

Analiza Problemu Decyzyjnego

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

Analiza Problemu Decyzyjnego

1. Spis treści

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	WKŁAD PRACY	3
3.	INDEKS SKRÓTÓW	4
4.	STRESZCZENIE	7
5.	CEL ANALIZY	10
6.	OGÓLNOPOLSKI PROGRAM LECZENIA CIĘŻKIEGO NIEDOBORU HORMONU WZROSTU U OSÓB DOROSŁYCH ORAZ U MŁODZIEŻY PO ZAKOŃCZENIU TERAPII PROMUJĄCEJ WZRASTANIE	12
7.	PROBLEM ZDROWOTNY	15
7.1.	Definiowanie problemu zdrowotnego	15
7.2.	Etiologia i patogenezę	15
7.3.	Rozpoznanie	17
7.4.	Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	18
7.5.	Epidemiologia i obciążenie chorobą	20
7.5.1.	Epidemiologia	20
7.5.2.	Obciążenie chorobą	24
7.6.	Aktualne postępowanie medyczne	27
7.6.1.	Leczenie	27
7.6.2.	Wytyczne kliniczne	27
7.6.3.	Podsumowanie odnalezionych wytycznych	29
7.6.4.	Zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie refundowanych w Polsce u dorosłych z GHD	30
7.7.	Wybór populacji docelowej	31
8.	INTERWENCJA OCENIANA	34
8.1.	Opis świadczenia	34
8.1.1.	Mechanizm działania	34
8.1.2.	Wskazania rejestracyjne	34
8.1.3.	Wnioskowane wskazanie	35
8.1.4.	Dawkowanie i sposób podania	35
8.1.5.	Przeciwwskazania	37
8.1.6.	Działania niepożądane	37
8.1.7.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	38
8.1.8.	Informacje dotyczące rejestracji leku Omnitrope®	40
8.2.	Rekomendacje refundacyjne dla somatropiny	42
8.2.1.	Rekomendacje polskie (AOTMiT)	42
8.2.2.	Rekomendacje zagraniczne	42
8.2.3.	Decyzje refundacyjne zagraniczne dotyczące ocenianej interwencji	44
9.	ALTERNATYWNE ŚWIADCZENIA	45
9.1.	Uzasadnienie wyboru komparatora	45
10.	EFEKTY ZDROWOTNE	47
11.	TYP BADANIA	53
12.	PODSUMOWANIE (PICOS)	54
13.	ZAŁĄCZNIKI	56
13.1.	Poziom dowodów i stopień rekomendacji	56
13.2.	Skala QoL-AGHDA	56
14.	SPIS TABEL	58
15.	SPIS WYKRESÓW	59
16.	REFERENCJE	60

2. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania – NUEVO HTA s.c.	
██████████	Analiza problemu decyzyjnego. Somatropina (Omnitrope®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.
██████████	Analiza problemu decyzyjnego. Somatropina (Omnitrope®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.
██████████	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną oraz korektę językową.

Data zakończenia analizy: 26.04.2018 r.

Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wstępnej wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną 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
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologist</i>	-
AKL	-	Analiza kliniczna
AO-GHD	<i>Adult onset growth hormone deficiency</i>	Niedobór hormonu wzrostu nabyty w wieku dorosłym
AOTMIT	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	-	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>	-
BF	<i>Body fat (fat mass)</i>	Całkowita zawartość tłuszczu w organizmie
BIA	<i>Budget Impact Analysis</i>	Analiza wpływu na budżet
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
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>	-
ChPL	-	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChSN	-	Choroby sercowo-naczyniowe
CO-GHD	<i>Childhood onset growth hormone deficiency</i>	Niedobór hormonu wzrostu, który wystąpił w dzieciństwie
DMA	<i>Danish Medicines Agency</i>	-
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Agencja Żywności i Leków
LBM	<i>Lean body mass (fat free mass)</i>	Beztłuszczowa masa ciała
GH	<i>Growth hormone</i>	Hormon wzrostu
GHD	<i>Growth hormone deficiency</i>	Niedobór hormonu wzrostu
GHRH	<i>Growth hormone-releasing hormone</i>	Somatoliberyna
GHRs	<i>Growth Hormone Research Society</i>	-
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>	-
HbA1c	<i>Hemoglobin A1c</i>	Hemoglobina glikowana typu A1c
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>	Lipoproteina wysokiej gęstości - poziom frakcji HDL ("dobry")
HR	<i>Heart rate</i>	Częstość akcji serca

