kryteria włączenia			
Pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu włączeni do analizy danych KIMS (zarówno pacjenci z GHD poddani leczeniu jak i nieotrzymujący leczenia rhGH).			
Kryteria wykluczenia			
Niespełnienie ww. warunków			
Populacja		rhGH (Genotropin)	
Liczebność grupy, N	Ogółem	11 374	
	Europa	9573 (84,2)	
	Ameryka	1631 (14,3)	
	Azja	170 (1,5)	
Płeć, Mężczyźni/Kobiety, n (%)		5745 (50,5)/5629 (49,5)	
Diagnoza GHD, wiek w latach, mediana (centyl 10, 90)	CO-GHD	10,3 (3,3-16,6)	
	AO-GHD	41,7 (23,9-59,9)	
Diagnoza GHD, średnia w latach, (SD)		34,6 (18)	
Włączenie do rejestru KIMS, wiek w latach, mediana (centyl 10, 90)	CO-GHD	24,4 (18,1-41,2)	
	AO-GHD	49,7 (32,9-65,4)	
Włączenie do rejestru KIMS, średnia w latach, (SD)		44,3 (15,0)	
Etiologia GHD, n (%)	Idiopatyczna GHD		1969 (17,3)
	Wrodzona GHD		273 (2,4)
	Nabyta GHD	Guz przysadki mózgowej/podwzgórza^	5723 (50,3)
		Czaszko gardlak	1229 (10,8)
		Guzy czaszki oddalone od przysadki mózgowej/podwzgórza	371 (3,3)
		Nowotwory złośliwe zlokalizowane poza czaszką	100 (0,9)
		Poważny uraz czaszki	230 (2,0)
		Inne przyczyny	1479 (13,0)
	Wcześniejsze choroby w historii medycznej, n (%)	Choroba sercowo-naczyniowa	
Nadciśnienie tętnicze		1678 (14,8)	
Cukrzyca		632 (5,6)	
Złamania kości		2199 (19,9)	
Nowotwory		543 (4,8)	
Niedoczynność przysadki, n (%)	Izolowana GHD		1759 (15,5)
	GHD+1 inny hormon niedoboru przysadki		1753 (15,5)

Gutiérrez 2008 (KIMS) [39]		
	GHD+2 inne hormony niedoboru przysadki	1831 (16,1)
	GHD+3 inne hormony niedoboru przysadki	4001 (35,2)
	GHD+4 inne hormony niedoboru przysadki	1996 (17,6)
Jednoczesne leczenie substytucyjne innych niedoborów hormonów przysadki mózgowej, n (%)	Hormony płciowe	8524 (75,3)
	Hormony tarczycy	8517 (75,1)
	Glikokortykosteroidy	7536 (66,5)
	Agoniści dopaminy	1553 (19,6)
	Wazopresyna	2698 (23,9)
Inne leczenie współtowarzyszące	Leki przeciwnadciśnieniowe	1724 (15,2)
	Leki obniżające poziom lipidów	1437 (12,6)
Dane z rejestru KIMS: stan na listopad 2006 r. ^włączając czaszkogardlaka		
Dodatkowe informacje: pacjenci włączeni do rejestru KIMS zostali podzieleni na 3 grupy: wcześniej nieleczeni (<i>true naive</i> , N=6671), pacjenci niestosujący rhGH przynajmniej 6 msc przed włączeniem do rejestru KIMS (<i>semi-naive</i> , N=1646), pacjenci lečení rhGH w momencie włączenia do rejestru KIMS (<i>non-naive</i> , N=3057). Pacjenci wcześniej nieleczeni byli starsi niż osoby, które wcześniej otrzymywały terapię rhGH. Ponadto, częściej odnotowywano u nich w historii medycznej choroby sercowo-naczyniowe, cukrzycę, załamania oraz nowotwory. Mediana czasu podawania rhGH przed włączeniem do rejestru KIMS wynosiła od 2 do 5 lat (0-12 lat). U chorych z izolowanym GHD okres podawania rhGH przed włączeniem do KIMS był dłuższy (6 lat u <i>non-naive</i> oraz 8 lat dla <i>semi-naive</i>).		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	<u>Średnia dawka rhGH:</u> 0,5-0,6 mg/d - pacjenci lečení rhGH w momencie włączenia do rejestru KIMS; 0,2-0,5 mg/d - pacjenci wcześniej nieleczeni. Dawki rhGH pozostały na stabilnym poziomie po 1, 3 i 6 latach od momentu rozpoczęcia leczenia. U mężczyzn wcześniej nieleczonych, niezależnie od przyczyny GHD, średnia dawka rhGH na początku terapii wynosiła 0,21 mg, a następnie wzrosła do 0,37 mg po 1 roku terapii i zmalała do 0,34 mg po 6 latach. Z kolei u kobiet wcześniej nieleczonych początkowa dawka rhGH wynosiła 0,21 mg, następnie 0,44 mg po 1 roku terapii oraz 0,21 po 6 latach. Brak grupy kontrolnej	
Okres obserwacji	Czas trwania leczenia: średni czas trwania podawania rhGH (Genotropin®) w rejestrze KIMS wynosił: 4 lata (1-9 lat) dla pacjentów leczonych rhGH w momencie włączenia do rejestru KIMS; 3 lata (1-12 lat) dla pacjentów niestosujących rhGH od przynajmniej 6 msc przed włączeniem do rejestru KIMS; 3 lata (1-7 lat) dla chorych wcześniej nieleczonych rhGH; 1, 2, 3 i 6 lat (40 000 pacjento-lat). Średni okres obserwacji dla wszystkich pacjentów (N=11 374) w rejestrze KIMS wynosił 3,5 roku.	
METODYKA (ocena wiarygodności)		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IV C	
Stan upublicznienia	Gutiérrez LP, Kołtowska-Häggström M, Jönsson PJ et al. <i>Registries as a tool in evidence-based medicine: example of KIMS (Pfizer International Metabolic Database). Pharmacoepidemiol Drug Saf.</i> 2008 Jan;17(1):90-102.	
Cel badania (hipoteza)	Ocena wartości rejestru KIMS, jako wkład do medycyny opartej na dowodach naukowych oraz oszacowanie wpływu informacji zebranych w rejestrze na aktualną wiedzę na temat GHD.	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Nie określono	

Gutiérrez 2008 (KIMS) [39]	
Randomizacja	Nie
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy
Zaślepienie	Brak
Analiza wyników	Nie zachowana
Statystyka	Do podsumowania informacji o cechach demograficznych i klinicznych zastosowano statystyki opisowe. Do obliczenia wskaźnika paciento-lat wzięto pod uwagę czas od momentu włączenia chorego do rejestru do momentu ostatniej wizyty kontrolnej (data odcięcia: 27 listopad 2006). W przypadku brakujących danych wyznacznik został oparty na całkowitej liczbie chorych z dostępnymi danymi dla danej zmiennej.
Utrata z badania	Nie przedstawiono. Podano, natomiast informacje o statusie pacjentów od momentu rozpoczęcia rejestru KIMS do dnia 27 listopada 2006 r. - Status aktywny: 5585 (48,0); - Status zakończony: 3177 (27,3); - Status: zgon: 280 (2,5); - Status: nieaktywny: 2589 (22,2).
Ocena wiarygodności	NICE: 7/8
Sponsor badania	Nie podano informacji o sponsorze. Dane z rejestru KIMS były udostępnione przez firmę Pfizer.
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Skuteczność leczenia rhGH: BMI, gęstość kości za pomocą DXA, parametry lipidowe (cholesterol całkowity, LDL i trójglicerydy), jakość życia, parametry sercowo-naczyniowe (ciśnienie skurczowe i rozkurczowe), parametry antropometryczne (wskaźnik BMI, WHR, obwód talii powyżej wartości prawidłowych), ocena bezpieczeństwa.
Wyniki	<u>Skuteczność:</u> Nie odnotowano zmian w BMI, obwodzie talii i wskaźniku WHR powyżej wartości prawidłowych po 1, 3, i 6 latach terapii rhGH względem wartości wyjściowych. Zaobserwowano natomiast spadek parametrów lipidowych, które były powyżej normy. Spadek cholesterolu całkowitego jak i LDL nastąpił zarówno u mężczyzn jak i u kobiet. Odsetek pacjentów z nieprawidłową liczbą punktów w skali QoL-AGHDA został zmniejszony o średnio 30% dla obu płci. <u>Bezpieczeństwo:</u> Częstość odnotowywanych AEs była niska. Nowotwory złośliwe odnotowano u 243 pacjentów. W czasie objętym analizą częstość występowania zgonów była niska i wynosiła 2,5%.

Tabela 93 KIMS (Abs 2006 [3])

Abs 2006 (KIMS) [3]	
Wieloośrodkowy, międzynarodowy rejestr farmakoepidemiologiczny KIMS study (Pfizer International Metabolic Database) oceniający długoterminową terapię rhGH w kohorcie dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Głównym celem analizy była ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z GHD oraz ocena skuteczności terapii rhGH w leczeniu GHD.	
Kryteria włączenia	
Pacjenci z ciężką postacią GHD potwierdzoną wykazaniem zmniejszonego wydzielania GH tj. $<3,0 \mu\text{g/l}$ (ng/mL) przy teście tolerancji insuliny, argininy lub glukagonu.	
Kryteria wykluczenia	
Niespełnienie ww. warunków	
POPULACJA	rhGH (Genotropin)
Liczebność grupy, N	2589
Płeć, Mężczyźni/Kobiety, n (%)	1326 (51,2)/1263 (48,8)

Abs 2006 (KIMS) [3]		
Średni wiek w latach, (SD)	Kobiety	43,6 (14,2)
	Mężczyźni	44,8 (15,0)
Pacjenci nigdy wcześniej nieleczeni rhGH (naive patients), n (%)		2071* (80)
Pacjenci nieleczeni rhGH przynajmniej 6 msc przed włączeniem do rejestru KIMS (semi-naive patients), n (%)		518* (20)
Niedobór hormonu wzrostu, który wystąpił w wieku dorosłym (AO-GHD), n (%)		2006*(77,5)
Niedobór hormonu wzrostu, który wystąpił w dzieciństwie (CO-GHD), n (%)		583*(22,5)
Średnie stężenie cholesterolu całkowitego w mmol/l, (SD),		5,9 (1,3)
Średnie stężenie cholesterolu HDL w mmol/l (SD), N=2587		1,2 (0,4)
Średnie stężenie cholesterolu LDL w mmol/l (SD), N=2435		3,7 (1,1)
Średnie stężenie trójglicerydów w mmol/l, (SD)		1,8 (e ^{0,582})
Średnie BMI w kg/m ² , (SD), N=2527		28,2 (5,7)
Średni WHR, (SD), N=2353		0,92 (0,10)
Średni obwód talii w cm (SD), N=2358		95,3 (14,6)
Średnia ilość tkanki tłuszczowej w kg, (SD)	za pomocą BIA, N=1054	23,8 (e ^{0,445})
	za pomocą DXA, N=451	25,6 (e ^{0,419})
Średnia ilość tkanki beztłuszczowej w kg, (SD)	za pomocą BIA, N=1054	51,8 (e ^{0,293})
	za pomocą DXA, N=451	45,5 (e ^{0,270})
Średnie ciśnienie rozkurczowe, (SD), N=2519		79 (11,1*)
Średnie ciśnienie skurczowe, (SD), N=2519		127 (18,1*)
*obliczono na podstawie dostępnych danych; BIA - metoda impedancji bioelektrycznej (ang. <i>bioelectrical Impedance Analysis</i>); DXA - technika podwójnej wiązki promieniowania RTG (ang. <i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>). Dodatkowe informacje: 769 kobiet było przed menopauzą lub otrzymywało suplementację estrogenów, 494 kobiet po menopauzie lub nieotrzymujących terapii estrogenami.		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Interwencja: rhGH – Genotropin® (nie podano szczegółowych informacji). Brak grupy kontrolnej.	
Okres obserwacji	Wyniki przedstawiono po 1 i 2 latach terapii rhGH.	
METODYKA (ocena wiarygodności)		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IV C	
Stan upublicznienia	Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF et al. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database analysis. Eur J Endocrinol. 2006 Jul;155(1):79-90.	
Cel badania (hipoteza)	Ocena związku między GHD, a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wpływ długoterminowej terapii rhGH na GHD.	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego.	
Randomizacja	Nie	
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy	
Zaślepienie	Brak	
Analiza wyników	Wyniki zostały przedstawione na 1206 pacjentów.	
Statystyka	Ocena heterogeniczności została przeprowadzona za pomocą testu F. Wszystkie testy, które zostały użyte (test Wald'a, test liniowy) były dostosowane do wieku i/lub płci. Średnie wartości ocenionych parametrów na wizytach w 1 i 2 roku, w porównaniu	

Abs 2006 (KIMS) [3]	
	do wartości wyjściowych, zostały wykonane przy użyciu rozkładu normalnego. Analizy przeprowadzono przy użyciu wersji oprogramowania SAS 8.02. Regresję wielokrotną przeprowadzono z PROC GLM. Do powtórzenia regresji pomiaru wykorzystano PROC MIXED i PROC GENMOD.
Utrata z badania	Nie podano
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 7/8
Sponsor badania	Brak danych
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Profil lipidowy (cholesterol całkowity, LDL, HDL, trójglicerydy), parametry sercowo-naczyniowe (ciśnienie tętnicze), parametry antropometryczne (obwód talii, wskaźnik WHR, wskaźnik BMI), skład ciała (masa tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej).
Wyniki	Terapia rhGH przyniosła korzyści kliniczne w postaci zmniejszenia cholesterolu całkowitego i LDL oraz utrzymania na stałym poziomie obwodu talii oraz tkanki tłuszczowej po 2 latach terapii (wyniki istotne statystycznie względem wartości wyjściowych). Przeprowadzona analiza na dużej próbie potwierdziła, że u dorosłych pacjentów z GHD występuje zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. Zastosowanie terapii zastępczej z użyciem rhGH może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz przedwczesnej umieralności chorych z GHD.

Tabela 94 KIMS (Abs 1999 [2])

Abs 1999 (KIMS) [2]		
Wieloośrodkowy, międzynarodowy rejestr farmakoepidemiologiczny <i>KIMS Study</i> (Pfizer International Metabolic Database) oceniający długoterminową terapię rhGH w kohorcie dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Głównym celem analizy była ocena bezpieczeństwa terapii rhGH oraz profilu demograficznego i klinicznego pacjentów z GHD.		
Kryteria włączenia [^]		
Pacjenci z GHD potwierdzonym wykazaniem zmniejszonego wydzielania GH tj. $<3,3 \mu\text{g/l}$ (10 mU/l) przy teście tolerancji.		
Kryteria wykluczenia		
Nowotwór złośliwy		
POPULACJA [^]		rhGH (Genotropin)
Liczebność grupy, N		1034
Płeć, Mężczyźni/Kobiety, n (%)		553 (53,5)/481 (46,5)
Kraje, %	Szwecja	30,4
	Niemcy	14,5
	Holandia	11,9
	Wielka Brytania	10,5
	Belgia	10,0
	Austria	8,6
	Australia	6,3
	Grecja	3,5
	Argentyna	3,0
	Portugalia	0,7
Korea		0,6

Abs 1999 (KIMS) [2]		
Niedobór hormonu wzrostu, który wystąpił w wieku dorosłym (AO-GHD), n (%)		755 (73,0)
Niedobór hormonu wzrostu, który wystąpił w dzieciństwie (CO-GHD), n (%)		279 (27,0)
Średnia wieku w latach w momencie rozpoczęcia leczenia rhGH		40,4
Średnia wieku w latach u pacjentów nigdy wcześniej nieleczonych rhGH (naive patients)		47,8
Średnia wieku pacjentów w latach u pacjentów wcześniej leczonych rhGH (non-naive patients)		36,6
Średnia wieku w latach rozpoczęcia terapii rhGH (mediana, zakres: 1-60)		18,6 (15; 1-60)
Średni czas trwania GHD w latach przed włączeniem do rejestru KIMS, (zakres)		8,2 (0-45)
Średnie BMI w kg/m ²	Naïve patients	28,5
	Non-naïve patients	27,5
Niedoczynność przysadki, %	GHD+1 inny hormon niedoboru przysadki	11,8
	GHD+2 inne hormony niedoboru przysadki	14,7
	GHD+3 inne hormony niedoboru przysadki	42,6
	GHD+4 inne hormony niedoboru przysadki	19,7
Niedobór innych hormonów, %	Hormon luteinizujący i hormon folikulotropowy	80,5
	Hormon tarczycy	74,5
	Hormon adrenokortykotropowy	70,3
	Hormon antydiuretyczny	23,1
Dodatkowe informacje: 88% pacjentów z GHD, postać wielohormonalna. Izolowana postać GHD występowało u 16% chorych z CO-GHD i 9% z AO-GHD. Głównymi przyczynami wystąpienia GHD były guz przysadki (53,9%), czaszko gardlak (12,3%) oraz podłoże idiopatyczne (10,2%).		
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Interwencja: maksymalna dawka rhGH wynosiła 0,125 IU/kg/tydz. (0,04 mg/kg/tydz.). Następnie dawka rhGH była zwiększana indywidualnie maksymalnie o 0,25 IU/kg/tydz. Masa ciała była kluczowym parametrem dla dostosowania dawki rhGH o 0,5 IU/d (0,17 mg/d). W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych zmniejszono dawkę o 0,5 IU/d (0,17 mg/d). Grupy kontrolne: 1) próba z populacji ogólnej: MONICA Study i PROCAM Study (ramię niestanowiące przedmiotu oceny niniejszego raportu); 2) pacjenci z GHD z 43 badań klinicznych (ramię niestanowiące przedmiotu oceny niniejszego raportu).	
Okres leczenia uwzględniony w analizie	Średnia 0,79 lat (mediana 0,73 lata, zakres: (0,00-2,76)). 818 pacjento-lat.	
Okres obserwacji	Częstość występowania AEs wynosiła 1,08 lat na pacjenta na rok.	
METODYKA (ocena wiarygodności)		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IV C	
Stan upublicznienia	Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Ståhl E et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. Clin Endocrinol (Oxf). 1999 Jun;50(6):703-13.	
Cel badania (hipoteza)	Ocena profilu bezpieczeństwa rhGH w leczeniu GHD.	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Nie określono	
Randomizacja	Nie	
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy	
Zaślepienie	Nie dotyczy	

Abs 1999 (KIMS) [2]	
Analiza wyników	Analiza profilu bezpieczeństwa została przedstawiona dla wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do analizy (N=1034).
Statystyka	Do oceny różnic zastosowano test t-Studenta przy założonym poziomie istotności na poziomie 5%. Ponadto, zastosowano korelację Pearsona i analizę regresji wielokrotnej w celu ustalenia, czy istniały istotne korelacje między wybranymi zmiennymi.
Utrata z badania	Data odcięcia sierpień 1996 r.: 36 (3,5%) chorych zrezygnowało z terapii rhGH: 25 z nich powodu AEs, 5 z powodu niezyskania korzyści klinicznych z leczenia rhGH oraz 6 z innego powodu.
Ocena wiarygodności	8/9 gwiazdek w skali NOS Dobór pacjentów: ***, Czynniki zakłócające: ** Ekspozycja: ***
Sponsor badania	Nie podano
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Zdarzenia niepożądane, zgony, cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, rezygnacje z leczenia, neurologiczne i psychiatryczne zdarzenia niepożądane, nowotwory, porównanie AEs z rejestru KIMS z AEs zaobserwowanymi w badaniach klinicznych†, porównanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z GHD wcześniej nieleczonych w porównaniu z próbą z populacji ogólnej†.
Wyniki	Odnotowane zgony oraz przypadki nowotworów nie były związane z terapią rhGH.

Data odcięcia: sierpień 1996 r. ^w publikacji Abs 1996 przedstawiono również charakterystyki pacjentów nigdy wcześniej nieleczonych rhGH przed włączeniem do rejestru KIMS. W związku, iż nie oceniono u nich punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa rhGH tylko porównywano ich charakterystyki wyjściowe z próbą z populacji ogólnej (MONICA I PROCAM Study) pod kątem czynników ryzyka sercowo-naczyniowych, odstępiono od przedstawienia dla nich danych; † nie podlegające ocenie w niniejszym raporcie

Tabela 95 KIMS (Gaillard 2012 [35])

Gaillard 2012 (KIMS) [35]	
Wieloośrodkowy, międzynarodowy rejestr farmakoepidemiologiczny KIMS Study (Pfizer International Metabolic Database) oceniający długoterminową terapię rhGH w kohorcie dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Głównym celem analizy była ocena śmiertelności i czynników z nią związanych, u pacjentów z GHD, poddanych terapii rhGH. Data odcięcia: 16 marca 2011 r. Grupę kontrolną stanowiła próba z populacji ogólnej.	
Kryteria włączenia	
Wszyscy pacjenci z niedoczynnością przysadki mózgowej, zarejestrowani w rejestrze KIMS (poza chorymi z izolowanym AO-GHD).	
Kryteria wykluczenia	
Niespełnienie ww. warunków	
POPULACJA	rhGH (Genotropin)
Liczebność grupy, N	13 983
Płeć, Mężczyźni/Kobiety, n (%)	7174 (51,3)/6809 (48,7)
Średni wiek w latach w momencie diagnozy GHD, (SD)	34,0 (18,3)
Średni wiek pacjenta w latach w momencie włączenia do rejestru KIMS, (SD)	43,8 (15,4)
Niedobór hormonu wzrostu, który wystąpił w wieku dorosłym (AO-GHD), %	77
Niedobór hormonu wzrostu, który wystąpił w dzieciństwie (CO-GHD), %	23
Pacjenci nigdy wcześniej nieleczeni rhGH (naive patients), %	57
Pacjenci nieleczeni rhGH przynajmniej 6 msc przed włączeniem do rejestru KIMS (semi-naive patients), %	15
Pacjenci leczeni rhGH w momencie włączenia do rejestru KIMS, %	28
Etiologia GHD, n	Gruczołak przysadki mózgowej
	Choroba Cushinga
	Akromegalia
	5261
	859
	239

Gaillard 2012 (KIMS) [35]		
	Atrofia przysadki	2496
	Czaszkogardlak	1562
	Nowotwór łagodny	462
	Guz o przebiegu agresywnym (nowotwory hematologiczne)	1135
	Inne	1969
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	Interwencja: rhGH – Genotropin®: średnia dawka rhGH po 1 roku terapii wynosiła: • 0,39 (SD: 0,25) mg/d (mediana: 0,33 mg/d) dla mężczyzn; • 0,46 (SD: 0,29) mg/d (mediana: 0,40 mg/d) dla kobiet. Grupa kontrolna: próba z populacji ogólnej (ramię niestanowiące przedmiotu oceny niniejszego raportu).	
Okres obserwacji	Średni okres obserwacji: 4,9 lat (max. 16,7 lat), 69 056 pacjento-lat. Data odcięcia wyników: 16 marca 2011 r.	
METODYKA (ocena wiarygodności)		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IV C	
Stan upublicznienia	Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad AC, Bengtsson BÅ, Cara J, Feldt-Rasmussen U, Koltowska-Häggström M, Monson JP, Saller B, Wilton P, Abs R. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. Eur J Endocrinol. 2012 Jun;166(6):1069-77.	
Cel badania (hipoteza)	Ocena śmiertelności i związanej z nią czynników, u pacjentów z GHD poddanych terapii rhGH.	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	SMR (standaryzowany współczynnik śmiertelności)	
Randomizacja	Nie	
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy	
Zaślepienie	Brak	
Analiza wyników	Wyniki zostały przedstawione na 13 983 pacjentów.	
Statystyka	Za pomocą współczynnika SMR porównywano śmiertelność w badanej populacji KIMS w odniesieniu do populacji ogólnej. Obserwowaną liczbę zgonów oceniono przy użyciu rozkładu Poissona. Do określenia przedziału ufności (95% CI) użyto formuły Byar’a. Szczegółowe modelowanie SMR, przeprowadzono przy użyciu regresji Poissona (PROC GENMOD, SAS Software wersja 9; SAS, Marlow, UK).	
Utrata z badania	Nie podano	
Ocena wiarygodności	7/9 gwiazdek w skali NOS Dobór pacjentów: ***, Czynniki zakłócające: * Ekspozycja: ***	
Sponsor badania	Pfizer Inc (baza KIMS). Wsparcie redakcyjne było dostarczone przez Oxford PharmaGenesis Ltd (Oxford, Wielka Brytania) i finansowane przez Pfizer Health AB.	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	SMR (standaryzowany współczynnik śmiertelności), liczba odnotowanych zgonów, wpływ stężenia IGF-1 w surowicy na śmiertelność^, SMR w zależności od przyczyny zgonu^.	
Wyniki	U pacjentów z GHD otrzymujących terapię rhGH wykazano umiarkowany wzrost śmiertelności. Podawanie rhGH u chorych z GHD uznano za terapię bezpieczną.	

[^] nie podlegające ocenie w niniejszym raporcie

Tabela 96 KIMS (Schneider 2011 [67])

Schneider 2011 (KIMS) [67]	
Wieloośrodkowy, międzynarodowy rejestr farmakoepidemiologiczny <i>KIMS Study</i> (Pfizer International Metabolic Database) oceniający długoterminową terapię rhGH w kohorcie dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Głównym celem analizy była ocena oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego przed i po terapii rhGH u chorych z GHD. Grupę kontrolną stanowiła próba z populacji z badania <i>DETECT Study</i>. Badanie prospektywne kliniczno-kontrolne zagnieżdżone (ang. <i>nested case-control study</i>).	
Kryteria włączenia	
- Wszyscy pacjenci z niemieckiej bazy KIMS z pełnymi danymi na temat ciśnienia krwi, cholesterolu całkowitego, niskiej gęstości cholesterolu LDL, cholesterolu HDL i trójglicerydów z przed i po roku terapii rhGH; - Pisemna zgoda na udział w badaniu.	
Kryteria wykluczenia	
Akromegalia i choroba Cushinga.	
POPULACJA	rhGH (Genotropin®)
Liczebność grupy, N	344
Płeć, Mężczyźni/Kobiety, n (%)	186 (54,1)/158 (45,9)
Średni wiek w latach, (SD)	44,7 (14,9)
Średnie stężenie IGF-1 w surowicy (µg/l), (SD)	91,8 (63,1)
Średnie IGF-1 wyrażone w SDS, (SD)	-1,6 (1,5)
Średni wzrost w cm, (SD)	170,5 (9,6)
Średnia masa ciała w kg, (SD)	83,3 (19,5)
Średni obwód talii w cm, (SD)	95,7 (14,7)
Średnie stężenie ciśnienia skurczowego (mmHg), (SD)	129,0 (20,6)
Średnie stężenie ciśnienia rozkurczowego (mmHg), (SD)	81,9 (11,7)
Średnie stężenie cholesterolu całkowitego (mg/dL), (SD)	222,1 (47,4)
Średnie stężenie cholesterolu HDL (mg/dL), (SD)	51,8 (16,7)
Średnie stężenie cholesterolu LDL (mg/dL), (SD)	138,5 (43,4)
Średnie stężenie trójglicerydów (mg/dL), (SD)	162,4 (80,3)
Etiologia GHD, n	Nieczynne gruczolaki przysadki
	Inne gruczolaki przysadki
	Czaszkogardlak
	Idiopatyczna GHD
	Uraz
	Inne
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	Interwencja: rhGH – Genotropin® (nie podano szczegółowych informacji). Grupa kontrolna: próba z populacji z badania <i>DETECT Study</i> , N=664.
Okres obserwacji	Średni okres obserwacji: do 4 lat Data odcięcia wyników: marzec 2009 r.
METODYKA (ocena wiarygodności)	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IV C
Stan upublicznienia	Schneider HJ, Klotsche J, Wittchen HU et al; German KIMS board and of the DETECT study. Effects of growth hormone replacement within the KIMS survey on estimated cardiovascular risk and predictors of risk reduction in patients with growth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Dec;75(6):825-30.

Schneider 2011 (KIMS) [67]	
Cel badania (hipoteza)	Ocena oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego przed i po terapii rhGH u chorych z GHD.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Oszacowanie 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego (PROCAM score, Framingham score, ESC score)
Randomizacja	Nie
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy
Zaślepienie	Brak
Analiza wyników	Wyniki zostały przedstawione na 344 pacjentów.
Statystyka	Do oceny zmiennych zależnych i niezależnych oraz różnic pomiędzy grupami zastosowano test t-studenta. Ocena potencjalnych czynników redukcji ryzyka została przeprowadzona za pomocą analizy regresji. Istotność statystyczna p została określona za pomocą testu dwustronnego na poziomie $p < 0,05$. Analiza statystyczna wykonana została przy użyciu programu STATA 10.1.
Utrata z badania	Nie podano
Ocena wiarygodności	8/9 gwiazdek w skali NOS Dobór pacjentów: ***, Czynniki zakłócające: ** Ekspozycja: ***
Sponsor badania	Pfizer Inc (baza KIMS).
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Oszacowanie 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego (PROCAM score, Framingham score, ESC score), zmiany w parametrach antropometrycznych (wskaźnik BMI, obwód talii, wskaźnik WHR), ocena czynników predykcyjnych redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego [†] .
Wyniki	2-letnia terapia rhGH zmniejszyła ryzyko sercowo-naczyniowe o ponad połowę. Płeć męska, wysoki cholesterol całkowity i niski cholesterol HDL są potencjalnymi czynnikami uzyskania dobrej odpowiedzi (redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego).

† nie podlegające ocenie w niniejszym raporcie

Tabela 97 KIMS (Spielhagen 2011 [71])

Spielhagen 2011 (KIMS) [71]		
Wieloośrodkowy, międzynarodowy rejestr farmakoepidemiologiczny KIMS Study (Pfizer International Metabolic Database) oceniający długoterminową terapię rhGH (10 lat) w kohorcie dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Wyniki przedstawiono dla kohorty niemieckiej.		
Kryteria włączenia		
- Pacjenci z GHD potwierdzonym przy użyciu testu tolerancji; - Świadoma zgodna na udział w badaniu.		
Kryteria wykluczenia		
Nie spełnienie ww. warunków		
POPULACJA	rhGH (Genotropin®)	
	Kobiety	Mężczyźni
Liczebność grup, N	216	224
Średni wiek w latach, (SD)	36,7 (8,4)	35,1 (8,1)
Średnie stężenie IGF-1 [ng/mL], (SD), N=89 (K), N=84 (M)	114,6 (84,9)	144,3 (108,7)
Średnie stężenie IGF-1-SDS, (SD), N=89 (K), N=84 (M)	-2,4 (2,3)	-1,9 (2,6)
Średni poziom stężenia glukozy [mg/dL], (SD), N=31 (K), N=27 (M)	81,4 (8,9)	80,0 (15,4)
Średni wskaźnik BMI w kg/m ² , (SD), N=205 (K), N=214 (M)	27,9 (6,9)	27,1 (5,8)
Średni obwód talii w cm, (SD), N=126 (K), N=135 (M)	88,8 (15,7)	95,8 (14,4)
Średni obwód bioder w cm, (SD), N=128 (K), N=137 (M)	104,0 (15,5)	101,3 (12,1)

Spielhagen 2011 (KIMS) [71]			
Średni wskaźnik WHR, (SD), N=126 (K), N=135 (M)		0,85 (0,07)	0,94 (0,07)
Średni poziom cholesterolu całkowitego [mg/dL], (SD), N=82 (K), N=77 (M)		5,7 (1,2)	5,8 (1,2)
Średni poziom LDL [mg/dL], (SD), N=77 (K), N=69 (M)		3,4 (1,2)	3,6 (1,1)
Średnia liczba punktów w skali QoL-AGHDA, (SD), N=107 (K), N=108 (M)		8,1 (6,8)	7,9 (6,3)
Niedoczynność przysadki, n (%)	Nieczynne hormonalnie guzy przysadki	92 (20,9)	
	Hormonalnie czynne guzy przysadki mózgowej	85 (19,3)	
	Czaszkogardlak	82 (18,6)	
	Wrodzone lub idiopatyczne GHD	70 (15,9)	
	Poważny uraz mózgu	25 (5,7)	
	Guz w pobliżu przysadki mózgowej i podwzgórza	18 (4,1)	
Niedobór hormonu wzrostu, który wystąpił w wieku dorosłym (AO-GHD), n (%)		301 (68,4)	
Niedobór hormonu wzrostu, który wystąpił w dzieciństwie (CO-GHD), n		139	
Dodatkowe informacje: 14 (3,2%) kobiet z syndromem Sheehan's. 74,5% chorych leczonych było hormonami tarczycy, 68,4% hormonami płciowymi. U 67,1% pacjentów wykryto niedobór adrenokortykotropowy, z kolei 32,7% wykryto niedobór hormonu antydiuretycznego.			
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	Interwencja: rhGH (Genotropin®). Średnia dawka rhGH pod koniec fazy ustalania dawki (<i>dose-finding phase</i>) wynosiła 0,43 mg/d (393 obserwacji) dla kobiet i 0,40 mg/d (403 obserwacji) dla mężczyzn. Średnia dawka rhGH dla wszystkich ocenianych okresów obserwacji wynosiła 0,41 mg/d (2890 obserwacji) u kobiet i 0,37 mg/d (2976 obserwacji) u mężczyzn. Brak grupy kontrolnej.		
Okres obserwacji	10 lat (1413,2 pacjento-lat (K), 1502, 1 pacjento-rok (M)). Średni czas pomiędzy pierwszą, a ostatnią wizytą wynosił 6,5 (SD=2,2) lat dla kobiet oraz 6,7 (SD=2,2) lat dla mężczyzn.		
METODYKA (ocena wiarygodności)			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IV C		
Stan upublicznienia	Spielhagen C, Schwahn C, Möller K et al. <i>The benefit of long-term growth hormone (GH) replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency: results of the German KIMS database. Growth Horm IGF Res. 2011 Feb;21(1):1-10.</i>		
Cel badania (hipoteza)	Długoterminowa ocena efektywności rzeczywistej rhGH w leczeniu GHD, (ocena długoterminowych punktów końcowych m.in. jakość życia, AEs, IGF-1, BMI, WHR).		
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Nie sprecyzowano		
Randomizacja	Nie		
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy		
Zaślepienie	Nie dotyczy		
Analiza wyników	Wyniki zostały przedstawione dla pacjentów dla których były dostępne dane dla danego okresu obserwacji.		
Statystyka	Analizy przeprowadzono za pomocą oprogramowania STATA/MP, wersja 10.1. Wyniki wyrażone jako średnia i odchylenie standardowe (SDS).		
Utrata z badania	Brak danych		
Ocena wiarygodności	Skala NICE: 7/8		
Sponsor badania	Brak danych. Dane udostępnione przez firmę Pfizer.		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	IGF-1, IGF-SDS, gospodarka węglowodanowa (poziom glukozy), parametry antropometryczne (BMI, obwód talii, obwód bioder, WHR), gospodarka lipidowa (cholesterol całkowity, LDL), jakość życia w skali QoL-AGHDA, bezpieczeństwo.		
Wyniki	Poziomy IGF-1, IGF-1 SDS uległy znaczącemu wzrostowi podczas terapii rhGH (p<0,001). Wynik w skali QoL-AGHDA również znacznie się zmniejszył (p<0,001), co wskazuje na długotrwałą poprawę jakości życia. Nie stwierdzono istotnych zmian w poziomie		

Spielhagen 2011 (KIMS) [71]	
	cholesterolu, LDL i glikemii na czczo. Cukrzyca typu 2 rozwinęła się u 6 chorych. Zarówno u kobiet jak i mężczyzn odnotowano istotny wzrost wskaźnika BMI oraz WHR. Częstość odnotowywanych zdarzeń niepożądanych była niska.

Tabela 98 KIMS (Kołtowska-Haggstrom 2006 [47])

Kołtowska-Haggstrom 2006 (KIMS) [47]				
Wieloośrodkowy, międzynarodowy rejestr farmakoepidemiologiczny <i>KIMS Study</i> (Pfizer International Metabolic Database) oceniający długoterminową terapię rhGH w kohorcie dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Głównym celem analizy była ocena jakości życia w skali QoL-AGHDA w kohortach pacjentów stosujących rhGH w Anglii/Walii, Holandii, Hiszpanii i Szwecji. Grupę kontrolną stanowiła próba z populacji ogólnej.				
Kryteria włączenia				
Pacjenci z GHD otrzymujący rhGH w wieku od 20 do 79 lat (Anglia/Walia, Holandia, Hiszpania, Szwecja), u których dokonano pomiaru jakości życia w skali QoL-AGHDA w momencie włączenia do rejestru KIMS.				
Kryteria wykluczenia				
Nie spełnienie ww. warunków				
POPULACJA	rhGH (Genotropin®)			
	Anglia/Walia	Holandia	Hiszpania	Szwecja
Liczba grup, N	758	247	197	484
Płeć, Mężczyźni/Kobiety, n (%)	363/393 (48/52)	123/124 (50/50)	75/122 (38/62)	247/237 (51/49)
Średni wiek w latach w momencie włączenia do rejestru KIMS, (SD)	48,5 (12,6)	48,2 (13,3)	45,0 (11,1)	51,4 (13,0)
Niedobór hormonu wzrostu, który wystąpił w dzieciństwie (CO-GHD), n (%)	54 (7,0)	25 (10)	21 (11)	31 (6,0)
Niedobór hormonu wzrostu, który wystąpił w wieku dorosłym (AO-GHD), n (%)	704 (93)	222 (90)	176 (89)	453 (94)
Niedoczynność przysadki, n (%)	Guz przysadki	510 (67)	156 (63)	81 (41)
	Czaszko gardlak	62 (8)	22 (9)	19 (9,5)
	Inne guzy przysadki/podwzgórza	44 (6)	13 (5)	9 (5)
	Guzy czaszki oddalone od przysadki mózgowej/podwzgórza	24 (3)	7 (3)	4 (2)
	Nowotwory złośliwe zlokalizowane poza czaszką	10 (1,5)	5 (2)	0
	Inne przyczyny GHD	85 (11,5)	35 (14)	69 (35)
	GHD o podłożu idiopatycznym	23 (3)	9 (4)	15 (7,5)
Uogólniony niedobór hormonów przysadki, n (%)	133 (17)	40 (16)	44 (22)	61 (13)
Izolowana GHD, n (%)	77 (10)	27 (11)	1 (0,5)	46 (9,5)
Napromieniowanie i lub bez operacji, n (%)	396 (52)	109 (45)	49 (25)	175 (36)
Dodatkowe informacje: GHD+3 inne niedobory hormonów przysadki odpowiednio: 37% - Anglia i Walia, 46% - Holandia, 47% - Hiszpania, 41,5% - Szwecja. Głównymi zaburzeniami/dolegliwościami towarzyszącymi GHD były: nadciśnienie, cukrzyca, artretyzm. W historii choroby u 26% pacjentów w przeszłości wystąpiło złamanie.				
INTERWENCJA				
Schemat leczenia	Interwencja: rhGH – Genotropin® (nie podano szczegółowych informacji). Grupa kontrolna: próba z populacji ogólnej (Anglia i Walia, Holandia, Hiszpania, Szwecja). Ramie niestanowiące przedmiotu oceny niniejszego raportu.			
Średni okres leczenia	Do 8 lat.			
Okres obserwacji	Średni okres obserwacji w latach w ocenianych kohortach: 3,2 lata (Anglia i Walia), 3,4 lata (Holandia), 2,5 lata (Hiszpania), 4,5 lata (Szwecja).			

Koltowska-Haggstrom 2006 (KIMS) [47]	
METODYKA (ocena wiarygodności)	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IV C
Stan upublicznienia	Koltowska-Haggström M, Mattsson AF, Monson JP et al. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? <i>Eur J Endocrinol.</i> 2006 Jul;155(1):109-19.
Cel badania (hipoteza)	Ocena jakości życia w skali QoL-AGHDA u pacjentów poddanych terapii rhGH w porównaniu do populacji ogólnej.
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Jakość życia w skali QoL-AGHDA.
Randomizacja	Nie
Ukrycie kodu randomizacji	Nie dotyczy
Zaślepienie	Nie dotyczy
Analiza wyników	Wyniki zostały przedstawione dla chorych, dla których były dostępne dane dla danego okresu obserwacji.
Statystyka	Zastosowano m.in. analizę przekrojową oraz analizę regresji do oszacowania średniej różnicy w liczbie QoL-AGHDA pomiędzy wynikami w populacji ogólnej oraz chorych z rejestru KIMS. Uzyskanie znamienności statystycznej określono na poziomie 5% z przedziałem ufności wynoszącym 95% CI. Analizy zostały wykonane za pomocą programu SAS version. 8.2.
Utrata z badania	Nie podano
Ocena wiarygodności	8/9 gwiazdek w skali NOS Dobór pacjentów: ***, Czynniki zakłócające: ** Ekspozycja: ***
Sponsor badania	Brak danych. Dane zaczerpnięte z bazy rejestru KIMS.
Parametry podlegające ocenie w badaniu	Jakość życia w skali QoL-AGHDA po terapii rhGH w okresie wynoszącym do 8 lat.
Wyniki	Długoterminowa terapia rhGH przyczyniła się do polepszenia jakości życia w skali QoL-AGHDA.

18.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 99 *PUBMED* (data ostatniego wyszukiwania 09.04.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	"Human Growth Hormone"[Mesh]	13 410
#2	human growth hormone	40 489
#3	recombinant somatropin	6 456
#4	recombinant growth hormone	121 496
#5	somatotropin	122 082
#6	pituitary growth hormone	121 496
#7	biosynthetic somatropin	23 379
#8	somatropin	40 563
#9	biosynthetic human growth hormone	23 362
#10	human somatotropin	77 696
#11	recombinant human growth hormone	40 489
#12	rhGH	1 692
#13	hGH	4 316
#14	h.g.h.	28
#15	r-hGH(m)	6
#16	r-hGH-M	40 489
#17	genotropin	40 504
#18	genotonorm	40 490
#19	omnitrope	40 498
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	44 628
#21	"growth hormone deficiency"	4 071
#22	growth hormone deficiency	13 547
#23	adult growth hormone deficiency	5 247
#24	human growth hormone deficiency	6 170
#25	growth hormone failure	4 712
#26	growth hormone insufficiency	1 918

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#27	GH insufficiency	614
#28	somatotropin deficiency	13 577
#29	somatotropin insufficiency	1 924
#30	hyposomatotropinism	4
#31	GHD	2 380
#32	GH deficiency	7 112
#33	adult GHD	1 328
#34	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	18 871
#35	"Adult"[Mesh]	6 499 778
#36	adult	6 915 518
#37	adults	7 047 083
#38	"Young Adult"[Mesh]	648 542
#39	young adult	815 284
#40	"Transition to Adult Care"[Mesh]	890
#41	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	7 047 083
#42	#20 AND #34 AND #41	3 848
#43	#42 Filtry: English; Polish	3 692

Tabela 100 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 09.04.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	"Human Growth Hormone"[Emtree]	11 741
#2	human growth hormone	133 787
#3	recombinant somatotropin	11 774
#4	recombinant growth hormone	13 492
#5	somatotropin	65 055
#6	pituitary growth hormone	78 552
#7	biosynthetic somatotropin	195
#8	somatropin	11 825
#9	biosynthetic human growth hormone	12 144

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#10	human somatotropin	52 903
#11	recombinant human growth hormone	19 222
#12	rhGH	2 317
#13	hGH	14 937
#14	h.g.h.	11 891
#15	r-hGH m	128
#16	r-hGH-M	0
#17	genotropin	11 770
#18	genotonorm	817
#19	omnitrope	11 751
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	161 595
#21	"growth hormone deficiency" [Emtree]	12 034
#22	growth hormone deficiency	23 316
#23	adult growth hormone deficiency	7 200
#24	human growth hormone deficiency	20 962
#25	growth hormone failure	22 761
#26	growth hormone insufficiency	14 829
#27	GH insufficiency	1 773
#28	somatotropin deficiency	15 844
#29	somatotropin insufficiency	12 929
#30	hyposomatotropinism	12 038
#31	GHD	3 631
#32	GH deficiency	17 468
#33	adult GHD	1 780
#34	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	35 161
#35	"Adult"[Emtree]	7 067 348
#36	adult	7 507 710
#37	adults	7 253 541

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#38	"Young Adult"[Emtree]	224 302
#39	young adult	525 904
#40	"Transition to Adult Care"[Emtree]	1 248
#41	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	7 656 891
#42	#20 AND #34 AND #41	10 775
#43	#42 Filtry: English; Polish	10 223
#44	#43 NOT [medline]/lim	2 320

Tabela 101 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 09.04.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	"Human Growth Hormone"[Mesh]	1 528
#2	human growth hormone	5 248
#3	recombinant somatropin	45
#4	recombinant growth hormone	1 244
#5	somatotropin	128
#6	pituitary growth hormone	975
#7	biosynthetic somatropin	8
#8	somatropin	82
#9	biosynthetic human growth hormone	85
#10	human somatotropin	78
#11	recombinant human growth hormone	1 164
#12	rhGH	450
#13	hGH	327
#14	h.g.h.	2
#15	r-hGH(m)	25
#16	r-hGH-M	0
#17	genotropin	78
#18	genotonorm	3
#19	omnitrope	12

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	5 767
#21	"growth hormone deficiency"	632
#22	growth hormone deficiency	1 212
#23	adult growth hormone deficiency	795
#24	human growth hormone deficiency	969
#25	growth hormone failure	849
#26	growth hormone insufficiency	279
#27	GH insufficiency	93
#28	somatotropin deficiency	28
#29	somatotropin insufficiency	6
#30	hyposomatotropinism	0
#31	GHD	367
#32	GH deficiency	860
#33	adult GHD	247
#34	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	2 073
#35	"Adult"[Mesh]	1 993
#36	adult	484 911
#37	adults	57 381
#38	"Young Adult"[Mesh]	310
#39	young adult	75 744
#40	"Transition to Adult Care"[Mesh]	16
#41	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	502 188
#42	#20 AND #34 AND #41	1 074

18.3. Strategia wyszukiwania (badania niepublikowane, serwisy internetowe)

Tabela 102 *ClinicalTrials.gov* (data ostatniego wyszukiwania 09.04.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Adult Growth Hormone Deficiency	81
#2	Growth Hormone	964
#3	#1 AND #2	81

Tabela 103 *EU Clinical Trials Register* (data ostatniego wyszukiwania 09.04.2018 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Adult Growth Hormone Deficiency	35
#2	Growth Hormone	364
#3	#1 AND #2	35

18.4. Badania nieopublikowane

Tabela 104 Charakterystyka nieopublikowanych badań

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N	Intervencja	Komparator	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT01247675 Eudract Number: 2010-021523-28	Zakończone	RCT, typu open-label, faza 2	37	ACP-001 (TransCon hGH) 0,02 mg; 0,04 mg; 0,08 mg; hGH/kg m.c. podskórnie	Omnitrope® 0,04 mg hGH/kg m.c. podskórnie	42 dni	Pacjenci dorośli z GHD (20-70 lat).	Nieadekwatna grupa kontrolna, nieadekwatny okres obserwacji.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01112865 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-017354-12								
NCT02410356 Eudract Number: 2014-002736-13	Zakończone (decyzja biznesowa).	RCT, typu open-label, faza 3	34	TV-1106 (Albutropin) podskórnie	dGH (Genotropin®) 0,2 - 1,8 mg podskórnie	35 tygodni	Pacjenci dorośli z GHD (18-64 lat).	Nieadekwatna grupa kontrolna, nieadekwatny okres obserwacji.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02410356 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002736-13/results								
NCT01112865 Eudract Number: 2009-017354-12	Zakończone	RCT, typu double-blind, cross-over, faza 3	120	Mark VII (2 mies.)/ obecnie używany pen (2 mies.)	Genotropin® Pen (2 mies.)/ Mark VII (2 mies.)	4 miesiące	Pacjenci w wieku lat 4 lub więcej rozpoczynający terapię hormonem wzrostu.	Nieadekwatny rodzaj badania, nieadekwatny okres obserwacji.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01112865 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021523-28/AT								
Piell AM, Darendellier F, Dörr HG, Hutchinson K, Wollmann HA. Results from an international multicenter trial evaluating the ease-of-use of and preference for a newly developed disposable injection pen for the treatment of growth hormone deficiency in treatment-naïve children and adults. Med Devices (Auckl). 2014 Apr 11;7:61-71.								
NCT01811576 Eudract	Zakończone	RCT, typu open, faza 2	52	TV-1106 (Albutropin, HSA-hGH)	mGH (Genotropin®) podskórnie	12 tygodnie 64 tygodnie	Pacjenci dorośli z GHD (23-65 lat).	Nieadekwatna grupa kontrolna, nieadekwatnie liczna

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N	Intwencja	Komparator	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
Number: 2012-004975-37				podskórnie				populacja.
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01811576				
				https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004975-37				
NCT01822340	Zakończzone	RCT, typu open-label, faza 2	72	HM10560A	Genotropin® 5.3mg	48 tygodni	Pacjenci dorośli z GHD (23-60 lat).	Brak opublikowanych wyników badania.
				https://clinicaltrials.gov/show/NCT01822340				
NCT02946606	Zakończzone	RCT, typu open-label, faza 2	45	GX-H9 + Genotropin®	12 tygodni	Pacjenci dorośli z GHD (23-65 lat).	Brak opublikowanych wyników badania.	
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02946606				
NCT00555009	Przerwane (brak możliwości zebrania adekwatnej populacji pacjentów).	RCT, typu double-blind, faza 4	10	Genotropin® dawka wyjściowa 0.2 mg/d u kobiet, 0.3 mg/d u mężczyzn podskórnie	Placebo	36 tygodni	Pacjenci dorośli z GHD powstałym na skutek poważnego uszkodzenia mózgu (18-55 lat).	Brak opublikowanych wyników badania.
				https://clinicaltrials.gov/show/NCT00555009				
NCT00432263	Przerwane	RCT, typu double-blind, faza 4	0	Genotropin® (PN-180,307)		72 tygodni	Pacjenci dorośli z GHD powstałym na skutek poważnego uszkodzenia mózgu (18-55 lat).	Brak opublikowanych wyników badania.
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00432263				
NCT00929799	Zakończzone	RCT, typu open-label, faza 4	6	Genotropin® podskórnie, raz/d, max. 0.003 mg/kg m.c.		48 tygodni	Pacjenci dorośli z GHD (od 18 lat).	Nieadekwatny rodzaj badania, nieadekwatna populacja.
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00929799				
Arafat AM, Mohlig M, Weickert MO et al. Improved insulin sensitivity, preserved beta cell function and improved whole-body glucose metabolism after low-dose growth hormone replacement therapy in adults with severe growth hormone deficiency: a pilot study. Diabetologia. 2010 Jul;53(7):1304-13.								

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N	Intervencja	Komparator	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT00517062	Zakończone	RCT, początkowo zaslepienie, faza 1	16	Genotropin® 0,1 mg/d podskórnie	Placebo	3 miesiące	Pacjenci dorośli z GHD (18-75 lat).	Nieadekwatny rodzaj badania, nieadekwatna populacja.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00517062								
Yuen KC, Roberts CT Jr, Frystyk J, Rooney WD, Pollaro JR, Klopfenstein BJ, Purnell JQ. Short-term, low-dose GH therapy improves insulin sensitivity without modifying cortisol metabolism and ectopic fat accumulation in adults with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):E1862-9.								
Yuen KC, Frystyk J, White DK, Twickler TB, Koppeschhaar HP, Harris PE, Fryklund L, Murgatroyd PR, Dunger DB. Improvement in insulin sensitivity without concomitant changes in body composition and cardiovascular risk markers following fixed administration of a very low growth hormone (GH) dose in adults with severe GH deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Oct;63(4):428-36.								
Yuen K, Frystyk J, Umpleby M, Fryklund L, Dunger D. Changes in free rather than total insulin-like growth factor-I enhance insulin sensitivity and suppress endogenous peak growth hormone (GH) release following short-term low-dose GH administration in young healthy adults. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Aug;89(8):3956-64.								
Yuen K, Wareham N, Frystyk J, Hennings S, Mitchell J, Fryklund L, Dunger D. Short-term low-dose growth hormone administration in subjects with impaired glucose tolerance and the metabolic syndrome: effects on beta-cell function and post-load glucose tolerance. Eur J Endocrinol. 2004 Jul;151(1):39-45.								
Eudract Number: 2014-002698-13	Zakończone	RCT, typu open-label, faza 2	60	GX-H9 podskórnie	Genotropin® podskórnie	12 tygodni	Pacjenci dorośli z GHD (18-64 lat).	Brak opublikowanych wyników badania.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002698-13								
Eudract Number: 2010-020679-21	Przedwcześnie zakończone	RCT, typu double-blind, typu open, faza 2	68	Genotropin® 5 mg/mL podskórnie	Placebo	6 miesięcy	Dorośli i osoby starsze z GHD po urazowym uszkodzeniu mózgu, z krwotokiem podjęczynówkowym lub udarem niedokrwinnym (18-65 lat).	Brak dostępu do wyników badania.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-020679-21								
Eudract Number: 2009-016783-37	Trwające	RCT, typu open, faza 4	60	Genotropin® 0,5 mg podskórnie dawka standardowa	Genotropin MiniQuick® 0,1 mg bardzo niska dawka stała	18 miesięcy	GHD u dorosłych (18-70 lat).	Brak opublikowanych wyników badania.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016783-37/SE								

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N	Intwencja	Komparator	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
Eudract Number: 2006-001574- 24	Trwające	CCT, typu open, faza 4	30	Genotropin® podskórnie	brak leczenia	12 miesięcy	GHD u dorosłych, u których występuje choroba miazdycowa w tętnicach wieńcowych (35-60 lat).	Brak opublikowanych wyników badania.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001574-24/NL								
Eudract Number: 2012- 005066-36	Trwające	RCT, typu open, faza 4	32	Genotropin®, Humatrope®, podskórnie	Norditropin®	6 miesięcy	GHD u dorosłych (20-65 lat).	Brak opublikowanych wyników badania.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005066-36/NL								
Eudract Number: 2011- 001826-61	Zakończone	RCT, typu open, faza 2	169	HM10560A podskórnie	Genotropin® 0.04 mg/kg m.c./tydz. podskórnie	1-24 tygodnie 24-74 tygodnie	GHD u dorosłych (23-65 lat).	Nieadekwatna grupa kontrolna, nieadekwatny schemat leczenia.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001826-61								
Eudract Number: 2007- 000790-36	Przerwane (przed rozpoczęciem podawania terapii).	RCT, typu double-blind + faza extension typu open- label, faza 3	50	Genotropin® podskórnie	Placebo	1-52 tygodnie 52-74 tygodnie	Pacjenci dorośli z izolowanym AO-GHD (18-65 lat).	Brak dostępu do wyników badania.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000790-36/results								
Eudract Number: 2010-019374- 32	Zakończone	RCT, typu open- label, faza 2	56	MOD-4023 podskórnie	Genotropin®, Humatrope®, Norditropin Simplex®, Saizen®, NutropinAQ®, Omnitrope®, Valtropin®, Zomacton® podskórnie	12 tygodni	Pacjenci dorośli z GHD (23-60 lat).	Brak opublikowanych wyników badania.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019374-32/SK								

18.5. Ocena wiarygodności badań

18.5.1. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych za pomocą skali JADAD

Tabela 105 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [44]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	+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 i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
Suma max	5/5

Tabela 106 Ocena wiarygodności badań RCT za pomocą skali JADAD (Sneppen 2002 [70], Bex 2002 [16], Sathivageeswaran 2007 [66])

Kryteria	Sathivageeswaran 2007	Bex 2002	Sneppen 2002
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	1	1	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1	0	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1	1
Suma max	5/5	3/5	4/5

18.5.2. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych wg kryteriów *Cochrane Handbook*

Tabela 107 Ocena wiarygodności badań wg *Cochrane Handbook* [42]

Rodzaje błędów	Źródło błędów	Pytanie
Błąd selekcji (ang. <i>Selection bias</i>)	Reguła alokacji pacjentów (ang. <i>Sequence generation</i>)	Czy metoda ustalenia kolejności alokacji była prawidłowa i została opisana precyzyjnie?
	Utajenie reguły alokacji (ang. <i>Allocation concealment</i>)	Czy reguła alokacji pacjentów została w odpowiedni sposób ukryta?
Błąd wykonania (ang. <i>Performance bias</i>)	Zaślepienie pacjentów oraz personelu oceniającego wyniki	Czy dokładnie opisano wszystkie metody zaślepienia personelu oraz uczestników badania?
Błąd detekcji (ang. <i>Detection bias</i>)	Zaślepienie podczas oceny punktów końcowych	Czy dokładnie opisano wszystkie wykorzystane miary do zaślepienia osób oceniających punkty końcowe tak, by nie wiedzieli jaką interwencję otrzymał pacjent w trakcie badania?
Błąd utraty - (ang. <i>Attrition bias</i>)	Niekompletne dane końcowe	Czy opisane są wszystkie dane? Czy dokładnie opisano utraty pacjentów z badania wraz z przyczynami?
Błąd raportowania (ang. <i>Reporting bias</i>)	Selektywne raportowanie wyników	Czy treść publikacji może wskazywać na brak wybiórczego raportowania wyników?
Inne źródła błędów (ang. <i>Other sources of bias</i>)		Czy istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia innych błędów nie uwzględnionych w tabeli?
Interpretacja: • stwierdzenie „Tak” oznacza niskie ryzyko wypaczeń • stwierdzenie „Nie” oznacza wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. • stwierdzenie „Niejasne” oznacza nieprecyzyjne lub niewystarczające dane na temat omawianego kryterium		

18.5.3. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Tabela 108 Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania
• badanie z randomizacją = jakość wysoka • badanie obserwacyjne = jakość niska • jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych
• poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania • ważna niezgodność wyników (-1) • umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych • nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) • duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych
• silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo $<0,5$) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) • bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo $<0,2$) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) • wykazanie zależności efektu od dawki (+1) • wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)
Przypisy uwzględnione w analizie
¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych ²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

18.5.4. Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane

18.5.4.1. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części: 'Dobór pacjentów' oraz 'Ocena efektów zdrowotnych'. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części 'Czynniki zakłócające.' Max: 9 gwiazdek.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
 - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (m.in. >1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) ☐
 - b. tak, m.in. łączenie rekordów (ang. Rekord linkage)⁶ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
 - c. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
 - a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków ☐
 - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
 1. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
 - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej ☐
 - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
 - c. brak opisu
3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
 - a. brak choroby w wywiadzie ☐
 - b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ☐
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ☐ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
 - a. wiarygodna dokumentacja (m.in. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ☐
 - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy ☐
 - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
 - d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
 - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
 - a. tak ☐
 - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
 - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach ☐
 - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi

c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

⁶łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

18.5.4.2. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części: 'Dobór pacjentów' oraz 'Ocena efektów zdrowotnych'. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części 'Czynniki zakłócające.' Max: 9 gwiazdek.

Dobór pacjentów

- 1.Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (wpisz) w populacji ☐
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji ☐
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, m.in. pielęgniarzy, ochotnicy
 - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji ☐
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
2. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (m.in. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ☐
 - b. ustrukturyzowany wywiad ☐
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
- 3.Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - a. tak ☐
 - b. nie

Czynniki zakłócające

- 1.Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ☐
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ☐ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

- 1.Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby ☐
 - b. łączenie rekordów (ang. Rekord linkage) ☐
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) ☐

- b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
- a. tak ☐
- b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania ☐
- c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- d. nie podano

Tabela 109 Ocena badania (Abs 1999 [2], Kołtowska–Haggstrom 2006 [47], Gaillard 2012 [35], Schneider 2011 [67]) za pomocą skali NOS (max: 10 gwiazdek)

Pytanie	Abs 1999	Gaillard 2012	Schneider 2011	Kołtowska–Haggstrom 2006
Dobór pacjentów				
Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?				
a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)	*	*	*	*
b. tak, m.in. łączenie rekordów (ang. <i>Rekord linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów				
c. brak opisu				
Reprezentatywność grupy klinicznej				
a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	*	*	*	*
b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona				
Dobór pacjentów do grupy kontrolnej				
a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej				
b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka (<u>szpitala</u>), co pacjenci w grupie badanej				
c. brak opisu				
Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?				
a. brak choroby w wywiadzie	*(próba z populacji ogólnej oraz pacjenci z GHD z 43 badań klinicznych)	*(próba z populacji ogólnej)	*(próba z populacji z badania DETECT study)	*(próba z populacji ogólnej)

Pytanie		Abs 1999	Gaillard 2012	Schneider 2011	Kołtowska–Haggstrom 2006
	b. brak opisu				
Czynniki zakłócające	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy				
	a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik)	* (profil lipidowy)		* (parametry sercowo-naczyniowe)	*(jakość życia w skali QoL-AGHDA)
	b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników	*	*	*	*
Ekspozycja	Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny?				
	a. wiarygodna dokumentacja (m.in. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)	*	*	*	*
	b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy				
	c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia				
	d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna				
	e. brak opisu				
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?				
	a. tak	*	*	*	*
	b. nie				
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi na czynnik chorobotwórczy?				
	a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach				
	b. brak opisu				
	c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	*	*	*	*

18.5.4.3. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej. Każde pytanie jest punktowane, 1 oznacza odpowiedź twierdzącą (TAK), natomiast 0 oznacza odpowiedź przeczącą (NIE). Im większa uzyskana liczba punktów tym badanie charakteryzuje się wyższą wiarygodnością.

Tabela 110 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej)

Kryteria	Liczba punktów (1/0)
1. Czy badanie zostało opisane jako wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekwentnie (kolejno)?	
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (m.in. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	
Suma	

Tabela 111 Ocena wiarygodności badań wg NICE (Ferone 2017 [33], Gutiérrez 2008 [39], Abs 2006 [3], Spielhagen 2011 [71])

Kryteria	Ferone 2017	Gutiérrez 2008	Abs 2006	Spielhagen 2011
1. Czy badanie zostało opisane jako wielośrodkowe?	1	1	1	1
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	1	0	0	0
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	1	1	1	1
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	1	1*	1	1
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekwentnie?	1	1*	1	1
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	1	1	1	1
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (m.in. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	0	1	1	1
Suma	7/8	7/8	7/8	7/8

* Rejestr KIMS jest badaniem zaprojektowanym prospektywnie przy czym w opracowaniu analiza miała charakter retrospektywny

18.6. Skala oceny jakości badań wtórnych (kryteria Cook'a)

Tabela 112 Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 113 Skala AMSTAR [68]

Obszar	Komentarz	Odpowiedź
1. Badanie <i>a priori</i> ?	Pytanie badawcze oraz kryteria włączenia powinny być ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
2. Selekcja duplikatów oraz ekstrakcja danych	W ekstrakcji danych powinni uczestniczyć, co najmniej 2 niezależne osoby (lub jedna osoba sprawdza pracę drugiej). Wszelkie sprzeczności powinny być rozstrzygane na drodze konsensusu w jednym ośrodku badawczym.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
3. Kompleksowość przeglądu literatury	Powinno przeszukać się, co najmniej dwa źródła danych elektronicznych. Sprawdzenie musi obejmować lata oraz użyte bazy danych (m.in. <i>Central</i> , <i>EMBASE</i> i <i>MEDLINE</i>). Słowa kluczowe i/lub terminy MESH oraz tam gdzie to możliwe – strategia wyszukiwania, powinny zostać udostępnione. Wszystkie poszukiwania powinny zostać uzupełnione o aktualny kontekst, opinie, podręczniki, specjalistyczne rejestry lub opinie ekspertów w danej dziedzinie nauki, oraz poprzez przegląd referencji w badaniach. Jeżeli przegląd zawiera, co najmniej 2 źródła danych + jedno dodatkowe należy zaznaczyć „Tak”.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
4. Status publikacji włączanych do badania	Autorzy stwierdzają, że powinny być wyszukiwane badania, niezależnie od statusu publikacji. Autorzy powinni stwierdzać, czy też nie wykluczono jakiegokolwiek badania (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język. Jeżeli przegląd zawiera wyszukiwanie w tzw. Szarej literaturze oraz badaniach nieopublikowanych należy zaznaczyć „Tak”.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
5. Lista badań włączonych i wykluczonych	Lista badań włączonych oraz wykluczonych powinna być zawarta w przeglądzie. Dopuszczalne jest, aby lista badań	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć

Obszar	Komentarz	Odpowiedź
	wyłączonych została ujęta w referencjach. Należy zaznaczyć „Nie”, jeżeli link do publikacji nie działa.	☐ Nie dotyczy
6. Charakterystyka włączonych badań	Charakterystyka powinna być dostępna w formie zagregowanej, m.in. tabela. Dane z oryginalnych badań powinny być ukazane dla uczestników, interwencji i wyników. W charakterystyce we wszystkich badaniach analizowano m.in. wiek, rasę, płeć, status społeczno-ekonomiczny, stan choroby, czas trwania, nasilenie lub inne zgłaszane choroby. Dopuszczalne jest, aby charakterystyka nie znajdowała się w tabeli, ale została opisana w przeglądzie.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
7. Jakość naukowa włączonych badań	Należy dostarczyć ocenę metod jakie kryteria włączenia badań zostały uwzględniono? Czy <i>a priori</i> ustalono kryteria włączenia pod kątem wiarygodności badań? Mogą uwzględniać narzędzia do oceny jakości badań oraz listy kontrolne.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
8. Wykorzystanie jakości naukowej włączonych badań przy formułowaniu wniosków	Wyniki „rygoru metodologicznego” i jakości naukowej powinny być rozważane w analizie i formułowaniu wniosków z przeglądu oraz wyraźnie stwierdzone w formułowaniu zaleceń. Nie można zaznaczyć „Tak” jeżeli w pytaniu nr 7 zaznaczono odpowiedź „Nie”.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
9. Metody stosowane do łączenia wyników badań właściwych (metoda analizy statystycznej)	Dla zebranych wyników należy zrobić testy, aby zapewnić, że badania można łączyć, w celu oceny ich homogeniczności (m.in. test χ^2 , I^2). Jeśli istnieje niejednorodność, należy zastosować model losowy i/lub rozważyć zasadność jego zastosowania. Należy zaznaczyć „Tak”, jeżeli wspominają o heterogeniczności.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
10. Ocena prawdopodobieństwa błędu publikacji	Ocena błędu publikacji powinna zawierać kombinacje pomocy graficznych (<i>funnel plot</i> , inne dostępne testy) i/lub testów statystycznych (m.in. test regresji <i>Egger’a</i> , <i>Hedges-Olken</i>). Jeżeli nie ma testów jakości lub <i>funnel plot</i> należy zaznaczyć „Nie”. Jeżeli wspominają, że błąd publikacji nie może zostać oceniony ze względu na małą liczbę włączonych badań należy zaznaczyć „Tak”.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy
11. Konflikt interesów	Potencjalne źródła wsparcia finansowego jak również konflikt interesów powinny być jasno określone.	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie można odpowiedzieć ☐ Nie dotyczy

18.6.1. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Tabela 114 Ocena przeglądów systematycznych wg. skali AMSTAR (Bryant 2002 [19], Davidson 2004 [25], Kiefter 2009 [46], Hazem 2012 [40], Xue 2013 [79], CADTH 2014 [20])

Parametr	Bryant 2002	Davidson 2004	Kiefter 2009	Hazem 2012	Xue 2013	CADTH 2014
1. Badanie <i>a priori</i> ?	1	1	1	1	1	1
2. Selekcja duplikatów oraz ekstrakcja danych	1	1	0	1	1	1
3. Kompleksowość przeglądu literatury	1	1	0	1	1	1
4. Status publikacji włączanych do badania	1	1	0	1	0	1
5. Lista badań włączonych i wykluczonych	1	1	0	0	0	1
6. Charakterystyka badań włączonych	1	1	1	1	1	1
7. Jakość naukowa włączonych badań	1	1	0	1	1	1
8. Wykorzystanie jakości naukowej włączonych badań przy formułowaniu wniosków	1	1	0	0	1	0
9. Metody stosowane do łączenia wyników badań właściwych (metoda analizy statystycznej)	1	1	0	0	1	0
10. Ocena prawdopodobieństwa błędu publikacji	0	0	0	1	1	0
11. Konflikt interesów	1	0	1	1	1	1
SUMA	10/11	9/11	3/11	9/11	10/11	8/11

18.7. Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 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 [63].

Tabela 115 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [63]

Parametr		Komentarz
1. Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej:	☒	APD Rozdział 6; 6.5, 6.7
▪ wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji.		
2. Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.	☒	APD Rozdział 8
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych.	☒	AKL Rozdział 0, 12, 13
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie:	☒	AKL Rozdział: 8.4
a. charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania;	☒	AKL Rozdział 18.1
b. charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	☒	AKL Rozdział 11.5, 12, 13, 18.1
c. parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań,	☒	AKL Rozdział 8.4, 11.6, 12, 13, 18.1
d. metodyki badań	☒	AKL Rozdział 11.2, 12, 13, 18.1
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. A i b.	☒	AKL Rozdział 7
Przegląd, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		

Parametr		Komentarz
1. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. A, z populacją docelową wskazaną we wniosku;	☒	APD Rozdział 6; 6.7 AKL Rozdział 11.3, 12, 13
2. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. B, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	☒	APD Rozdział 7 AKL Rozdział 11.5, 12, 13, 18.1
Przegląd, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;	☒	APD Rozdział 8.1 AKL Rozdział 0
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4;	☒	AKL Rozdział 9.1, 18.1
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;	☒	AKL Rozdział 18.2, 18.3
4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;	☒	AKL Rozdział 9.1; 19
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	☒	AKL Rozdział 18.1
a. opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:	☒	AKL Rozdział 18.1
➤ wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;	☒	AKL Rozdział 0
➤ wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,	☐	Nie dotyczy
➤ wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	☐	Nie dotyczy
b. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	☒	AKL Rozdział 18.1
c. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	☒	AKL Rozdział 18.1
d. charakterystyki grupy osób badanych,	☒	AKL Rozdział 18.1
e. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	☒	AKL Rozdział 18.1
f. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	☒	AKL Rozdział 18.1

Parametr		Komentarz
g. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	☒	AKL Rozdział, 0, 12, 13, 18.1
h. wskazania źródeł finansowania badania.	☒	AKL Rozdział 18.1
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w pkt 4 lit. C, w postaci tabelarycznej;	☒	AKL Rozdział 0, 12, 13, 18.1
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (<i>European Medicines Agency</i>) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (<i>Food and Drug Administration</i>).	☒	AKL Rozdział 14
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	☐	Nie dotyczy
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.	☒	
Analiza o której mowa musi zawierać:		
➤ dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji	☒	AKL Rozdział 19, 22
➤ wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	☒	AKL Rozdział 19; 22

18.8. Skale jakości życia

18.8.1. Skala QoL-AGHDA

Ten kwestionariusz zawiera pewne stwierdzenia, które mogą Pana/Panią dotyczyć. Proszę uważnie przeczytać poniższe zdania i zaznaczyć krzyżykiem odpowiedź: TAK – jeśli dane stwierdzenie Pana/Panią dotyczy lub NIE – jeśli nie dotyczy.

Proszę zawsze zaznaczyć jedną odpowiedź przy każdym zdaniu.

Proszę zaznaczyć tę odpowiedź, która częściej Pana/Panią dotyczy.

Tabela 116 Skala QoL-AGHDA [45]

Stwierdzenia do oceny	TAK	NIE
1. Z trudnością kończę to, co zacząłem/zaczęłam	☐	☐
2. W ciągu dnia czuję się bardzo ospały/a	☐	☐
3. Często czuję się samotnie, nawet, gdy jestem wśród ludzi	☐	☐
4. Muszę przeczytać tekst kilkakrotnie, zanim go zrozumiem	☐	☐
5. Mam kłopoty z nawiązywaniem znajomości	☐	☐
6. Wkładam wiele wysiłku w wykonanie prostych czynności	☐	☐
7. Z trudem panuję nad swoimi emocjami	☐	☐
8. Kiedy mówię, często tracę wątek	☐	☐
9. Brak mi wiary w siebie	☐	☐
10. Często zmuszam się, żeby coś zrobić	☐	☐
11. Często odczuwam niepokój	☐	☐
12. Mam wrażenie, że sprawiam ludziom zawód	☐	☐
13. Źle się czuję w towarzystwie osób, których nie znam zbyt dobrze	☐	☐
14. Nawet kiedy nic nie zrobiłem/am, czuję się bardzo zmęczony/a	☐	☐
15. Czasami jestem w głębokim psychicznym dołku	☐	☐
16. Jeśli to możliwe, unikam odpowiedzialności	☐	☐
17. Unikam towarzystwa osób, których dobrze nie znam	☐	☐
18. Wydaje mi się, że jestem ciężarem dla innych	☐	☐
19. Często zapominam, co mi powiedziano	☐	☐

Stwierdzenia do oceny	TAK	NIE
20. Mam kłopoty z zaplanowaniem tego, co będę robił/a	☐	☐
21. Ludzie łatwo mnie denerwują	☐	☐
22. Często czuję się zbyt zmęczony/a, żeby zrobić to, co muszę	☐	☐
23. Zmuszam się do robienia tego, co do mnie należy	☐	☐
24. Często muszę walczyć ze sobą, żeby nie zasnąć w ciągu dnia	☐	☐
25. Pamięć mnie zawodzi	☐	☐

18.8.2. Skala NES-2

Tabela 117 Skala NES-2 [66]

Test	Opis	Pomiar wyników
Wyniki w skali poznawczej (NES-2)		
Test uczenia się (ang. <i>digit learning</i>)	Test służy do oceny pamięci i procesu uczenia się. Pacjentowi przedstawia się sekwencję pojedynczych cyfr, a następnie prosi się go o przywołanie jak największej ich liczby. Tą samą sekwencję cyfr przedstawia się ponownie, dopóki pacjent nie przypomni sobie całej sekwencji poprawnie dla dwóch prób z rzędu lub gdy osiągnie się maksymalną liczbę prób. Miara oceny jest liczba błędów tj. suma błędów we wszystkich próbach.	Wyższy wynik = więcej błędów
Test pamięci krótkotrwałej (ang. <i>digit span</i>)	W czasie badania pacjentowi przedstawia się serię cyfr, po której wymaga się od niego natychmiastowego podania cyfr w kolejności przedstawionej w oryginalnej wersji prezentacji tzw. test do przodu (ang. <i>forward test</i>) lub w odwrotnej kolejności tzw. test wsteczny (ang. <i>backward test</i>). Miara oceny jest maksymalna liczba cyfr przywołana we właściwej kolejności.	Niższy wynik = gorsza pamięć
Test ciągłej wydajności (ang. <i>continuous performance</i>)	Test służy do pomiaru ciągłości uwagi. Na ekranie wyświetla się, co sekundę jedną literę przez 5 min, pacjent jest proszony o naciśnięcie klawisza za każdym razem, gdy, pojawia się wcześniej określona litera docelowa. Miara oceny jest suma liczby pomyłek (brak odpowiedzi) i fałszywych alarmów (odpowiedzi na inne cele) podczas testu.	Wyższy wynik = większy odsetek błędów
Test symboli (ang. <i>symbol digit substitution</i>)	Test służy do pomiaru szybkości kodowania. Dziewięć symboli i dziewięć cyfr jest sparowanych wg „klucza” na górze ekranu monitora, pacjent musi nacisnąć cyfry na klawiaturze odpowiadające zestawowi testowemu dziewięciu symboli przedstawionych w kolejności kodowanej. Miara oceny jest opóźnienie odpowiedzi dla każdej z dziewięciu pozycji w badaniu i liczba błędów (cyfry źle dopasowane z symbolami testu).	Symbol-cyfra (niepoprawny): Wyższy wynik = więcej błędów Opóźnienie odpowiedzi: Wyższy wynik = większe spowolnienie odpowiedzi
Test pamięci wzorów (ang. <i>pattern memory</i>)	Test służy do oceny pamięci wzrokowej. Wzór wypełnionych komórek w macierzy 10 x 10 jest wyświetlany przez 4s, następnie po trwającej 3s przerwie (pusty ekran), pacjentowi przedstawia się trzy wzory. Osoba badana musi wybrać wzór, który został wcześniej przedstawiony. Miara oceny jest liczba poprawnych odpowiedzi z 25 prób.	Niższy wynik = gorsza pamięć
Test kolorów słów (ang. <i>colour word correct</i>)	Test polega na prezentacji jednego z czterech słów: zielony, żółty, czerwony lub niebieski. Każde słowo jest wydrukowane na papierze w kolorze odpowiadającym znaczeniu słowa (tj. Słowo "czerwony"	Niższy wynik = większa liczba błędnych odpowiedzi

Test	Opis	Pomiar wyników
Test uczenia się poprzez skojarzenia (ang. <i>associate learning and associate recall</i>)	wydrukowane na czerwono) lub w jednym z pozostałych trzech kolorów nie odpowiadających znaczeniu słowa (tj. Słowo "czerwony" wydrukowane na żółto itp.). Pacjent jest proszony o odpowiedź na stymulację, którą pokazuje się przez 2 s (każda), poprzez naciśnięcie klawisza w celu wskazania, że znaczenie prezentowanego słowa odpowiada kolorowi wydruku. 16 możliwych kombinacji kolorów i słów jest losowo rozmieszczonych w każdej sekwencji 16 bodźców. Miara oceny jest liczba błędów. Test kojarzenia służy do oceny pamięci uczenia się i pamięci pośredniej. Dziewięć par imion i odpowiednio dopasowanych do nich zawodów pokazywano po 2 s każda para, a następnie wyświetlano imię i wszystkie alternatywne zawody. Pacjent miał za zadanie wskazanie zawodu związanego z wyświetlanym imieniem. Miara oceny była suma poprawnych odpowiedzi w trzech próbach z tymi samymi parami.	Skojarzone uczenie się (uczenie się) = Niższy wynik gorsze uczenie się Skojarzone uczenie się (pamięć) = Niższy wynik gorsza pamięć

Tabela 118 Profil stanów nastroju (ang. *the profile of mood states*)

Test	Opis	Pomiar wyników
Napięcie	Pacjentów prosi się o odpowiedź na 25 pytań, które dotyczą oceny poziomu napięcia, depresji, gniewu, zmęczenia i dezorientacji w skali 1-5 dla pięciu różnych pozycji dla każdego deskryptora. Miara oceny jest suma ocen pięciu elementów dla każdego deskryptora nastroju.	Niższy wynik = większy poziom napięcia
Depresja		Niższy wynik = większy poziom depresji
Gniew		Niższy wynik = większy poziom gniewu
Zmęczenie		Niższy wynik = większy poziom zmęczenia
Dezorientacja		Niższy wynik = większy poziom dezorientacji

18.9. Formularz ekstrakcji danych

Tabela 119 Formularz ekstrakcji danych; *Data Collection Form (DCF)*

Metodyka			
Populacja	<u>Kryteria włączenia:</u>		
	<u>Kryteria wykluczenia:</u>		
	Parametr	Interwencja	Komparator
Interwencja			

Komparator	
Punkty końcowe	
Rezygnacje z badania	
Sponsorzy	
Stan upublicznienia	

Tabela 120 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	n	%	N	n	%

Tabela 121 Formularz ekstrakcji danych ciągłych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	średnia	SD	N	średnia	SD

19. Lista badań wykluczonych

Tabela 122 Lista badań wykluczonych

Referencje	Powód wykluczenia
Abdu TA, Elhadd TA, Buch H et al. Recombinant GH replacement in hypopituitary adults improves endothelial cell function and reduces calculated absolute and relative coronary risk. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Sep;61(3):387-93.	nieadekwatna populacja
Abrahamsen B, Hangaard J, Horn HC et al. Evaluation of the optimum dose of growth hormone (GH) for restoring bone mass in adult-onset GH deficiency: results from two 12-month randomized studies. Clinical Endocrinology 2002; 57; 273-281.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Abrahamsen B, Nielsen TL, Hangaard J et al. Dose-, IGF-1- and sex-dependent changes in lipid profile and body composition during GH replacement therapy in adult onset GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2004 May;150(5):671-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Abrams P, Boquete H, Fideleff H et al. GH replacement in hypopituitarism improves lipid profile and quality of life independently of changes in obesity variables. Eur J Endocrinol. 2008 Dec;159(6):825-32.	nieadekwatna populacja
Abs R, Mattsson AF, Bengtsson BA et al. Isolated growth hormone (GH) deficiency in adult patients: baseline clinical characteristics and responses to GH replacement in comparison with hypopituitary patients. A sub-analysis of the KIMS database. Growth Horm IGF Res. 2005 Oct;15(5):349-59.	nieadekwatna populacja
Abs R, Mattsson AF, Thunander M et al. Prevalence of diabetes mellitus in 6050 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. Eur J Endocrinol. 2013 Feb 15;168(3):297-305.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Ahmad AM, Hopkins MT, Thomas J et al. Body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency; effects of low-dose growth hormone replacement. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Jun;54(6):709-17.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Aimaretti G, Attanasio R, Cannavò S et al. Growth hormone treatment of adolescents with growth hormone deficiency (GHD) during the transition period: results of a survey among adult and paediatric endocrinologists from Italy. Endorsed by SIEDP/ISPED, AME, SIE, SIMA. J Endocrinol Invest. 2015 Mar;38(3):377-82.	opracowanie wtórne
Albert SG, Haas MJ, Mooradian AD. The effects of recombinant human growth hormone (rhGH) supplementation on adipokines and C-reactive protein in obese subjects. Growth Hormone and IGF Research 2007;17:19-25.	nieadekwatna populacja
Albert SG, Mooradian AD. Low-dose recombinant human growth hormone as adjuvant therapy to lifestyle modifications in the management of obesity. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004;89:695-701.	nieadekwatna populacja
Allo Miguel G, Serracalra Plá A, Partida Muñoz ML et al. Seven years of follow up of trabecular bone score, bone mineral density, body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency treated with rhGH replacement in a single center. Ther Adv Endocrinol Metab. 2016 Jun; 7(3): 93-100.	nieadekwatna populacja
Alvarez-Escolá C, Fernández-Rodríguez E, Recio-Córdova JM et al. Consensus document of the Neuroendocrinology area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition on management of hypopituitarism during transition. Endocrinol Nutr. 2014 Feb;61(2):68.e1-68.e11.	opracowanie wtórne
Amato G, Izzo G, La Montagna G et al. Low dose recombinant growth hormone normalizes bone metabolism and cortical bone density and improves trabecular bone density in growth hormone deficient adults without causing adverse events. Clinical Endocrinology 1996; 45:27-32.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Andreassen M, Faber J, Kjaer A et al. Cardiac function in growth hormone deficient patients before and after 1 year with replacement therapy: a magnetic resonance imaging study. Pituitary. 2011 Mar;14(1):1-10.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Roelfsema F et al. Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. Eur J Endocrinol. 2013 May 28;169(1):R1-14.	opracowanie wtórne
Appelman-Dijkstra NM, Rijndorp M, Biermasz NR et al. Eur J Endocrinol. Effects of discontinuation of growth hormone replacement in adult GH-deficient patients: a cohort study and a systematic review of the literature. 2016 Jun;174(6):705-16.	opracowanie wtórne
Arafat AM, Mohlig M, Weickert MO et al. Improved insulin sensitivity, preserved beta cell function and improved whole-body glucose metabolism after low-dose growth hormone replacement therapy in adults with severe growth hormone deficiency: a	nieadekwatna populacja

Referencje	Powód wykluczenia
pilot study. <i>Diabetologia</i> . 2010 Jul;53(7):1304-13.	
Arnold JR, Arnold DF, Marland A. GH replacement in patients with non-functioning pituitary adenoma (NFA) treated solely by surgery is not associated with increased risk of tumour recurrence. <i>Clinical Endocrinology (Oxford)</i> . 2009;70:435-438.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Arwert LI, Deijen JB, Drent ML. Effects of growth hormone deficiency and growth hormone treatment on quality of life in growth hormone-deficient adults. <i>Front Horm Res</i> . 2005;33:196-208.	opracowanie wtórne
Arwert LI, Deijen JB, Witlox J et al. The influence of growth hormone (GH) substitution on patient-reported outcomes and cognitive functions in GH-deficient patients: a meta-analysis. <i>Growth Horm IGF Res</i> . 2005 Feb;15(1):47-54.	opracowanie wtórne
Arwert LI, Roos JC, Lips P et al. Effects of 10 years of growth hormone (GH) replacement therapy in adult GH-deficient men. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2005 Sep;63(3):310-6.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Attanasio AF, Jung H, Mo D et al. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in adult patients on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: a surveillance database analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2011 Jul;96(7):2255-61.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 1997 Jan;82(1):82-8.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Attanasio AF, Shavrikova E, Blum WF et al. Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2004 Oct;89(10):4857-62.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Attanasio AF, Shavrikova EP, Blum WF et al. Quality of life in childhood onset growth hormone-deficient patients in the transition phase from childhood to adulthood. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2005 Aug;90(8):4525-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2014 Mar;99(3):852-60.	opracowanie wtórne
Barner C, Petersson M, Edén Engström B et al. Effects on insulin sensitivity and body composition of combination therapy with GH and IGF1 in GH deficient adults with type 2 diabetes. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2012 Nov;167(5):697-703.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Baum HB, Biller BM, Finkelstein JS et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. <i>Ann Intern Med</i> . 1996 Dec 1;125(11):883-90.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Baum HB, Katznelson L, Sherman JC et al. Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 1998 Sep;83(9):3184-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Beauregard C, Utz AL, Schaub AE et al. Growth hormone decreases visceral fat and improves cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism: a randomized, placebo-controlled study. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2008 Jun;93(6):2063-71.	nieadekwatny okres obserwacji
Beentjes JA, van Tol A, Sluiter WJ et al. Effect of growth hormone replacement therapy on plasma lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer protein activities in growth hormone-deficient adults. <i>J Lipid Res</i> . 2000 Jun;41(6):925-32.	nieadekwatny okres obserwacji
Bell W, Davies JS, Evans WD et al. Effect of recombinant human growth hormone on regional tissue distribution in growth hormone-deficient males. <i>Annals of the New York Academy of Sciences</i> 2000; 904: 576-583.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Bell W, Davies JS, Evans WD et al. Somatic characteristics and cardiovascular risk factors in growth hormone deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of treatment with recombinant human growth hormone. <i>Am J Hum Biol</i> . 2004 Sep-Oct;16(5):533-43.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Bell W, Davies JS, Evans WD et al. Strength and its relationship to changes in fat-free mass, total body potassium, total body water and IGF-1 in adults with growth hormone deficiency: effect of treatment with growth hormone. <i>Ann Hum Biol</i> . 1999 Jan-Feb;26(1):63-78.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Belleli R, Fisch R, Renard D et al. Assessing switchability for biosimilar products: modelling approaches applied to children's growth. <i>Pharm Stat</i> . 2015 Jul-Aug;14(4):341-9.	nieadekwatna populacja
Benedini S, Dalle Carbonare L, Albiger N et al. Effect of short-term therapy with recombinant human growth hormone (GH) on metabolic parameters and preclinical atherosclerotic markers in hypopituitary patients with growth hormone deficiency.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
Horm Metab Res. 2006 Jan;38(1):16-21.	
Bengtsson BA, Edén S, Lönn L et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. J Clin Endocrinol Metab. 1993 Feb;76(2):309-17.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Bengtsson BA, Koppeschaar HP, Abs R et al. Growth hormone replacement therapy is not associated with any increase in mortality. KIMS Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:4291-4292.	nieadekwatny rodzaj badania
Beshyah SA, Freemantle C, Shahi M et al. Replacement treatment with biosynthetic human growth hormone in growth hormone-deficient hypopituitary adults. Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Jan;42(1):73-84.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Beshyah SA, Henderson A, Niththyananthan R et al. The effects of short and long-term growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults on lipid metabolism and carbohydrate tolerance. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Feb;80(2):356-63.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Beshyah SA, Shahi M, Skinner E et al. Cardiovascular effects of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. Eur J Endocrinol. 1994 May;130(5):451-8.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Biermasz NR, Hamdy NA, Pereira AM et al. Long-term skeletal effects of recombinant human growth hormone (rhGH) alone and rhGH combined with alendronate in GH-deficient adults: a seven-year follow-up study. Clinical Endocrinology 2004;60:568-575.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Biller BM, Ji HJ, Ahn H et al. 12-month effects of once-weekly sustained-release growth hormone treatment in adults with GH deficiency. Pituitary. 2013 Sep;16(3):311-8.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Biller BM, Sesmilo G, Baum HB et al. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Mar;85(3):970-6.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Blankenstein O, Pedersen BT, Schlumpf M et al. Management and interpretation of heterogeneous observational data: using insulin-like growth factor-I data from the NordiNet® International Outcome Study. Growth Horm IGF Res. 2015 Feb;25(1):41-6.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Böger RH, Skamira C, Bode-Böger SM et al. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. A double-blind, placebo-controlled study. J Clin Invest. 1996 Dec 15;98(12):2706-13.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Boguszewski CL, Meister LH, Zaninelli DC et al. One year of GH replacement therapy with a fixed low-dose regimen improves body composition, bone mineral density and lipid profile of GH-deficient adults. Eur J Endocrinol. 2005 Jan;152(1):67-75.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Bolin K, Sandin R, Koltowska-Haggstrom M et al. The cost-effectiveness of growth hormone replacement therapy (Genotropin®) in hypopituitary adults in Sweden. Cost Eff Resour Alloc [Internet]. 2013 [cited 2015 Feb 17];11(1):24.	opracowanie wtórne
Bollerslev J, Hallén J, Fougner KJ et al. Low-dose GH improves exercise capacity in adults with GH deficiency: effects of a 22-month placebo-controlled, crossover trial. Eur J Endocrinol. 2005 Sep;153(3):379-87.	nieadekwatny okres obserwacji
Bollerslev J, Ueland T, Jørgensen AP et al. Positive effects of a physiological dose of GH on markers of atherogenesis: a placebo-controlled study in patients with adult-onset GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2006 Apr;154(4):537-43.	nieadekwatny okres obserwacji
Brabant B, Von Zur Mühlen A. P-058. Biosynthetic human growth hormone (norditropin) replacement therapy in adults with acquired growth hormone deficiency. Endocrinology and Metabolism. Supplement 1997; 4: 58. [abstrakt]	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Brabant G, Krogh Rasmussen A, Biller BM et al. Clinical implications of residual growth hormone (GH) response to provocative testing in adults with severe GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jul;92(7):2604-9.	nieadekwatne przedstawienie wyników
Brabant G, Poll EM, Jönsson P et al. Etiology, baseline characteristics, and biochemical diagnosis of GH deficiency in the adult: are there regional variations? Eur J Endocrinol. 2009 Nov;161 Suppl 1:S25-31.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Bramnert M, Segerlantz M, Laurila E et al. Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2003;88:1455-1463.	nieadekwatna populacja
Brandou F, Aloulou I, Razimbaud A et al. Lower ability to oxidize lipids in adult patients with growth hormone (GH) deficiency: reversal under GH treatment. Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Oct;65(4):423-8.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
Bravenboer N, Holzmann PJ, ter Maaten JC et al. Effect of long-term growth hormone treatment on bone mass and bone metabolism in growth hormone-deficient men. J Bone Miner Res. 2005 Oct;20(10):1778-84.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Brixen K, Hansen TB, Hauge E et al. Growth hormone treatment in adults with adult-onset growth hormone deficiency increases iliac crest trabecular bone turnover: a 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Bone Miner Res. 2000 Feb;15(2):293-300.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Bryant J, Cave C, Mihaylova B et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2002;6(18):1-168.	opracowanie wtórne
Bryant J, Loveman E, Cave C et al. Endocrinology trial design: adverse event reporting in randomised controlled trials of recombinant human GH in GH-deficient adults. J Endocrinol. 2002 Nov;175(2):545-52.	opracowanie wtórne
Buchfelder M, Kann PH, Wüster C et al.; German KIMS Board. Influence of GH substitution therapy in deficient adults on the recurrence rate of hormonally inactive pituitary adenomas: a case control study. Eur J Endocrinol. 2007 Aug;157(2):149-56.	nieadekwatna populacja
Burman P, Broman JE, Hetta J et al. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Dec;80(12):3585-90.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Burman P, Johansson AG, Siegbahn A et al. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Feb;82(2):550-5.	nieadekwatna populacja
Burman P, Mattsson AF, Johannsson G et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Apr;98(4):1466-75.	nieadekwatna populacja
Burman P, van Beek AP, Biller BM et al. Radiotherapy, Especially at Young Age, Increases the Risk for De Novo Brain Tumors in Patients Treated for Pituitary/Sellar Lesions. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Mar 1;102(3):1051-1058.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
CADTH Rapid Response Reports. Human Growth Hormone Treatment for Adult Growth Hormone Deficiency: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Mar.	opracowanie wtórne
Caidahl K, Edén S, Bengtsson BA. Cardiovascular and renal effects of growth hormone. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Mar;40(3):393-400.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Carroll PV, Littlewood R, Weissberger AJ et al. The effects of two doses of replacement growth hormone on the biochemical, body composition and psychological profiles of growth hormone-deficient adults. Eur J Endocrinol. 1997 Aug;137(2):146-53.	opracowanie wtórne
Casanueva FF, Castro AI, Micic D et al. New guidelines for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. Horm Res. 2009 Jan;71 Suppl 1:112-5.	opracowanie wtórne
Casanueva FF, Leal A, Koltowska-Häggström M et al. Traumatic brain injury as a relevant cause of growth hormone deficiency in adults: A KIMS-based study. Arch Phys Med Rehabil. 2005 Mar;86(3):463-8.	nieadekwatna populacja
Cenci MC, Conceicao FL, Soares DV et al. Impact of 5 years of growth hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in growth hormone-deficient adults. Metabolism 2008; 57: 121-129.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Chein E, Gonzalez MJ, Riordan NH. Retrospective analysis of the effects of low-dose, high frequency human growth hormone on serum lipids and prostate specific antigen. J Am Aging Assoc. 2001 Apr;24(2):59-62.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Chihara K, Fujieda K, Shimatsu A et al. Dose-dependent changes in body composition during growth hormone (GH) treatment in Japanese patients with adult GH deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. Growth Horm IGF Res. 2010 Jun;20(3):205-11.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Chihara K, Kato Y, Kohno H et al. Efficacy and safety of growth hormone (GH) in the treatment of adult Japanese patients with GH deficiency: a randomized, placebo-controlled study. Growth Horm IGF Res. 2006 Apr;16(2):132-42.	nieadekwatny okres obserwacji
Chihara K, Kato Y, Kohno H et al. Safety and efficacy of growth hormone (GH) during extended treatment of adult Japanese patients with GH deficiency (GHD). Growth Horm IGF Res. 2008 Aug;18(4):307-17.	nieadekwatny okres obserwacji
Chihara K, Kato Y, Shimatsu A et al. Efficacy and safety of individualized growth hormone treatment in adult Japanese patients with growth hormone deficiency.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
Growth Horm IGF Res. 2008 Oct;18(5):394-403.	
Chihara K, Kato Y, Takano K et al. Effect of growth hormone treatment on trunk fat accumulation in adult GH-deficient Japanese patients: a randomised, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2006 Oct;22(10):1973-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Chihara K, Koledova E, Shimatsu A et al. Adult GH deficiency in Japanese patients: effects of GH treatment in a randomised, placebo-controlled trial. Eur J Endocrinol. 2004 Sep;151(3):343-50.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Chihara K, Koledova E, Shimatsu A et al. An individualized GH dose regimen for long-term GH treatment in Japanese patients with adult GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2005 Jul;153(1):57-65.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Chihara K, Shimatsu A, Kato Y et al. Growth hormone (GH) effects on central fat accumulation in adult Japanese GH deficient patients: 6-month fixed-dose effects persist during second 6-month individualized-dose phase. Endocr J. 2006 Dec;53(6):853-8.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Chikani VP, Cuneo RC, Hickman I et al. Growth hormone therapy improves anaerobic exercise capacity and physical function in adults with growth hormone deficiency. Endocrine Reviews 2015 36 Supplement 2.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Child CJ, Zimmermann AG, Woodmansee WW et al. Assessment of primary cancers in GH-treated adult hypopituitary patients: an analysis from the Hypopituitary Control and Complications Study. Eur. J. Endocrinol. 165 (2011) 217–223.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Chipman JJ, Attanasio AF, Birkett MA et al. The safety profile of GH replacement therapy in adults. Clin Endocrinol (Oxf). 1997 Apr;46(4):473-81.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Chrisoulidou A, Beshyah SA, Rutherford O et al. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Oct;85(10):3762-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Christ ER, Cummings MH, Albany E et al. Effects of Growth Hormone (GH) Replacement Therapy on Very Low Density Lipoprotein Apolipoprotein B100 Kinetics in Patients with Adult GH Deficiency: A Stable Isotope Study. J Clin Endocrinol Metab (1999) 84 (1): 307-316.	nieadekwatny okres obserwacji
Christ ER, Cummings MH, Jackson N et al. Effects of growth hormone (GH) replacement therapy on low-density lipoprotein apolipoprotein B100 kinetics in adult patients with GH deficiency: a stable isotope study. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Apr;89(4):1801-7.	nieadekwatna populacja
Christ ER, Cummings MH, Lumb PJ et al. Growth hormone (GH) replacement therapy reduces serum sialic acid concentrations in adults with GH-deficiency: a double-blind placebo-controlled study. Clin Endocrinol (Oxf) 1999;51:173–179.	nieadekwatny okres obserwacji
Christ ER, Cummings MH, Westwood NB et al. The importance of growth hormone in the regulation of erythropoiesis, red cell mass, and plasma volume in adults with growth hormone deficiency. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997;82:2985–2990.	nieadekwatna populacja
Christensen T, Fidler C, Bentley A et al. The cost-effectiveness of somatropin treatment for short children born small for gestational age (SGA) and children with growth hormone deficiency (GHD) in Sweden. J Med Econ. 2010 Mar;13(1):168-78.	opracowanie wtórne
Chung YS, Lee HC, Hwang SK et al. Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency; thrice weekly low dose administration. Journal of Korean Medical Science 1994; 9: 169–178.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Cittadini A, Marra AM, Arcopinto M et al. Growth hormone replacement delays the progression of chronic heart failure combined with growth hormone deficiency: an extension of a randomized controlled single-blind study. JACC Heart Fail. 2013 Aug;1(4):325-30.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Cittadini A, Saldamarco L, Marra AM et al. Growth hormone deficiency in patients with chronic heart failure and beneficial effects of its correction. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Sep;94(9):3329-36.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Claessen KM, Appelman-Dijkstra NM, Pereira AM et al. Abnormal metabolic phenotype in middle-aged GH-deficient adults despite long-term recombinant human GH replacement. Eur J Endocrinol [Internet]. 2014 Feb [cited 2015 Mar 13];170(2):263-72.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Clanget C, Seck T, Hinke V et al. Effects of 6 years of growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in GH-deficient adults. Clinical Endocrinology 2001; 55: 93–99.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Clayton PE, Cuneo RC, Juul A et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. Eur J Endocrinol. 2005 Feb;152(2):165-70.	opracowanie wtórne

Referencje	Powód wykluczenia
Colao A, Di Somma C, Cuocolo A et al. The severity of growth hormone deficiency correlates with the severity of cardiac impairment in 100 adult patients with hypopituitarism: an observational, case-control study. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Dec;89(12):5998-6004.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Colao A, Di Somma C, Rota F et al. Short-term effects of growth hormone (GH) treatment or deprivation on cardiovascular risk parameters and intima-media thickness at carotid arteries in patients with severe GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Apr;90(4):2056-62.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Colao A, Di Somma C, Spiezia S et al. Growth hormone treatment on atherosclerosis: results of a 5-year open, prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab HGH Treatment for Adult Growth Hormone Deficiency 14 2008 Sep; ;93(9):3416-24.	nieadekwatny rodzaj badania
Conway GS, Szarras-Czapnik M, Racz K et al. Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2009 Jun;160(6):899-907.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Cook DM, Yuen KC, Biller BM et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. Endocr Pract. 2009 Sep-Oct;15 Suppl 2:1-29.	opracowanie wtórne
Cook DM, Yuen KC, Biller BM et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update: executive summary of recommendations. American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract. 2009 Sep-Oct;15(6):580-6.	opracowanie wtórne
Cuatrecasas G, Riudavets C, Güell MA et al. Growth hormone as concomitant treatment in severe fibromyalgia associated with low IGF-1 serum levels. A pilot study. BMC Musculoskelet Disord. 2007 Nov 30;8:119.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Cuneo RC, Judd S, Wallace JD et al. The Australian Multicenter Trial of Growth Hormone (GH) Treatment in GH-Deficient Adults. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Jan;83(1):107-16.	nieadekwatny okres obserwacji
Cuneo RC, Salomon F, Watts GF et al. Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency. Metabolism 1993;42:1519-1523	nieadekwatny okres obserwacji
Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM et al. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. I. Effects on muscle mass and strength. Journal of Applied Physiology. 1991;70:688-694.	nieadekwatny okres obserwacji
Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM et al. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. II. Effects on exercise performance. Journal of Applied Physiology 1991;70:695-700.	nieadekwatny okres obserwacji
Cuneo RC, Salomon F, Wilmschurst P, et al. Cardiovascular effects of growth hormone treatment in growth-hormone-deficient adults: stimulation of the renin-angiotensin system. Clin Sci (Colch). 1991;81:587-592.	nieadekwatny okres obserwacji
Daugaard JR, Bramnert M, Manhem P et al. Effect of 6 months of GH treatment on myosin heavy chain composition in GH-deficient patients. Eur J Endocrinol. 1999; 141:342-349.	nieadekwatny okres obserwacji
De Marinis L, Mancini A, Giampietro A et al. GH deficiency syndrome in elderly patients. Journal of Endocrinological Investigation. 2002; 25: 40-41.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Deepak D, Daousi C, Boyland E et al. Growth hormone and changes in energy balance in growth hormone deficient adults. Eur J Clin Invest. 2008 Sep;38(9):622-7.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Deepak D, Daousi C, Javadpour M et al. The influence of growth hormone replacement on peripheral inflammatory and cardiovascular risk markers in adults with severe growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res. 2010 Jun;20(3):220-5.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Degerblad M, Almkvist O, Grunditz R et al. Physical and psychological capabilities during substitution therapy with recombinant growth hormone in adults with growth hormone deficiency. Acta Endocrinol (Copenh). 1990 Aug;123(2):185-93.	nieadekwatna populacja
Degerblad M, Bengtsson BA, Bramnert M et al. Reduced bone mineral density in adults with growth hormone (GH) deficiency: increased bone turnover during 12 months of GH substitution therapy. European Journal of Endocrinology, 1995;133:180-188.	nieadekwatny okres obserwacji
Deijen JB, Arwert LJ, Witlox J et al. Differential effect sizes of growth hormone	opracowanie wtórne

Referencje	Powód wykluczenia
replacement on Quality of Life, well-being and health status in growth hormone deficient patients: a meta-analysis. Health Qual Life Outcomes. 2005 Oct 19;3:63.	
Deijjen JB, Arwert LI. Impaired quality of life in hypopituitary adults with growth hormone deficiency : can somatropin replacement therapy help? Treat Endocrinol. 2006;5(4):243-50.	opracowanie wtórne
Deijjen JB, de Boer H, Blok GJ, van der Veen EA. Cognitive impairments and mood disturbances in growth hormone deficient men. Psychoneuroendocrinology. 1996 Apr;21(3):313-22.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Deodati A, Ferrolli BB, Cianfarani S. Association between growth hormone therapy and mortality, cancer and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis. Growth Horm IGF Res. 2014 Aug;24(4):105-11.	opracowanie wtórne
Díez JJ, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Treatment with Growth Hormone for Adults with Growth Hormone Deficiency Syndrome: Benefits and Risks. Int J Mol Sci. 2018 Mar 17;19(3).	opracowanie wtórne
Dörr HG, Hauffa BP, Wallaschofski H; nationalen KIGS- and KIMS-Boards. [Management of adolescents with childhood onset growth hormone deficiency in the transition--results of a field based study in Germany]. Dtsch Med Wochenschr. 2009 Dec;134(50):2551-5.	nieadekwatny język publikacji
Drake WM, Rodriguez-Arnan J, Weaver JU et al. The influence of gender on the short and long-term effects of growth hormone replacement on bone metabolism and bone mineral density in hypopituitary adults: a 5-year study. Clinical Endocrinology 2001; 54: 525-532.	nieadekwatna populacja
Dutta P, Bhansali A, Ajith Kumar BV et al. Effects of short term growth hormone therapy in adult growth hormone deficiency. J Assoc Physicians India. 2010 Nov;58:670-3.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Edén Engström B, Burman P, Holdstock C et al. Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Nov;88(11):5193-8.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I et al. Fifteen years of GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2012 May;166(5):787-95.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Elbornsson M, Götherström G, Franco C et al. Effects of 3-year GH replacement therapy on bone mineral density in younger and elderly adults with adult-onset GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2012 Feb;166(2):181-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Elgzyri T, Castenfors J, Hägg E et al. The effects of GH replacement therapy on cardiac morphology and function, exercise capacity and serum lipids in elderly patients with GH deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Jul;61(1):113-22.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Ezzat , Fear S, Gaillard RC et al. Gender-Specific Responses of Lean Body Composition and Non-Gender-Specific Cardiac Function Improvement after GH Replacement in GH-Deficient Adults. J Clin Endocrinol Metab (2002) 87 (6): 2725-2733.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Ezzat S, Fear S, Gaillard RC et al. Circulating IGF-1 levels in monitoring and predicting efficacy during long-term GH treatment of GH-deficient adults. Eur J Endocrinol. 2003 Dec;149(6):499-509.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Fayter D, Nixon J, Hartley S et al. Effectiveness and cost-effectiveness of height-screening programmes during the primary school years: a systematic review. Arch Dis Child. 2008 Apr;93(4):278-84.	opracowanie wtórne
Fazeli PK, Teoh JG, Lam EL et al. Effect of growth hormone treatment on diastolic function in patients who have developed growth hormone deficiency after definitive treatment of acromegaly. Growth Horm IGF Res. 2016 Feb;26:17-23.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Federico G, Street ME, Maghnie M et al. Assessment of serum IGF-1 concentrations in the diagnosis of isolated childhood-onset GH deficiency: a proposal of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). J Endocrinol Invest. 2006 Sep;29(8):732-7.	opracowanie wtórne
Fédou C, Brun JF, Raynaud E et al. Insulin sensitivity and glucose effectiveness measured with the minimal model in adults with GH deficiency. Endocrinology and Metabolism, Supplement 1996 3:2 (99-104)	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Feldt-Rasmussen U, Brabant G, Maiter D et al. Response to GH treatment in adult GH deficiency is predicted by gender, age, and IGF1 SDS but not by stimulated GH-peak. Eur J Endocrinol. 2013 Apr 15;168(5):733-43.	nieadekwatna populacja
Fernholm R, Bramnert M, Hägg E et al. Growth hormone replacement therapy improves body composition and increases bone metabolism in elderly patients with pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Nov;85(11):4104-12.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
Ferrante E, Malavazos AE, Giavoli C et al. Epicardial fat thickness significantly decreases after short-term growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis.</i> 2013 May;23(5):459-65.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Fideleff HL, Boquete HR, Stalldecker G et al. Comparative results of a 4-year study on cardiovascular parameters, lipid metabolism, body composition and bone mass between untreated and treated adult growth hormone deficient patients. <i>Growth Horm IGF Res.</i> 2008 Aug;18(4):318-24.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Fideleff HL, Jonsson B, Koltowska-Häggström M et al. GH deficiency during the transition period: clinical characteristics before and after GH replacement therapy in two different subgroups of patients. <i>J Pediatr Endocrinol Metab.</i> 2012;25(1-2):97-105.	nieadekwatna populacja
Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Häggström M et al. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2006 Oct;91(10):3954-61.	nieadekwatna populacja
Filipsson Nyström H, Barbosa EJ, Nilsson AG et al. Discontinuing long-term GH replacement therapy—a randomized, placebo-controlled crossover trial in adult GH deficiency. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2012 Sep;97(9):3185-95.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Filipsson Nyström H, Feldt-Rasmussen U, Kourides I et al. The metabolic consequences of thyroxine replacement in adult hypopituitary patients. <i>Pituitary.</i> 2012 Dec;15(4):495-504.	nieadekwatna populacja
Finkenstedt G, Gasser RW, Hofle G et al. Effects of growth hormone (GH) replacement on bone metabolism and mineral density in adult onset of GH deficiency: results of a double blind placebo-controlled study with open follow-up. <i>Eur J Endocrinol.</i> 1997;136:282-289.	nieadekwatny okres obserwacji
Fisker S, Vahl N, Hansen TB et al. Growth hormone (GH) substitution for one year normalizes elevated GH-binding protein levels in GH-deficient adults secondary to a reduction in body fat. A placebo-controlled trial. <i>Growth Hormone & IGF Research</i> 1998; 8: 105-112.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2016 Nov;101(11):3888-3921.	opracowanie wtórne
Flodmark CE, Lilja K, Woehling H et al. Switching From Originator to Biosimilar Human Growth Hormone Using Dialogue Teamwork: Single-Center Experience From Sweden. <i>Biol Ther.</i> 2013;3:35-43.	nieadekwatna populacja
Florkowski CM, Collier GR, Zimmet PZ et al. Low-Dose Growth Hormone Replacement Lowers Plasma Leptin and Fat Stores Without Affecting Body Mass Index in Adults With Growth Hormone Deficiency. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 1996; 12: 45 (6), 769-773.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Florkowski CM, Stevens I, Joyce P et al. Growth hormone replacement does not improve psychological well-being in adult hypopituitarism: a randomized crossover trial. <i>Psychoneuroendocrinology.</i> 1998 Jan;23(1):57-63.	nieadekwatny rodzaj badania
Franco C, Johannsson G, Bengtsson BA et al. Baseline characteristics and effects of growth hormone therapy over two years in younger and elderly adults with adult onset GH deficiency. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2006 Nov;91(11):4408-14.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Gardner CJ, Mattsson AF, Daousi C et al. GH deficiency after traumatic brain injury: improvement in quality of life with GH therapy: analysis of the KIMS database. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2015 Apr;172(4):371-81.	nieadekwatna populacja
Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I et al. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH—an update. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2014 Jan;99(1):18-29.	opracowanie wtórne
Ghigo E, Masel B, Aimaretti G et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. <i>Brain Inj.</i> 2005 Aug 20;19(9):711-24.	opracowanie wtórne
Giavoli C, Porretti S, Ronchi CL et al. Long-term monitoring of insulin sensitivity in growth hormone-deficient adults on substitutive recombinant human growth hormone therapy. <i>Metabolism</i> 2004; 53: 740-743.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Giavoli C, Profka E, Verrua E et al. GH replacement improves quality of life and metabolic parameters in cured acromegalic patients with growth hormone deficiency. <i>J Clin Endocrinol Metab [Internet].</i> 2012 Nov [cited 2015 Mar 13];97(11):3983-8.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Gibney J, Healy ML, Stolinski M et al. Effect of growth hormone (GH) on glycerol and free fatty acid metabolism during exhaustive exercise in GH-deficient adults. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2003 Apr;88(4):1792-7.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Gibney J, Wallace JD, Spinks T et al. The effects of 10 years of recombinant human	nieadekwatny okres

Referencje	Powód wykluczenia
growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Aug;84(8):2596-602.	obserwacji
Gilchrist FJ, Murray RD, Shalet SM. The effect of long-term untreated growth hormone deficiency (GHD) and 9 years of GH replacement on the quality of life (QoL) of GH-deficient adults. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Sep;57(3):363-70.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Gill MS, Toogood AA, Jones J et al. Serum leptin response to the acute and chronic administration of growth hormone (GH) to elderly subjects with GH deficiency. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999; 84: 1288–1295.	nieadekwatna populacja
Gillberg P, Bramnert M, Thorén M et al. Commencing growth hormone replacement in adults with a fixed low dose. Effects on serum lipoproteins, glucose metabolism, body composition, and cardiovascular function. Growth Horm IGF Res. 2001 Oct;11(5):273-81.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Giusti M, Meineri I, Malagamba D et al: Impact of recombinant human growth hormone treatment on psychological profiles in hypopituitary patients with adult-onset growth hormone deficiency. Eur J Clin Invest 1998;28:13–19.	nieadekwatny okres obserwacji
Glynn N, Agha A. Diagnosing growth hormone deficiency in adults. Int J Endocrinology. 2012; ID972617, 7.	opracowanie wtórne
Glynn N, Kenny H, McGurran K et al. Alterations in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following growth hormone replacement may attenuate improvements in quality of life. Endocrine Reviews 2017 38:3 Supplement 1	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Gomez JM, Sahun M, Vila R et al. Elevation of E-selectin concentrations may correlate with potential endothelial dysfunction in individuals with hypopituitarism during therapy with growth hormone. Curr Neurovasc Res. 2007 Feb;4(1):55-62.	nieadekwatny rodzaj badania
Gonzalez S, Windram JD, Sathyapalan T et al. Effects of human recombinant growth hormone on exercise capacity, cardiac structure, and cardiac function in patients with adult-onset growth hormone deficiency. Journal of International Medical Research 2017; 45:6, 1708-1719.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Gonzalez S, Sathyapalan T, Javed Z et al. Effects of Growth Hormone Replacement on Peripheral Muscle and Exercise Capacity in Severe Growth Hormone Deficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Feb 23;9:56.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Götherström G, Bengtsson BA, Bosaeus I et al. A 10-year, prospective study of the metabolic effects of growth hormone replacement in adults. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007; 92: 1442–1445.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Götherström G, Bengtsson BA, Bosaeus I et al. Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. European Journal of Endocrinology 2007; 156: 55–64.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Götherström G, Bengtsson BA, Sunnerhagen KS et al. The effects of five-year growth hormone replacement therapy on muscle strength in elderly hypopituitary patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Jan;62(1):105-13.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Götherström G, Elbornsson M, Stibrant-Sunnerhagen K et al. Muscle strength in elderly adults with GH deficiency after 10 years of GH replacement. European Journal of Endocrinology 2010;163:207–215.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Götherström G, Elbornsson M, Stibrant-Sunnerhagen K et al. Ten years of growth hormone (GH) replacement normalizes muscle strength in GH-deficient adults. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 94: 809–816.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Götherström G, Svensson J, Koranyi J et al. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Oct;86(10):4657–65.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Gómez JM, Gómez N, Fiter J et al. Effects of long-term treatment with GH in the bone mineral density of adults with hypopituitarism and GH deficiency and after discontinuation of GH replacement. Horm Metab Res. 2000 Feb;32(2):66-70.	nieadekwatny okres obserwacji
Gullestad L, Birkeland K, Bjørnerheim R et al. Exercise capacity and hormonal response in adults with childhood onset growth hormone deficiency during long-term somatropin treatment. Growth Horm IGF Res. 1998 Oct;8(5):377-84.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Hansen TB, Brixen K, Vahl N et al. Effects of 12 months of growth hormone (GH) treatment on calciotropic hormones, calcium homeostasis, and bone metabolism in adults with acquired GH deficiency: a double blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Sep;81(9):3352-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Hansen TB, Vahl N, Jørgensen JO et al. Whole body and regional soft tissue changes in growth hormone deficient adults after one year of growth hormone treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Dec;43(6):689-96.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
Hartman ML, Weltman A, Zagar A et al. Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency improves maximal oxygen consumption independently of dosing regimen or physical activity. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jan;93(1):125-30.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Hartman ML, Xu R, Crowe BJ et al.; International HypoCCS Advisory Board. Prospective safety surveillance of GH-deficient adults: comparison of GH-treated vs untreated patients. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Mar;98(3):980-8.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Hatrick AG, Boghalo P, Bingham JB. Does GH replacement therapy in adult GH-deficient patients result in recurrence or increase in size of pituitary tumours? European Journal of Endocrinology. 2002; 146, 807–811.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Hazem A, Elamin MB, Malaga G et al. The accuracy of diagnostic tests for GH deficiency in adults: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2011 Dec;165(6):841-9.	opracowanie wtórne
High WM Jr, Briones-Galang M, Clark JA et al. Effect of growth hormone replacement therapy on cognition after traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2010 Sep;27(9):1565-75.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007 Dec;157(6):695-700.	opracowanie wtórne
Hoffman AR, Biller BM, Cook D et al. Efficacy of a long-acting growth hormone (GH) preparation in patients with adult GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;90(12):6431-40.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004 May;89(5):2048-56.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Hoffman AR, Strasburger CJ, Zagar A et al. Efficacy and tolerability of an individualized dosing regimen for adult growth hormone replacement therapy in comparison with fixed body weight-based dosing. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jul;89(7):3224-33.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Holmer H, Svensson J, Rylander L et al. Nonfatal stroke, cardiac disease, and diabetes mellitus in hypopituitary patients on hormone replacement including growth hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Sep;92(9):3560-7.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Holmer H, Svensson J, Rylander L et al. Psychosocial health and levels of employment in 851 hypopituitary Swedish patients on long-term GH therapy. Psychoneuroendocrinology 2013 38:6 (842-852)	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Holmer H, Svensson J, Rylander L. Fracture incidence in GH-deficient patients on complete hormone replacement including GH. Journal of Bone and Mineral Research, 2007; 22, 1842–1850.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Holmes SJ, Whitehouse RW, Swindell R et al. Effect of growth hormone replacement on bone mass in adults with adult onset growth hormone deficiency. Clinical Endocrinology, 1995;42:627–633.	nieadekwatny okres obserwacji
Hoybye C, Hilding A, Jacobsson H et al. Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader–Willi syndrome. Clinical Endocrinology 2003;58:653–661.	nieadekwatna populacja
Hoybye C, Jönsson P, Monson JP et al. Impact of the primary aetiology upon the clinical outcome of adults with childhood-onset GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2007 Nov;157(5):589-96.	nieadekwatna populacja
Höybye C, Pfeiffer AF, Ferone D et al. A phase 2 trial of long-acting TransCon growth hormone in adult GH deficiency. Endocr Connect. 2017 Apr;6(3):129-138.	nieadekwatny okres obserwacji
Hoybye C, Ragnarsson O, Jönsson PJ et al. Clinical features of GH deficiency and effects of 3 years of GH replacement in adults with controlled Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2010 Apr;162(4):677-84.	nieadekwatna populacja
Hubina E, Mersebach H, Rasmussen AK et al. Effect of growth hormone replacement therapy on pituitary hormone secretion and hormone replacement therapies in GHD adults. Horm Res. 2004;61(5):211-7.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Hwu CM, Kwok CF, Lai TY et al. Growth Hormone (GH) Replacement Reduces Total Body Fat and Normalizes Insulin Sensitivity in GH-Deficient Adults: A Report of One-Year Clinical Experience. J Clin Endocrinol Metab, 1997;82(10):3285-3292.	nieadekwatny okres obserwacji
Hyldstrup L, Conway GS, Racz K et al. Growth hormone effects on cortical bone	nieadekwatna/nieokreślona

Referencje	Powód wykluczenia
dimensions in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency. Osteoporos Int. 2012 Aug;23(8):2219-26.	interwencja
Janssen YJ, Doornbos J, Roelfsema F. Changes in muscle volume, strength, and bioenergetics during recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Jan;84(1):279-84.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Janssen YJ, Frölich M, Roelfsema F. A low starting dose of genotropin in growth hormone-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jan;82(1):129-35.	brak adekwatnej grupy kontrolnej
Janssen YJ, Hamdy NA, Frölich M et al. Skeletal effects of two years of treatment with low physiological doses of recombinant human growth hormone (GH) in patients with adult-onset GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Jun;83(6):2143-8.	brak adekwatnej grupy kontrolnej
Johannsson G, Bengtsson BA, Andersson B et al. Long-term cardiovascular effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. Preliminary data in a small group of patients. Clin Endocrinol (Oxf). 1996 Sep;45(3):305-14.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Johannsson G, Bjarnason R, Bramnert M et al. The individual responsiveness to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH-binding protein, body mass index, age, and gender. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Apr;81(4):1575-81.	nieadekwatny okres obserwacji
Johannsson G, Marin P, Lonn L et al. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997; 82: 727-734.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Johannsson G, Engström BE, Ljunghall S et al. Gender differences in the effects of long term growth hormone (GH) treatment on bone in adults with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Jun;84(6):2002-7.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Johannsson G, Nespithal K, Plöckinger U et al. Multi-centre phase IV trial to investigate the immunogenicity of a new liquid formulation of recombinant human growth hormone in adults with growth hormone deficiency. Journal of Endocrinological Investigation 2018; 1-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Jorgensen AP, Fougner KJ, Ueland T et al. Favorable long-term effects of growth hormone replacement therapy on quality of life, bone metabolism, body composition and lipid levels in patients with adult-onset growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res. 2011 Apr;21(2):69-75.	nieadekwatny okres obserwacji
Jørgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. Lancet. 1989 Jun 3;1(8649):1221-1225.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Jørgensen JO, Vahl N, Hansen TB et al. Growth hormone versus placebo treatment for one year in growth hormone deficient adults: increase in exercise capacity and normalization of body composition. Clin Endocrinol (Oxf). 1996 Dec;45(6):681-8.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Joshi AV, Munro V, Russell MW. Cost-utility of somatropin (rDNA origin) in the treatment of growth hormone deficiency in children. Curr Med Res Opin. 2006 Feb;22(2):351-7.	opracowanie wtórne
Kann P, Piepkorn B, Schehler B et al. Effect of long-term treatment with GH on bone metabolism, bone mineral density and bone elasticity in GH-deficient adults. Clinical Endocrinology 1998;48:561-568.	nieadekwatny okres obserwacji
Kann PH, Bergmann RS, Bidlingmaier M et al. The growth hormone deficiency and efficacy of treatment (GET) score study: A non-interventional prospective study to establish an integrative score to summarize the pleiotropic clinical features of growth hormone deficiency and the effect of growth hormone substitution. Endocrine Reviews 2015 36 Supplement 2	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Karavitaki N, Warner JT, Marland A. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. Clinical Endocrinology (Oxford),2006; 64, 556-560.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Karimi M, Koranyi J, Franco C, et al. Increased neck soft tissue mass and worsening of obstructive sleep apnea after growth hormone treatment in men with abdominal obesity. J Clin Sleep Med. 2010 Jun 15;6(3):256-63.	nieadekwatna populacja
Kasamo Y, Fujio S, Habu M et al. The effect of growth hormone replacement therapy in adults with severe growth hormone deficiency. Endocrine Reviews 2014 35 SUPPL. 3	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Kehely A, Bates PC, Frewer P et al. Short-term safety and efficacy of human GH replacement therapy in 595 adults with GH deficiency: a comparison of two dosage algorithms. J Clin Endocrinol Metab. 2002 May;87(5):1974-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Kelestimur F, Jonsson P, Molvalilar S et al. Sheehan's syndrome: baseline characteristics and effect of 2 years of growth hormone replacement therapy in 91 patients in KIMS - Pfizer International Metabolic Database. Eur J Endocrinol. 2005	nieadekwatna populacja

Referencje	Powód wykluczenia
Apr;152(4):581-7.	
Kendall-Taylor P, Jönsson PJ, Abs R et al. The clinical, metabolic and endocrine features and the quality of life in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with adult-onset craniopharyngioma. Eur J Endocrinol. 2005 Apr;152(4):557-67.	nieadekwatny cel badania
Kerr C, Casey R, Tuthill A et al. Correct application of the aghda score in adult patients on growth hormone replacement in the south west of Ireland. Irish Journal of Medical Science 2013 182 SUPPL. 5 (S163-S164)	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Kerr C, Casey R, Tuthill AA et al. Application of the aghda score to determine efficacy of therapy in adult patients on growth hormone replacement in the south west of Ireland. Endocrine Reviews 2013 34:3 SUPPL. 1	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Klose M, Jonsson B, Abs R et al. From isolated GH deficiency to multiple pituitary hormone deficiency: an evolving continuum - a KIMS analysis. Eur J Endocrinol. 2009 Nov;161 Suppl 1:S75-83.	nieadekwatna populacja
Knoepfelmacher M, Jallad RS, Liberman B. Absence of effects of long-term growth hormone replacement therapy on insulin sensitivity in adults with growth hormone deficiency of childhood-onset (GHDA-CO). Growth Horm IGF Res. 2003 Oct;13(5):295-302.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Kokshoorn NE, Biermasz NR, Roelfsema F et al. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. Eur J Endocrinol. 2011 May;164(5):657-65.	opracowanie wtórne
Kołtowska-Häggström M, Mattsson AF, Shalet SM. Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmacoeconomic evaluations. Eur J Endocrinol. 2009 Nov;161 Suppl 1:S51-64.	opracowanie wtórne
Kołtowska-Häggström M, Geffner ME, Jönsson P et al. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment during the transition phase is an important factor determining the phenotype of young adults with nonidiopathic childhood-onset GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;95(6):2646-54.	nieadekwatna populacja
Kołtowska-Häggström M, Hennessy S, Mattsson AF et al. Quality of life assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL-AGHDA): comparison of normative reference data for the general population of England and Wales with results for adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency. Horm Res. 2005;64(1):46-54.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Kołtowska-Häggström M, Jonsson B, Isacson D et al. Using EQ-5D to derive general population-based utilities for the quality of life assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL-AGHDA). Value Health. 2007 Jan-Feb;10(1):73-81.	nieadekwatny cel badania
Kołtowska-Häggström M, Kind P, Monson JP et al. Growth hormone (GH) replacement in hypopituitary adults with GH deficiency evaluated by a utility-weighted quality of life index: a precursor to cost-utility analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Jan;68(1):122-9.	nieadekwatny cel badania
Kołtowska-Häggström M. Quality of life and growth hormone deficiency in adult patients in clinical evaluation and health economic assessment. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2009;15(3):203-9.	opracowanie wtórne
Koranyi J, Svensson J, Götherström G et al. Baseline characteristics and the effects of five years of GH replacement therapy in adults with GH deficiency of childhood or adulthood onset: a comparative, prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Oct;86(10):4693-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Kotzmann H, Riedl M, Bernecker P et al. Effect of long-term growth-hormone substitution therapy on bone mineral density and parameters of bone metabolism in adult patients with growth hormone deficiency. Calcified Tissue International 1998;62:40-46.	nieadekwatna populacja
Kotzmann H, Riedl M, Clodi M et al. The influence of growth hormone substitution therapy on erythroid and myeloid progenitor cells and on peripheral blood cells in adult patients with growth hormone deficiency. European Journal of Clinical Investigation 1996;26:1175-1181.	nieadekwatna populacja
Kreitschmann-Andermahr I, Poll EM, Reineke A et al. Growth hormone deficient patients after traumatic brain injury--baseline characteristics and benefits after growth hormone replacement--an analysis of the German KIMS database. Growth Horm IGF Res. 2008 Dec;18(6):472-8.	nieadekwatna populacja
Krzyżanowska-Mittermayer K, Mattsson AF, Maiter D et al. New neoplasm during GH replacement in adults with pituitary deficiency following malignancy- a KIMS analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Feb 1;103(2):523-531.	nieadekwatna populacja
Kuzma M, Homerova Z, Dlesk A et al. Effect of growth hormone on bone status in growth hormone-deficient adults. Bratisl Lek Listy. 2013;114(12):689-95.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
Lanzi R, Losa M, Villa I et al. GH replacement therapy increases plasma osteoprotegerin levels in GH-deficient adults. Eur J Endocrinol. 2003 Feb;148(2):185-91.	nieadekwatna populacja
Leese GP, Wallymahmed M, VanHeyningen C et al. HDL-cholesterol reductions associated with adult growth hormone replacement. Clin Endocrinol (Oxf). 1998 Nov;49(5):673-7.	nieadekwatny okres obserwacji
Lissett CA, Jönsson P, Monson JP et al.; KIMS International Board. Determinants of IGF-1 status in a large cohort of growth hormone-deficient (GHD) subjects: the role of timing of onset of GHD. Clin Endocrinol (Oxf). 2003 Dec;59(6):773-8.	nieadekwatne przedstawienie wyników
Liu H, Bravata DM, Olkin I et al. Systematic review: the effects of growth hormone on athletic performance. Ann Intern Med. 2008 May 20;148(10):747-58.	nieadekwatna populacja
Liu H, Bravata DM, Olkin I et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. Ann Intern Med. 2007 Jan 16;146(2):104-15.	opracowanie wtórne
Lo J, You SM, Canavan B et al. Low-dose physiological growth hormone in patients with HIV and abdominal fat accumulation: a randomized controlled trial. JAMA. 2008 Aug 6;300(5):509-19.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Luger A, Mattsson AF, Koltowska-Häggström M et al. Incidence of diabetes mellitus and evolution of glucose parameters in growth hormone-deficient subjects during growth hormone replacement therapy: a long-term observational study. Diabetes Care. 2012 Jan;35(1):57-62.	nieadekwatna populacja
Luisetto G, Zaccaria M, Cestaro S et al. Effect of growth hormone replacement therapy on bone mass, bone metabolism, and body composition in adult patients with growth hormone deficiency. Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental 1999;60:237-249.	nieadekwatna populacja
Mackenzie S, Craven T, Gattamaneni HR. Longterm safety of growth hormone replacement after CNS irradiation. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2011;96, 2756-2761.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Mahajan T, Crown A, Checkley S et al. Atypical depression in growth hormone deficient adults, and the beneficial effects of growth hormone treatment on depression and quality of life. Eur J Endocrinol. 2004 Sep;151(3):325-32.	nieadekwatny okres obserwacji
Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. Circulation. 2003 Nov 25;108(21):2648-52.	opracowanie wtórne
Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M et al.; Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. J Clin Endocrinol Metab. 2004 May;89(5):2192-9.	opracowanie wtórne
Maiter D, Abs R, Johannsson G et al. Baseline characteristics and response to GH replacement of hypopituitary patients previously irradiated for pituitary adenoma or craniopharyngioma: data from the Pfizer International Metabolic Database. Eur J Endocrinol. 2006 Aug;155(2):253-60.	nieadekwatna populacja
Mardh G, Lundin K, Borg G et al. Growth hormone replacement therapy in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: combined data from 12 european placebo-controlled clinical trials. Endocrinology and Metabolism 1994;1:43-49.	nieadekwatny okres obserwacji
Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G et al. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res. 2014 Oct;24(5):174-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S. Increased prevalence of radiological spinal deformities in adult patients with GH deficiency: influence of GH replacement therapy. Journal of Bone and Mineral Research, 2006; 21, 520-528.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
McGauley GA, Cuneo RC, Salomon F et al. Psychological well-being before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. Horm Res. 1990;33 Suppl 4:52-4.	nieadekwatny okres obserwacji
McMillan CV, Bradley C, Gibney J et al. Psychological effects of withdrawal of growth hormone therapy from adults with growth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2003 Oct;59(4):467-75.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Mekala KC, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in obesity in adults: a meta analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jan;94(1):130-7.	opracowanie wtórne
Mielke J, Jilka B, Koenig F et al. Clinical trials for authorized biosimilars in the European Union: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2016 Dec;82(6):1444-1457.	opracowanie wtórne
Miller KK, Wexler T, Fazeli P et al. Growth hormone deficiency after treatment of	nieadekwatny okres

Referencje	Powód wykluczenia
acromegaly: a randomized, placebo-controlled study of growth hormone replacement. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Feb;95(2):567-77.	obserwacji
Mitra MT, Jönsson P, Åkerblad AC et al. Social, educational and vocational outcomes in patients with childhood-onset and young-adult-onset growth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2017 Apr;86(4):526-533.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Mo D, Blum WF, Rosilio M et al. Ten-year change in quality of life in adults on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: an analysis of the hypopituitary control and complications study. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec;99(12):4581-8.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Mo D, Fleseriu M, Qi R et al. Fracture risk in adult patients treated with growth hormone replacement therapy for growth hormone deficiency: a prospective observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 May;3(5):331-8.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Mo D, Hardin DS, Erfurth EM et al. Adult mortality or morbidity is not increased in childhood-onset growth hormone deficient patients who received pediatric GH treatment: an analysis of the Hypopituitary Control and Complications Study (HypoCCS). Pituitary. 2014 Oct;17(5):477-85.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Mogul HR, Lee PD, Whitman BY. Growth hormone treatment of adults with Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency improves lean body mass, fractional body fat, and serum triiodothyronine without glucose impairment: results from the United States multicenter trial. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2008;93, 1238-1245.	brak adekwatnej grupy kontrolnej
Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jun;96(6):1587-609.	opracowanie wtórne
Moller J, Fisker S, Rosenfalck AM et al. Long-term effects of growth hormone (GH) on body fluid distribution in GH deficient adults: a four months double blind placebo controlled trial. Eur J Endocrinol. 1999 Jan;140(1):11-6.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Monson JP, Abs R, Bengtsson BA et al. Growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. Pharmacia and Upjohn International Metabolic Database. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 Sep;53(3):281-9.	nieadekwatny okres obserwacji
Monson JP, Jönsson P, Koltowska-Häggström M et al. Growth hormone (GH) replacement decreases serum total and LDL-cholesterol in hypopituitary patients on maintenance HMG CoA reductase inhibitor (statin) therapy. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Oct;67(4):623-8.	nieadekwatna populacja
Monson JP. Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety. Eur J Endocrinol. 2003 Apr;148 Suppl 2:S9-14.	opracowanie wtórne
Moock J, Friedrich N, Völzke H et al. Prediction of improvement in quality of life (QoL-AGHDA) in adults with growth hormone deficiency by normative reference limits: data of the German KIMS cohort. Growth Horm IGF Res. 2011 Oct;21(5):272-8.	nieadekwatna populacja
Morhaye G, Kermani H, Legros JJ et al. Impact of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement upon thymus function in adult patients. PLoS One. 2009 May 22;4(5):e5668.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Morselli LL, Nedeltcheva A, Leproult R et al. Impact of GH replacement therapy on sleep in adult patients with GH deficiency of pituitary origin. Eur J Endocrinol. 2013 Apr 15;168(5):763-70.	nieadekwatny rodzaj badania
Mulder RL, Kremer LC, van Santen HM et al. Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2009 Nov;35(7):616-32.	opracowanie wtórne
Murray RD, Skillicorn CJ, Howell SJ, et al: Influences on quality of life in GH deficient adults and their effect on response to treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 1999;51:565-573.	nieadekwatny rodzaj badania
Nass R, Huber RM, Klauss V et al. Effect of growth hormone (hGH) replacement therapy on physical work capacity and cardiac and pulmonary function in patients with hGH deficiency acquired in adulthood. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Feb;80(2):552-7.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Newman CB, Carmichael JD, Kleinberg DL. Effects of low dose versus high dose human growth hormone on body composition and lipids in adults with GH deficiency: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. Pituitary. 2015 Jun;18(3):297-305.	opracowanie wtórne
Newman CB, Frisch KA, Rosenzweig B et al. Moderate doses of hGH (0.64 mg/d) improve lipids but not cardiovascular function in GH-deficient adults with normal baseline cardiac function. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan;96(1):122-32.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
NICE. Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. Technology appraisal guidance Published: 27 August 2003 nice.org.uk/guidance/ta64	opracowanie wtórne
Nolte W, Rädisch C, Armstrong VW et al. The effect of recombinant human GH replacement therapy on lipoprotein(a) and other lipid parameters in adults with acquired GH deficiency: results of a double-blind and placebo-controlled trial. Eur J Endocrinol. 1997 Nov;137(5):459-66.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Norrelund H, Vahl N, Juul A et al. Continuation of growth hormone (GH) therapy in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: impact on insulin sensitivity and substrate metabolism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000; 85: 1912–1917.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Norrman LL, Johannsson G, Sunnerhagen KS et al. Baseline characteristics and the effects of two years of growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency previously treated for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jul;93(7):2531-8.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
O'Halloran DJ, Tsatsoulis A, Whitehouse RW et al. Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1993;76:1344–1348.	nieadekwatny okres obserwacji
Oertel H, Schneider HJ, Stalla GK et al. The effect of growth hormone substitution on cognitive performance in adult patients with hypopituitarism. Psychoneuroendocrinology. 2004 Aug;29(7):839-50.	nieadekwatny okres obserwacji
Olsson DS, Buchfelder M, Schlaffer S. Comparing progression of non-functioning pituitary adenomas in hypopituitarism patients with and without long-term GH replacement therapy. European Journal of Endocrinology, 2009; 161, 663–669.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Olsson DS, Buchfelder M, Wiendieck K. Tumour recurrence and enlargement in patients with craniopharyngioma with and without GH replacement therapy during more than 10 years of follow-up. European Journal of Endocrinology, 2012; 166, 1061–1068.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Oswiecimska JM, Rocznik W, Romanowicz D et al. Quality of life in transition phase in adolescents and young adults with severe and partial growth hormone deficiency. Neuro Endocrinol Lett. 2014;35(8):676-83.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Pedersen SB, Kristensen K, Fisker S et al. Regulation of uncoupling protein-2 and -3 by growth hormone in skeletal muscle and adipose tissue in growth hormone-deficient adults. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999 84 4073–4078.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Petak SM, Nankin HR, Spark RF et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients–2002 update. American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract. 2002 Nov-Dec;8(6):440-56.	opracowanie wtórne
Phung OJ, Coleman CI, Baker EL et al. Recombinant human growth hormone in the treatment of patients with cystic fibrosis. Pediatrics. 2010 Nov;126(5):e1211-26.	opracowanie wtórne
Pleil AM, Darendeliler F, Dörr HG et al. Results from an international multicenter trial evaluating the ease-of-use of and preference for a newly developed disposable injection pen for the treatment of growth hormone deficiency in treatment-naïve children and adults. Med Devices (Auckl). 2014 Apr 11;7:61-71.	nieadekwatny cel badania
Płońska E, Krzyzanowska-Swiniarska B, Gruszczyńska M et al. [The effect of one year of recombinant human growth hormone (rhGH) therapy on left ventricle structure and function in adults with severe growth hormone deficiency]. Pol Merkuriusz Lekarski. 2006 Apr;20(118):386-9.	nieadekwatna populacja
Popovic V, Mattsson AF, Gaillard RC et al. Serum insulin-like growth factor I (IGF-1), IGF-binding proteins 2 and 3, and the risk for development of malignancies in adults with growth hormone (GH) deficiency treated with GH: data from KIMS (Pfizer International Metabolic Database). J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep;95(9):4449-54.	nieadekwatna populacja
Ragnarsson O, Höybye C, Jönsson PJ et al. Comorbidity and cardiovascular risk factors in adult GH deficiency following treatment for Cushing's disease or non-functioning pituitary adenomas during childhood. Eur J Endocrinol. 2012 Apr;166(4):593-600.	nieadekwatna populacja
Ragnarsson O, Mattsson AF, Monson JP et al. The relationship between glucocorticoid replacement and quality of life in 2737 hypopituitary patients. Eur J Endocrinol. 2014 Nov;171(5):571-9.	nieadekwatna populacja
Rahim A, Holmes SJ, Adams JE et al. Long-term change in the bone mineral density of adults with adult onset growth hormone (GH) deficiency in response to short or long-term GH replacement therapy. Clinical Endocrinology 1998;48:463–468.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
Rashid N, Saenger P, Wu YL et al. Erratum to: Switching to Omnitrope® from Other Recombinant Human Growth Hormone Therapies: A Retrospective Study in an Integrated Healthcare System. Biol Ther. 2014 Dec;4(1-2):81.	nieadekwatna populacja
Rashid N, Saenger P, Wu YL et al. Switching to Omnitrope® from Other Recombinant Human Growth Hormone Therapies: A Retrospective Study in an Integrated Healthcare System. Biol Ther. 2014 Dec;4(1-2):27-39.	nieadekwatna populacja
Rasmussen MH, Janukonyté J, Klose M et al. Reversible Albumin-Binding GH Possesses a Potential Once-Weekly Treatment Profile in Adult Growth Hormone Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar;101(3):988-98.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult growth hormone deficiency - benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. Frontiers in Endocrinology 2013 4:JUN nr 64	opracowanie wtórne
Rodríguez-Arriaga J, Jabbar A, Fulcher K et al. Effects of growth hormone replacement on physical performance and body composition in GH deficient adults. Clin Endocrinol (Oxf). 1999 Jul;51(1):53-60.	nieadekwatny okres obserwacji
Rodríguez-Arriaga J, James I, Jabbar A et al. Serum collagen crosslinks as markers of bone turn-over during GH replacement therapy in growth hormone deficient adults. Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 48:455-462.	nieadekwatny okres obserwacji
Roelen CA, Koppeschaar HP, de Vries WR et al. High-affinity growth hormone (GH)-binding protein (GHBP), body fat mass, and insulin-like growth factor-binding protein-3 predict the GHBP response to GH therapy in adult GH deficiency syndrome. Metabolism. 1999 Mar;48(3):314-8.	nieadekwatny okres obserwacji
Roemmler J, Kuenkler M, Schneider HJ et al. Comparison of glucose and lipid metabolism and bone mineralization in patients with growth hormone deficiency with and without long-term growth hormone replacement. Metabolism 2010; 59: 350-358.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Romer T, Zabransky M, Walczak M et al. Effect of switching recombinant human growth hormone: Comparative analysis of phase 3 clinical data. Biol Ther. 2011 Dec 16;1:5. eCollection 2011.	nieadekwatna populacja
Rosen T, Johannsson G, Hallgren P et al. Beneficial effects of 12 months replacement therapy with recombinant human growth hormone deficient adults. Endocrinology and Metabolism, 1994;1:55-66.	nieadekwatny okres obserwacji
Rosen T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. European Journal of Endocrinology, 1997;137: 240-245.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Rosenfalck AM, Fisker S, Hilsted J et al. The effect of the deterioration of insulin sensitivity on beta-cell function in growth-hormone-deficient adults following 4-month growth hormone replacement therapy. Growth Horm IGF Res. 1999 Apr;9(2):96-105.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Rossini A, Lanzi R, Losa M et al. Predictors of bone responsiveness to growth hormone (GH) replacement in adult GH-deficient patients. Calcif Tissue Int. 2011 Apr;88(4):304-13.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Rota F, Savanelli MC, Tauchmanova L et al. Bone density and turnover in young adult patients with growth hormone deficiency after 2-year growth hormone replacement according with gender. J Endocrinol Invest. 2008 Feb;31(2):94-102.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Rubeck KZ, Bertelsen S, Vestergaard P et al. Impact of GH substitution on exercise capacity and muscle strength in GH-deficient adults: a meta-analysis of blinded, placebo-controlled trials. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Dec;71(6):860-6.	opracowanie wtórne
Russell-Jones DL, Bowes SB, Rees SE et al. Effect of growth hormone treatment on postprandial protein metabolism in growth hormone-deficient adults. Am J Physiol. 1998 Jun;274(6 Pt 1):E1050-6.	nieadekwatna populacja
Russell-Jones DL, Watts GF, Weissberger A et al. The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Sep;41(3):345-50.	nieadekwatna populacja
Russell-Jones DL, Weissberger AJ, Bowes SB et al. The effects of growth hormone on protein metabolism in adult growth hormone deficient patients. Clin Endocrinol (Oxf). 1993 Apr;38(4):427-31.	nieadekwatna populacja
Saccà F, Quarantelli M, Rinaldi C et al. A randomized controlled clinical trial of growth hormone in amyotrophic lateral sclerosis: clinical, neuroimaging, and hormonal results. J Neurol. 2012 Jan;259(1):132-8.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Salomon F, Cuneo RC, Hesp R et al. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. N Engl J Med. 1989 Dec 28;321(26):1797-803.	nieadekwatny okres obserwacji

Referencje	Powód wykluczenia
Sanchez-Ortiga R, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Jul;77(1):86-93.	opracowanie wtórne
Sanmartí A, Lucas A, Hawkins F et al. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (ODA study). Socio-economic impact and health status. Collaborative ODA (Observational GH Deficiency in Adults) Group. Eur J Endocrinol. 1999 Nov;141(5):481-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Sartorio A, Ortolani S, Conti A et al. Effects of recombinant growth hormone (GH) treatment on bone mineral density and body composition in adults with childhood onset growth hormone deficiency. Journal of Endocrinological Investigation 1996; 19: 524-529.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Schneider HJ, Buchfelder M, Wallaschofski H et al. Proposal of a clinical response score and predictors of clinical response to 2 years of GH replacement therapy in adult GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2015 Dec;173(6):843-51.	nieadekwatne przedstawienie wyników
Sesmiło G, Biller BM, Llevadot J et al. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. Ann Intern Med. 2000 Jul 18;133(2):111-22.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Sep;88(9):4124-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Shen L, Sun CM, Li XT et al. Growth hormone therapy and risk of recurrence/progression in intracranial tumors: a meta-analysis. Neurol Sci. 2015 Oct;36(10):1859-67.	opracowanie wtórne
Shen Y, Zhang J, Zhao Y et al. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. Eur J Pediatr. 2015 Apr;174(4):419-27.	opracowanie wtórne
Shimatsu A, Tai S, Imori M et al. Efficacy and safety of growth hormone replacement therapy in Japanese adults with growth hormone deficiency: a post-marketing observational study. Endocr J. 2013;60(10):1131-44.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Smith JC, Evans LM, Wilkinson I et al. Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Apr;56(4):493-501.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Smith JC, Lang D, McEneny J et al. Effects of GH on lipid peroxidation and neutrophil superoxide anion-generating capacity in hypopituitary adults with GH deficiency. Clinical Endocrinology 2002; 56: 449-455.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Snel YE, Brummer RJ, Doerga ME et al. Energy and macronutrient intake in growth hormone-deficient adults: the effect of growth hormone replacement. European Journal of Clinical Nutrition 1995; 49: 492-500.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Snyder PJ, Biller BM, Zagar A et al. Effect of growth hormone replacement on BMD in adult-onset growth hormone deficiency. J Bone Miner Res. 2007 May;22(5):762-70.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Soares CN, Musolino NR, Cunha Neto M et al. Impact of recombinant human growth hormone (RH-GH) treatment on psychiatric, neuropsychological and clinical profiles of GH deficient adults. A placebo-controlled trial. Arq Neuropsiquiatr. 1999 Jun;57(2A):182-9.	nieadekwatna populacja
Sode-Carlson R, Farholt S, Rabben KF et al. Growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome: the Scandinavian study. Endocrine. 2012 Apr;41(2):191-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Sode-Carlson R, Farholt S, Rabben KF et al. One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition: results from a randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Nov;95(11):4943-50.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Sonksen PH, Cuneo RC, Salomon F et al. Growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency. Acta Paediatrica Scandinavica. Supplement 1991;80:139-146.	opracowanie wtórne
Spandonaro F, Cappa M, Castello R et al. The impact of real practice inappropriateness and devices' inefficiency to variability in growth hormone consumption. J Endocrinol Invest. 2014 Oct;37(10):979-90.	nieadekwatny rodzaj badania
Stiegler C, Leb G. One year of replacement therapy in adults with growth hormone deficiency. Endocrinology and Metabolism 1994; 1: 37-42.	nieadekwatny okres obserwacji
Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T. Mortality and GH deficiency: a nationwide study. Eur. J. Endocrinol. 2007;157:9-18.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy in	opracowanie wtórne

Referencje	Powód wykluczenia
adults. Growth Horm IGF Res. 2015 Aug;25(4):149-57.	
Stochholm K, Kiess W. Long-term safety of growth hormone-A combined registry analysis. Clinical Endocrinology 2018 88:4; 515-528.	opracowanie wtórne
Svensson J, Bengtsson BA, Rosén T et al. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jul;89(7):3306-12.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Svensson J, Finer N, Bouloux P et al.; KIMS International Board. Growth hormone (GH) replacement therapy in GH deficient adults: predictors of one-year metabolic and clinical response. Growth Horm IGF Res. 2007 Feb;17(1):67-76.	nieadekwatna populacja
Svensson J, Sunnerhagen KS, Johannsson G. Five years of growth hormone replacement therapy in adults: age- and gender-related changes in isometric and isokinetic muscle strength. J Clin Endocrinol Metab. 2003 May;88(5):2061-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P et al. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. Lancet 2002;360:273-277.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Takeda A, Cooper K, Bird A et al. 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.	opracowanie wtórne
Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency: benefits and cost-effectiveness. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2006 Apr;6(2):131-8.	opracowanie wtórne
Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kula M et al. Effects of 18-month of growth hormone (GH) replacement therapy in patients with Sheehan's syndrome. Growth Hormone and IGF Research 2005; 15: 231-237.	nieadekwatna populacja
ter Maaten JC, de Boer H, Kamp O et al. Long-term effects of growth hormone (GH) replacement in men with childhood-onset GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Jul;84(7):2373-80.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Thankamony A, Capalbo D, Jonsson PJ et al. Predictors of Insulin-Like Growth Factor-I Responses to Growth Hormone Replacement in Young Adults with Growth Hormone Deficiency. Horm Res Paediatr. 2016;85(6):379-88.	nieadekwatna populacja
Thorén M, Soop M, Degerblad M et al. Preliminary study of the effects of growth hormone substitution therapy on bone mineral density and serum osteocalcin levels in adults with growth hormone deficiency. Acta Endocrinol (Copenh). 1993 Jun;128 Suppl 2:41-3.	nieadekwatny okres obserwacji
Thuesen L, Jørgensen JO, Müller JR et al. Short and long-term cardiovascular effects of growth hormone therapy in growth hormone deficient adults. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Nov;41(5):615-20.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Toffoletto O, Afiune J, Thiemann JE et al. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation between a new biosimilar and reference recombinant human growth hormone. Growth Horm IGF Res. 2016 Oct - Dec;30-31:31-36.	nieadekwatny cel badania
Toogood A, Brabant G, Maiter D et al. Similar clinical features among patients with severe adult growth hormone deficiency diagnosed with insulin tolerance test or arginine or glucagon stimulation tests. Endocr Pract. 2012 May-Jun;18(3):325-34.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Toogood AA, Shalet SM. Growth hormone replacement therapy in the elderly with hypothalamic-pituitary disease: a dose-finding study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1999; 84: 131-136.	nieadekwatna populacja
Tritos NA, Greenspan SL, King D et al. Unreplaced sex steroid deficiency, corticotropin deficiency, and lower IGF-1 are associated with lower bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a KIMS database analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):1516-23.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Tritos NA, Hamrahian AH, King D et al. A longer interval without GH replacement and female gender are associated with lower bone mineral density in adults with childhood-onset GH deficiency: a KIMS database analysis. Eur J Endocrinol. 2012 Sep;167(3):343-51.	nieadekwatna populacja
Tritos NA, Johannsson G, Korbonits M et al. Effects of long-term growth hormone replacement in adults with growth hormone deficiency following cure of acromegaly: a KIMS analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):2018-29.	nieadekwatna populacja
Ueland T, Bollerslev J, Flyvbjerg A et al. Effects of 12 months of GH treatment on cortical and trabecular bone content of IGFs and OPG in adults with acquired GH deficiency: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jun;87(6):2760-3.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Ueland T, Jørgensen AP, Godang K et al. Interleukin 1 receptor antagonist is associated with changes in body composition during physiological GH substitution in	nieadekwatny okres obserwacji

Referencje	Powód wykluczenia
patients with adult-onset growth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Jan;74(1):60-6.	
Ullah A, Peacock H, Arutchelvam V et al. The cost, efficacy and safety of Omnitrope compared with Genotropin in adults with growth hormone deficiency. Endocrine Abstracts (2012) 28 P52 http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0028/ea0028p52.htm	nieadekwatne przedstawienie wyników
Underwood LE, Attie KM, Baptista J; Genentech Collaborative Study Group. Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Nov;88(11):5273-80.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Ur E, Serri O, Legg K et al. Canadian guidelines for the management of adult growth hormone deficiency. Clin Invest Med. 2006 Apr;29(2):83-90.	opracowanie wtórne
Urushihara H, Fukuhara S, Tai S et al. Heterogeneity in responsiveness of perceived quality of life to body composition changes between adult- and childhood-onset Japanese hypopituitary adults with GH deficiency during GH replacement. Eur J Endocrinol. 2007 Jun;156(6):637-45.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Vahl N, Jørgensen JO, Hansen TB et al. The favourable effects of growth hormone (GH) substitution on hypercholesterolaemia in GH-deficient adults are not associated with concomitant reductions in adiposity. A 12 month placebo-controlled study. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998 Jun;22(6):529-36.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Vahl N, Juul A, Jørgensen JO et al. Continuation of growth hormone (GH) replacement in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: a two-year placebo-controlled study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000; 85: 1874-1881.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Valcavi R, Gaddi O, Zini M et al. Cardiac performance and mass in adults with hypopituitarism: effects of one year of growth hormone treatment. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Feb;80(2):659-66.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Välimäki MJ, Salmela PI, Salmi J et al. Effects of 42 months of GH treatment on bone mineral density and bone turnover in GH-deficient adults. Eur J Endocrinol. 1999 Jun;140(6):545-54.	nieadekwatny okres obserwacji
Valle D, Di Minno MN, Palmieri V et al. Changes in insulin levels following 6-month treatment with recombinant human growth hormone in growth hormone-deficient adults. J Endocrinol Invest. 2009 Dec;32(11):908-12.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
van Beek AP, Wolffenbuttel BH, Runge E et al. The pituitary gland and age-dependent regulation of body composition. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Aug;95(8):3664-74.	nieadekwatne przedstawienie wyników
van Bunderen CC, van den Dries CJ, Heymans MW. Effect of long-term GH replacement therapy on cardiovascular outcomes in isolated GH deficiency compared with multiple pituitary hormone deficiencies: a sub-analysis from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in Adults. Eur. J. Endocrinol. 2014;171:151-160.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, Arwert LI et al. Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in adults. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Oct;96(10):3151-9.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
van Bunderen CC, van Varsseveld NC, Erfurth EM et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: a systematic review of studies on morbidity. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Jul;81(1):1-14.	opracowanie wtórne
van den Heijkant S, Hoorweg-Nijman G, Huisman J et al. Effects of growth hormone therapy on bone mass, metabolic balance, and well-being in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2011 Aug;33(6):e231-8.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
van der Klaauw AA, Biermasz NR, Feskens EJ et al. The prevalence of the metabolic syndrome is increased in patients with GH deficiency, irrespective of long-term substitution with recombinant human GH. European Journal of Endocrinology 2007; 156: 455-462.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
van der Klaauw AA, Romijn JA, Biermasz NR, et al. Sustained effects of recombinant GH replacement after 7 years of treatment in adults with GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2006;155(5):701-708.	nieadekwatny rodzaj badania
Verhelst J, Abs R, Vandeweghe M et al. Two years of replacement therapy in adults with growth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 1997 Oct;47(4):485-94.	nieadekwatny okres obserwacji
Verhelst J, Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults. Eur J Endocrinol. 2009 Nov;161 Suppl 1:S41-9.	opracowanie wtórne
Verhelst J, Kendall-Taylor P, Erfurth EM et al. Baseline characteristics and response	nieadekwatna populacja

Referencje	Powód wykluczenia
to 2 years of growth hormone (GH) replacement of hypopituitary patients with GH deficiency due to adult-onset craniopharyngioma in comparison with patients with nonfunctioning pituitary adenoma: data from KIMS (Pfizer International Metabolic Database). J Clin Endocrinol Metab. 2005 Aug;90(8):4636-43.	
Verhelst J, Mattsson AF, Luger A et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. Eur J Endocrinol. 2011 Dec;165(6):881-9.	nieadekwatna populacja
Vila G, Akerblad AC, Mattsson AF et al. Pregnancy outcomes in women with growth hormone deficiency. Fertil Steril. 2015 Nov;104(5):1210-7.e1.	nieadekwatne przedstawienie wyników
Wallaschofski H, Saller B, Spilcke-Liss E et al. Effects of growth hormone treatment on B-type natriuretic peptide as a marker of heart failure in adults with growth hormone deficiency. Horm Metab Res. 2006 Oct;38(10):656-61.	nieadekwatna populacja
Wallymahmed ME, Foy P, Shaw D et al. Quality of life, body composition and muscle strength in adult growth hormone deficiency: the influence of growth hormone replacement therapy for up to 3 years. Clin Endocrinol (Oxf). 1997 Oct;47(4):439-46.	nieadekwatny okres obserwacji
Wang Z. Growth hormone deficiency in adults and clinical use of recombinant human growth hormone. Chin Med J (Engl). 1999 Mar;112(3):195-201.	opracowanie wtórne
Weaver JU, Monson JP, Noonan K et al. The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity, and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Jan;80(1):153-9.	nieadekwatny okres obserwacji
Webb SM, Mo D, Lamberts SW. Metabolic, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes in growth hormone-deficient subjects with previous cushing's disease or non-functioning pituitary adenoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010;95:630-638.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Webster JM, Stewart M, al-Maskari M et al. The effect of growth hormone replacement therapy for up to 12 months on lipoprotein composition and lipoprotein(a) in growth hormone-deficient adults. Atherosclerosis. 1997 Aug;133(1):115-21.	nieadekwatna populacja
White HD, Ahmad AM, Durham BH et al. Growth hormone replacement is important for the restoration of parathyroid hormone sensitivity and improvement in bone metabolism in older adult growth hormone-deficient patients. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005; 90: 3371-3380.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Whitehead HM, Boreham C, McIlraith EM et al. Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: results of a 13-month placebo controlled cross-over study. Clinical Endocrinology; 1992;36:45-52.	nieadekwatny rodzaj badania
Widdowson WM, Gibney J. The effect of growth hormone (GH) replacement on muscle strength in patients with GH-deficiency: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Jun;72(6):787-92.	opracowanie wtórne
Wirén L, Bengtsson BA, Johannsson G. Beneficial effects of long-term GH replacement therapy on quality of life in adults with GH deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 1998 May;48(5):613-20.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Woodhouse LJ, Asa SL, Thomas SG et al. Measures of submaximal aerobic performance evaluate and predict functional response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Dec;84(12):4570-7.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Wüster C, Abs R, Bengtsson BA et al.; KIMS Study Group and the KIMS International Board. Pharmacia & Upjohn International Metabolic Database. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. J Bone Miner Res. 2001 Feb;16(2):398-405.	nieadekwatne przedstawienie wyników
Yuen K, Frystyk J, Umpleby M et al. Changes in free rather than total insulin-like growth factor-I enhance insulin sensitivity and suppress endogenous peak growth hormone (GH) release following short-term low-dose GH administration in young healthy adults. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Aug;89(8):3956-64.	nieadekwatna populacja
Yuen K, Wareham N, Frystyk J et al. Short-term low-dose growth hormone administration in subjects with impaired glucose tolerance and the metabolic syndrome: effects on beta-cell function and post-load glucose tolerance. Eur J Endocrinol. 2004 Jul;151(1):39-45.	nieadekwatna populacja
Yuen KC, Frystyk J, White DK et al. Improvement in insulin sensitivity without concomitant changes in body composition and cardiovascular risk markers following fixed administration of a very low growth hormone (GH) dose in adults with severe GH deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Oct;63(4):428-36.	nieadekwatna/nieokreślona interwencja
Yuen KC, Koltowska-Häggström M, Cook DM et al. Clinical characteristics and effects of GH replacement therapy in adults with childhood-onset craniopharyngioma	nieadekwatna populacja

Referencje	Powód wykluczenia
compared with those in adults with other causes of childhood-onset hypothalamic-pituitary dysfunction. Eur J Endocrinol. 2013 Sep 17;169(4):511-9.	
Yuen KC, Koltowska-Häggström M, Cook DM et al. Primary treatment regimen and diabetes insipidus as predictors of health outcomes in adults with childhood-onset craniopharyngioma. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr;99(4):1227-35.	nieadekwatna populacja
Yuen KC, Roberts CT, Frystyk J et al. Short-term, low-dose GH therapy improves insulin sensitivity without modifying cortisol metabolism and ectopic fat accumulation in adults with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):E1862-9.	nieadekwatny okres obserwacji
Yuen KCJ, Mattsson AF, Burman P et al. Relative risks of contributing factors to morbidity and mortality in adults with craniopharyngioma on GH replacement. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Sep 29.	nieadekwatna populacja

20. Spis tabel

Tabela 1 Przegląd systematyczny – Bryant 2002 [19]	26
Tabela 2 Przegląd systematyczny – Davidson 2004 [25].....	29
Tabela 3 Przegląd systematyczny – Xue 2013 [79].....	31
Tabela 4 Przegląd systematyczny – Klefter 2009 [46]	33
Tabela 5 Przegląd systematyczny – CADTH 2014 [20].....	34
Tabela 6 Przegląd systematyczny – Hazem 2012 [40].....	35
Tabela 7 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji (PICOS)	40
Tabela 8 Ocena statystyczna parametrów farmakokinetycznych po jednorazowym podaniu Omnitrope® 3,3 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/ mL, Genotropin® 5 mg/mL (Fuhr 2010 [34] – badanie A).....	48
Tabela 9 Porównanie AUC _{last} (h µg/l) oraz C _{max} (h µg/l): Omnitrope® 3,3 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/ mL, Genotropin® 5 mg/mL (Fuhr 2010 [34] – badanie A).....	48
Tabela 10 Ocena statystyczna parametrów farmakokinetycznych po jednorazowym podaniu Omnitrope® 6,7 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/ mL, Genotropin® 5 mg/mL (Fuhr 2010 [34]– badanie B)	49
Tabela 11 Porównanie AUC _{last} (h µg/l) oraz C _{max} (h µg/l): Omnitrope® 6,7 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/ mL, Genotropin® 5 mg/mL (Fuhr 2010 [34] – Badanie B)	49
Tabela 12 Ocena parametrów farmakokinetycznych: Omnitrope® 5 mg porównaniu do Genotropin® 5 mg (Stanhope 2010 [73])	50
Tabela 13 Ocena parametrów farmakodynamicznych: Omnitrope® 3,3 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/ mL, Genotropin® 5 mg/mL (Fuhr 2010 [34] – badanie A).....	50
Tabela 14 Porównanie parametrów farmakodynamicznych AUC _{last} (h µg/l) oraz E _{max} : Omnitrope® 3,3 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/ mL, Genotropin® 5 mg/mL (Fuhr 2010 [34] – badanie A)	51
Tabela 15 Ocena parametrów farmakodynamicznych: Omnitrope® 6,7 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/ mL, Genotropin® 5 mg/mL (Fuhr 2010 [34] – badanie B)	52
Tabela 16 Porównanie parametrów farmakodynamicznych AUC _{last} (h µg/l) oraz E _{max} : Omnitrope® 6,7 mg/mL w porównaniu do Omnitrope® 5 mg/ mL, Genotropin® 5 mg/mL (Fuhr 2010 [34] – badanie B).....	52
Tabela 17 Ocena parametrów farmakodynamicznych: Omnitrope® 5 mg porównaniu do Genotropin® 5 mg (Stanhope 2010 [73])	53
Tabela 18 Profil bezpieczeństwa (Stanhope 2010 [73], Fuhr 2010 [34])	54
Tabela 19 Charakterystyka interwencji (Bex 2002 [16], Sneppen 2002 [70], Sathivageeswaran 2007 [66]).....	65
Tabela 20 Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w skuteczności klinicznej (Bex 2002 [16], Sneppen 2002 [70], Sathivageeswaran 2007 [66])	67
Tabela 21 Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w bezpieczeństwie (Bex 2002 [16], Sneppen 2002 [70], Sathivageeswaran 2007 [66])	69
Tabela 22 Wyniki skuteczności klinicznej: średnie stężenie IGF-1SDS w surowicy (rhGH vs brak leczenia) (Bex 2002 [16])	72
Tabela 23 Wyniki skuteczności klinicznej: średnie stężenie IGF-1 w surowicy (rhGH vs PL) (Sneppen 2002 [70]).....	73
Tabela 24 Wyniki skuteczności klinicznej: średnie stężenie IGF-1 w surowicy (rhGH vs PL) (Sathivageeswaran 2007 [66])	73
Tabela 25 Wyjściowe wartości wskaźnika jakości życia chorych z GHD; rhGH vs brak leczenia (Bex 2002 [16])	74

Tabela 26 Wyniki skuteczności klinicznej: ocena funkcji poznawczych i nastroju pacjentów (rhGH vs PL) (Sathivageeswaran 2007 [66]).....	75
Tabela 27 Wyniki skuteczności klinicznej: skład ciała (rhGH vs brak leczenia) (Bex 2002 [16]).....	76
Tabela 28 Wyniki skuteczności klinicznej: skład ciała (rhGH vs PL) (Sneppen 2002 [70]).....	77
Tabela 29 Wyniki skuteczności klinicznej: siła mięśni (rhGH vs brak leczenia) (Bex 2002 [16]).....	78
Tabela 30 Wyniki skuteczności klinicznej: siła mięśni (rhGH vs brak leczenia) (Sathivageeswaran 2007 [66]).....	78
Tabela 31 Wyniki skuteczności klinicznej: średnia zmiana BMD (rhGH vs brak leczenia) (Bex 2002 [16]).....	79
Tabela 32 Wyniki skuteczności klinicznej: średnia zmiana BMD (rhGH vs PL) (Sneppen 2002 [70]).....	81
Tabela 33 Wyniki skuteczności klinicznej: średnia zmiana BMC (rhGH vs brak leczenia) (Bex 2002 [16]).....	83
Tabela 34 Wyniki bezpieczeństwa: zgony, rhGH vs PL (Sathivageeswaran 2007 [66]).....	84
Tabela 35 Wyniki bezpieczeństwa: utraty pacjentów z badania, rhGH vs brak leczenia (Bex 2002 [16]).....	85
Tabela 36 Wyniki bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane, rhGH vs brak leczenia (Bex 2002 [16]).....	86
Tabela 37 Wynik wyszukiwania publikacji dla rejestru PATRO.....	88
Tabela 38 Analiza profilu skuteczności: średnia zmiana stężenia IGF-1 (w ng/mL, SDS) z badania PATRO (pacjenci naive) dla Omnitrope® (Ferrone 2017 [33]).....	92
Tabela 39 Analiza profilu skuteczności: parametry antropometryczne (masa ciała, BMI, obwód talii) z badania PATRO dla Omnitrope® (Ferrone 2017 [33]).....	93
Tabela 40 Analiza profilu skuteczności: skład ciała (LBM, BF) z badania PATRO dla Omnitrope® (Ferrone 2017 [33]).....	94
Tabela 41 Analiza profilu skuteczności: gospodarka węglowodanowa (stężenie glukozy na czczo, HbA1c) z badania PATRO dla Omnitrope® (Ferrone 2017 [33]).....	95
Tabela 42 Analiza profilu skuteczności: gospodarka lipidowa (cholesterol HDL, LDL, współczynnik HDL/LDL) z badania PATRO dla Omnitrope® (Ferrone 2017 [33]).....	96
Tabela 43 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania PATRO dla Omnitrope® (Beck-Peccoz 2017 [9]), Ferrone 2017 [33]).....	99
Tabela 44 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, prawdopodobnie związane z leczeniem) z badania PATRO dla Omnitrope® (Beck-Peccoz 2017 [9]), Ferrone 2017 [33]).....	100
Tabela 45 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane (ogółem, prawdopodobnie związane z leczeniem) z badania PATRO dla Omnitrope® (Beck-Peccoz 2017 [9]), Ferrone 2017 [33]).....	101
Tabela 46 Analiza profilu bezpieczeństwa: cukrzyca z badania PATRO dla Omnitrope® (Ferrone 2017 [33], Beck-Peccoz 2017 [9]).....	102
Tabela 47 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 2 pacjentów z badania PATRO dla Omnitrope® (Ferrone 2017 [33]).....	102
Tabela 48 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia z badania PATRO dla Omnitrope® (Beck-Peccoz 2016 [11], Ferrone 2017 [33]).....	103
Tabela 49 Analiza profilu bezpieczeństwa: ADR z częstością występowania $>0,001$ dla Omnitrope® - PATRO (Beck-Peccoz 2016 [11]).....	104
Tabela 50 Analiza profilu bezpieczeństwa: zmiana zdarzeń niepożądanych po zastosowanym leczeniu preparatem Omnitrope® - PATRO (Beck-Peccoz 2016 [11], Ferrone 2017 [33]).....	105
Tabela 51 Charakterystyka publikacji dla rejestru KIMS.....	108
Tabela 52 Wyniki skuteczności klinicznej: średnie stężenie IGF-1 w surowicy w SDS: rhGH - Genotropin® (Spielhagen 2011 [71]).....	111
Tabela 53 Wyniki skuteczności klinicznej: średnie stężenie IGF-1 w surowicy w ng/mL: rhGH - Genotropin® (Spielhagen 2011 [71]).....	112

Tabela 54 Wyniki skuteczności klinicznej: jakość życia w skali QoL-AGHDA: rhGH - Genotropin® (Gutierrez 2008 [39])	112
Tabela 55 Wyniki skuteczności klinicznej: jakość życia w skali QoL-AGHDA: rhGH - Genotropin® (Koltowska-Haggstrom 2006 [47])	113
Tabela 56 Wyniki skuteczności klinicznej: jakość życia w skali QoL-AGHDA (domeny): rhGH - Genotropin® (Koltowska-Haggstrom 2006 [47])	114
Tabela 57 Wyniki skuteczności klinicznej: skład ciała: rhGH - Genotropin® (Abs 2006 [3])	115
Tabela 58 Wyniki skuteczności klinicznej: gospodarka lipidowa: rhGH - Genotropin® (Gutierrez 2008 [39])	115
Tabela 59 Wyniki skuteczności klinicznej: gospodarka lipidowa: rhGH - Genotropin® (Abs 2006 [3])	116
Tabela 60 Wyniki skuteczności klinicznej: gospodarka lipidowa: rhGH - Genotropin® (Spielhagen 2011 [71])	117
Tabela 61 Wyniki skuteczności klinicznej: średnie stężenie IGF-1 w surowicy w SDS: rhGH - Genotropin® (Spielhagen 2011 [71])	118
Tabela 62 Wyniki skuteczności klinicznej: parametry antropometryczne: rhGH - Genotropin® (Gutierrez 2008 [39]) ..	119
Tabela 63 Wyniki skuteczności klinicznej: parametry antropometryczne: rhGH - Genotropin® (Abs 2006 [3])	120
Tabela 64 Wyniki skuteczności klinicznej: parametry antropometryczne: rhGH - Genotropin® (Schneider 2011 [67])	120
Tabela 65 Wyniki skuteczności klinicznej: parametry antropometryczne: rhGH - Genotropin® (Spielhagen 2011 [71])	121
Tabela 66 Wyniki skuteczności klinicznej: parametry sercowo-naczyniowe: rhGH - Genotropin® (Gutierrez 2008 [39])	121
Tabela 67 Wyniki skuteczności klinicznej: parametry sercowo-naczyniowe: rhGH - Genotropin® (Abs 2006 [3])	122
Tabela 68 Wyniki skuteczności klinicznej: parametry sercowo-naczyniowe: rhGH - Genotropin® (Abs 2006 [3])	123
Tabela 69 Wyniki skuteczności klinicznej: ocena ryzyka sercowo naczyniowego: rhGH - Genotropin® (Schneider 2011 [67])	123
Tabela 70 Wyniki skuteczności klinicznej: dot. kości: rhGH - Genotropin® (Gutierrez 2008 [39])	124
Tabela 71 Analiza profilu bezpieczeństwa: zgony z badania KIMS dla Genotropin® (Abs 1999 [2], Gutierrez 2008 [39], Gaillard 2012 [35])	125
Tabela 72 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania KIMS dla Genotropin® (Abs 1999 [2])	125
Tabela 73 Analiza profilu bezpieczeństwa: status pacjentów z rejestru KIMS dla Genotropin® (Gutierrez 2008 [39]) ..	126
Tabela 74 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem, poszczególne SAEs) z badania KIMS dla Genotropin® (Gutierrez 2008 [39])	126
Tabela 75 Analiza profilu bezpieczeństwa: nowotwory z badania KIMS dla Genotropin® (Gutierrez 2008 [39], Abs 1999 [2])	127
Tabela 76 Analiza profilu bezpieczeństwa: nowe przypadki cukrzycy z badania KIMS dla Genotropin® (Abs 1999 [2], Spielhagen 2011 [71])	128
Tabela 77 Analiza profilu bezpieczeństwa: przypadki chorób układu krążenia z badania KIMS dla Genotropin® (Abs 1999 [2])	128
Tabela 78 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane z badania KIMS dla Genotropin® (Abs 1999 [2]) ..	129
Tabela 79 Analiza profilu bezpieczeństwa: poszczególne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem z badania KIMS dla Genotropin® (Spielhagen 2011 [71])	129
Tabela 80 Analiza profilu bezpieczeństwa: poszczególne AEs z badania KIMS dla Genotropin® (Abs 1999 [2])	130
Tabela 81 Działania niepożądane raportowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Omnitrope® u dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu [21]	132
Tabela 82 Wybrane działania niepożądane [21]	133
Tabela 83 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu Omnitrope® [21]	134

Tabela 84 Fuhr 2010 [34].....	154
Tabela 85 Stanhope 2010 [73]	155
Tabela 86 Sneppen 2002 [70].....	156
Tabela 87 Sathivageeswaran 2007 [66].....	158
Tabela 88 Bex 2002 [16]	160
Tabela 89 PATRO (Ferone 2017) [33]	163
Tabela 90 PATRO (Beck-Peccoz 2016 – poster konferencyjny) [11]	165
Tabela 91 PATRO (Beck-Peccoz 2017 – abstrakt) [9]	167
Tabela 92 KIMS (Gutiérrez 2008 [39]).....	169
Tabela 93 KIMS (Abs 2006 [3])	171
Tabela 94 KIMS (Abs 1999 [2])	173
Tabela 95 KIMS (Gaillard 2012 [35])	175
Tabela 96 KIMS (Schneider 2011 [67])	177
Tabela 97 KIMS (Spielhagen 2011 [71]).....	178
Tabela 98 KIMS (Koltowska-Haggstrom 2006 [47]).....	180
Tabela 99 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 09.04.2018 r.).....	182
Tabela 100 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 09.04.2018 r.)	183
Tabela 101 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 09.04.2018 r.)	185
Tabela 102 ClinicalTrials.gov (data ostatniego wyszukiwania 09.04.2018 r.).....	187
Tabela 103 EU Clinical Trials Register (data ostatniego wyszukiwania 09.04.2018 r.)	187
Tabela 104 Charakterystyka nieopublikowanych badań	188
Tabela 105 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [44].....	192
Tabela 106 Ocena wiarygodności badań RCT za pomocą skali JADAD (Sneppen 2002 [70], Bex 2002 [16], Sathivageeswaran 2007 [66])	192
Tabela 107 Ocena wiarygodności badań wg Cochrane Handbook [42]	193
Tabela 108 Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	194
Tabela 109 Ocena badania (Abs 1999 [2], Koltowska-Haggstrom 2006 [47], Gaillard 2012 [35], Schneider 2011 [67]) za pomocą skali NOS (max: 10 gwiazdek)	197
Tabela 110 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej)	199
Tabela 111 Ocena wiarygodności badań wg NICE (Ferone 2017 [33], Gutiérrez 2008 [39], Abs 2006 [3], Spielhagen 2011 [71])	200
Tabela 112 Kryteria Cook'a	201
Tabela 113 Skala AMSTAR [68]	201
Tabela 114 Ocena przeglądów systematycznych wg. skali AMSTAR (Bryant 2002 [19], Davidson 2004 [25], Klefter 2009 [46], Hazem 2012 [40], Xue 2013 [79], CADTH 2014 [20])	203
Tabela 115 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [63]	204
Tabela 116 Skala QoL-AGHDA [45].....	207
Tabela 117 Skala NES-2 [66].....	209
Tabela 118 Profil stanów nastroju (ang. <i>the profile of mood states</i>).....	210
Tabela 119 Formularz ekstrakcji danych; <i>Data Collection Form (DCF)</i>	210

Tabela 120 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych	211
Tabela 121 Formularz ekstrakcji danych ciągłych	211
Tabela 122 Lista badań wykluczonych	212

21. Spis wykresów

Wykres 1 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (Bex 2002, Sathivageeswaran 2007, Sneppen 2002) 59

Wykres 2 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Bex 2002, Sneppen 2002, Sathivageeswaran 2007) 60

22. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Ståhl E et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. Clin Endocrinol (Oxf). 1999 Jun;50(6):703-13.
3. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF et al. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database analysis. Eur J Endocrinol. 2006 Jul;155(1):79-90.
4. Alexopoulou O, Abs R, Maiter D. Teratment of Adult growth hormone deficiency. Who, Why and How? A Review. Acta Clinica Belgica, 2010:65-1.
5. AOTMiT. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Omnitrope (somatropium) we wskazaniu: leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jak zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży. (SGA/IUGR; ICD-10 R 62.9).. Nr AOTM-OT-4351-22/2014.
6. Arcopinto M, Salzano A, Giallauria F et al. Growth Hormone Deficiency Is Associated with Worse Cardiac Function, Physical Performance, and Outcome in Chronic Heart Failure: Insights from the T.O.S.C.A. GHD Study. PLoS One. 2017 Jan 17;12(1):e0170058.
7. Bansback N, Brazier J, Chilcott J et al. Clinical and cost effectiveness of recombinant human growth hormone (somatropin) in adults. 10 April 2002. School of Health and Related Research (SchARR).
8. 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.
9. 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. <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0049/ea0049EP912.htm> [ostatnia data dostępu 09.04.2018]
10. 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. <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0041/ea0041gp128.htm> [ostatnia data dostępu 09.04.2018]
11. 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) http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0041/eposters/ea0041gp128_eposter.pdf [ostatnia data dostępu 09.04.2018]
12. 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. <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/endo-meetings.2015.NP.12.LBF-078> [ostatnia data dostępu 09.04.2018]
13. 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. <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2014.NP.10.SAT-0693> [ostatnia data dostępu 09.04.2018]
14. 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) http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0037/eposters/ea0037e23p665_eposter.pdf [ostatnia data dostępu 09.04.2018]

15. Bengtsson BA, Abs R, Bennmarker H et al. The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):3929-35.
16. Bex (2002), Abs R, Maiter D et al. The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2-year open randomized controlled multicenter trial. *J Bone Miner Res.*;17:1081-1094.
17. Brod M, Pohlman B, Højbjørre L et al. Impact of adult growth hormone deficiency on daily functioning and well-being. *BMC Res Notes.* 2014 Nov 18;7: 813.
18. Bryant J, Loveman E, Chase D et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in adults in relation to impact on quality of life: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2002; Vol. 6: No. 19
19. Bryant J, Loveman E, Chase D et al. The clinical effectiveness and cost effectiveness of the use of human growth hormones in adults. *Health Technol Assess* 2002;6 (19)
20. CADTH. Replacement of endogenous growth hormone in adults with growth hormone deficiency. Somatropin (Genotropin) (0.15 mg/day to 0.3 mg/day). Pfizer Canada Inc. January 2014.
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Omnitrope®
22. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A et al. Consensus statement of the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care; *European Journal of Endocrinology* 2005;152: 165-170.
23. Cook D, Yuen K, Biller BM, et. al. American Association of Clinical Endocrinologist Medical guidelines for clinical Practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. *Endocrine Practice* Vol 15 (Suppl 2), September/October 2009
24. Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG et al. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med.* 1997 Aug 1;127(3):210-6.
25. Davidson P, Milne R, Chase D et al. Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Jan; 60(1): 92-8.
26. EMA - EMEA/H/C/607 EUROPEJSKIE PUBLICZNE SPRAWOZDANIE OCENIAJĄCE (EPAR), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000607/WC500043689.pdf [ostatnia data dostępu 09.04.2018]
27. EMA. Alert bezpieczeństwa. Assessment report for Omnitrope. 02 March 2012 EMA/164541/2012. Procedure number: EMEA/H/C/000607/A-20/0021
28. EMA. Alert bezpieczeństwa. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of meeting 3-5 September 2012. 05 October 2012 EMA/PRAC/571481/2012 Final.
29. FDA. Alert bezpieczeństwa. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Recombinant Human Growth Hormone (somatropin) and possible increased risk of death. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm237773.htm> [ostatnia data dostępu 09.04.2018]
30. FDA. Alert bezpieczeństwa. FDA Drug Safety Communication: Safety review update of Recombinant Human Growth Hormone (somatropin) and possible increased risk of death. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm265865.htm> [ostatnia data dostępu 09.04.2018]
31. FDA. Alert bezpieczeństwa. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between July - September 2015. <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm484294.htm> [ostatnia data dostępu 09.04.2018]
32. Feldt-Rasmussen U, Wilton P, Jonsson P; KIMS Study Group; KIMS International Board. Aspects of growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults. *Growth Horm IGF Res.* 2004 Jun;14 Suppl A: S51-8.

33. 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.
34. Fuhr U, Tuculanu D, Berghout A et al. 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.
35. Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad AC et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. *Eur J Endocrinol.* 2012 Jun;166(6):1069-77.
36. Giustina A, Barkan A, Chanson P et al.; Pituitary Society; European Neuroendocrine Association. Guidelines for the treatment of growth hormone excess and growth hormone deficiency in adults. *J. Endocrinol. Invest.* 31: 820-823; 2008.
37. 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.
38. Gryczyńska M. Dlaczego powinniśmy prowadzić leczeni substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych? *Endokrynologia Pediatria* 3/2004 2(7). http://www.endokrynologiapediatria.pl/contents/files/a_170.pdf [ostatnia data dostępu 09.04.2018]
39. Gutiérrez LP, Koltowska-Häggström M, Jönsson PJ et al. Registries as a tool in evidence-based medicine: example of KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Jan;17(1):90-102.
40. Hazem A, Elamin MB, Bancos et al. Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* 2012; 166(1):13-20.
41. Hernberg-Ståhl E, Luger A, Abs R et al. Healthcare consumption decreases in parallel with improvements in quality of life during GH replacement in hypopituitary adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86(11):5277-81.
42. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 [updated March 2011]. <http://handbook.cochrane.org/>
43. Ho K. on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participant, Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in Association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society Australia, *European Journal of Endocrinology* (2007) 157; 695-700.
44. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
45. Karbownik-Lewińska M, Lewiński A, McKenna S et al. The Polish version of the Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA) – four-stage translation and validation. *Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology* 59; 5/2008 374-384; https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/25525/20349 [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
46. Klefter O, Feldt-Rasmussen U. Is increase in bone mineral content caused by increase in skeletal muscle mass/strength in adult patients with GH-treated GH deficiency? A systematic literature analysis. *Eur J Endocrinol.* 2009 Aug;161(2):213-21.
47. Koltowska-Häggström M, Mattsson AF, Monson JP et al. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? *Eur J Endocrinol.* 2006 Jul;155(1):109-19.
48. Kreitschmann-Andermahr I, Siegel S, Francis F et al. Variation of the baseline characteristics and treatment parameters over time: an analysis of 15 years of growth hormone replacement in adults in the German KIMS database. *Pituitary.* 2012 Dec;15 Suppl 1:S72-80.

49. Lewiński A, Smyczyńska J, Stawerska R, Hilczar M, Bednarczuk T, Bolanowski M, Junik R, Ruchała M, Syrenicz A, Walczak M, Zgliczyński W, Karbownik-Lewińska M. Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie, Łódź, 2018.
50. Marek B, Kajdaniuk D, Boegiel-Marek H et al. Niedobór hormonu wzrostu u dorosłych, Postępy Nauk Medycznych 3/2000, s. 29-34. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2837,niedobor-hormonu-wzrostu-u-doroslych.html> [ostatnia data dostępu 09.04.2018]
51. Materiały udostępnione przez Firmę Zlecającą (*data of file*).
52. Moher D, Cook DJ, Eastwood S et al. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Metaanalyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
53. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PloS Med 6(6). <http://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=info%3Adoi/10.1371/journal.pntd.0002147.s001&type=supplementary> [ostatnia data dostępu 09.04.2018]
54. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol 2009;62:1006–12.
55. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S et al. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab, Juna 2011, 96(6): 1587-1609.
56. Monson JP, Jönsson P. Aspects of growth hormone (GH) replacement in elderly patients with GH deficiency: data from KIMS. Horm Res. 2003;60(Suppl 1):112-20.
57. Moock J, Albrecht C, Friedrich N et al. Health-related quality of life and IGF-1 in GH-deficient adult patients on GH replacement therapy: analysis of the German KIMS data and the Study of Health in Pomerania. Eur J Endocrinol. 2009 Jan;160(1):17-24.
58. NUEVO HTA. Analiza problemu decyzyjnego - Somatropina (Omnitrope®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Kraków 2017 (praca niepublikowana).
59. NUEVO HTA. Opinia eksperta medycznego wykorzystana w analizie uzyskana drogą konsultacji bezpośrednich i mailowych: Kraków 2018 r.
60. NUEVOHTA. Analiza ekonomiczna: Somatropina (Omnitrope®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
61. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2018.32): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
62. Projekt programu lekowego: „Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Ludzi Dorosłych oraz u Młodzieży po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie (ICD-10 E23.0)” dostarczony przez firmę Zlecającą (Sandoz).
63. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
64. Saller B, Mattsson AF, Kann PH et al. Healthcare utilization, quality of life and patient-reported outcomes during two years of GH replacement therapy in GH-deficient adults—comparison between Sweden, The Netherlands and Germany. Eur J Endocrinol. 2006 Jun;154(6):843-50.

65. Sanmartí A, Lucas A, Hawkins F et al. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (ODA study). Socio-economic impact and health status. Collaborative ODA (Observational GH Deficiency in Adults) Group. Eur J Endocrinol. 1999 Nov;141(5):481-9.
66. Sathiyageeswaran (2007), Burman P, Lawrence D et al. Effects of GH on cognitive function in elderly patients with adult-onset GH deficiency: a placebo-controlled 12-month study. Eur J Endocrinol. Apr;156(4):439-47.
67. Schneider HJ, Klotsche J, Wittchen HU et al; German KIMS board and of the DETECT study. Effects of growth hormone replacement within the KIMS survey on estimated cardiovascular risk and predictors of risk reduction in patients with growth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Dec;75(6):825-30.
68. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013-1020.
69. Skala NICE. Quality assessment for Case series.
70. Sneppen (2002), Hoeck HC, Kollerup G et al. Bone mineral content and bone metabolism during physiological GH treatment in GH-deficient adults—an 18-month randomised, placebo-controlled, double blinded trial. Eur J Endocrinol. Feb;146(2):187-95.
71. Spielhagen C, Schwahn C, Möller K et al. The benefit of long-term growth hormone (GH) replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency: results of the German KIMS database. Growth Horm IGF Res. 2011 Feb;21(1):1-10.
72. 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. <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2016.NP.17.FRI-534> [ostatnia data dostępu 09.04.2018]
73. Stanhope R, Sörgel F, Gravel P et al. 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.
74. Svensson J, Mattsson A, Rosén T et al. Three-years of growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient adults: effects on quality of life, patient-reported outcomes and healthcare consumption. Growth Horm IGF Res. 2004 Jun;14(3):207-15.
75. Tritos NA, Hamrahian AH, King D et al. Predictors of the effects of 4 years of growth hormone replacement on bone mineral density in patients with adult-onset growth hormone deficiency - a KIMS database analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Aug;79(2):178-84.
76. Ur E, Serri O, Legg K et al. Canadian Guidelines for the Management of Adult Growth Hormone Deficiency. Clin Invest Med. 29(2): April 2006, 83-90.
77. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
78. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [ostatnia data dostępu 09.04.2018]
79. Xue P, Wang Y, Yang J et al. Effects of Growth Hormone Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Growth Hormone Deficient Adults: A Meta-Analysis. Int J Endocrinol. 2013; 2013: 216107.