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>	Ocena technologii medycznych
ICUR	<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor</i>	Insulinopodobny czynnik wzrostu
IGFBP-3	<i>Insulin-like growth factor-binding protein 3</i>	Białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu-3
IRF	<i>Institute for Rational Farmakoterapi</i>	-
ITT	<i>Insulin tolerance test</i>	Test tolerancji insuliny
IUGR	<i>Intrauterine or fetal growth restriction</i>	Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu
KIMS	<i>Pfizer International Metabolic Database</i>	-
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>	Lipoproteina niskiej gęstości – poziom frakcji LDL ("zły")
LVMi	<i>Left Ventricular Mass Index</i>	Wskaźnik masy lewej komory serca
mg	-	Milligram
mL	-	Millitr
IFZ	-	Narodowy Fundusz Zdrowia
ng	-	Nanogram
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	-
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>	-
PICO(S)	<i>Population, intervention, comparator, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, badania
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>	-
QOL	<i>Quality of Life</i>	Jakość życia
QoL-AGHDA	<i>The Quality of Life In Adult Growth Hormone Deficiency Assessment</i>	-
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>	Badania randomizowane
rhGH	<i>Recombinant human growth hormone</i>	Terapia zastępcza hormonem wzrostu
SD	<i>Standard deviation</i>	Odchylenie standardowe
SDS	<i>Standard Deviation Score</i>	Wynik odchylenia standardowego
SF-36	-	Krótkoterminowe badanie stanu zdrowia
SGA	<i>Small for gestational age</i>	Dziecko urodzone jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>	-
SMR	<i>Standardized mortality ratio</i>	Standaryzowany współczynnik śmiertelności
SNIP	-	Somatotropinowa niedoczynność przysadki
T ₃	-	Trijodotyronina
T ₄	-	Tyroksyna
TLV	<i>Tandvärdsöch läkemedelsförmånsverket</i>	-

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
URPLiPB	-	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WC	<i>Waist circumference</i>	Obwód talii
WHR	<i>Waist hip ratio</i>	Stosunek talii do bioder
WHtR	<i>Waist-to height ratio</i>	Współczynnik talii do wzrostu
ZIN	<i>Zorginstituut Nederland</i>	-

4. Streszczenie

Cel opracowania	Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku Omnitrope® (substancja czynna: somatropina) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, zgodnie ze schematem PICO(S) tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.
Populacja	Ciężki niedobór hormonu wzrostu (GHD definiowane jako GH <3 ng/mL) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, zdiagnozowany w wieku dorosłym (ang. <i>adult onset growth hormone deficiency</i> , AO-GHD) lub w dzieciństwie (ang. <i>childhood onset growth hormone deficiency</i> , CO-GHD). Wybrana populacja ściśle spełnia wymogi zaproponowane w programie lekowym [71] oraz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu Omnitrope®. [17]
Interwencja	Ocenianą interwencją jest somatropina (rhGH, produkt leczniczy Omnitrope®, 1,5 mg/mL), roztwór do wstrzykiwań. Somatropinę należy podawać raz dziennie we wstrzyknięciach podskórnych. W zależności od momentu rozpoznania GHD, początkowa dawka powinna wynosić 0,2-0,5 mg/dobę dla pacjentów zdiagnozowanych w dzieciństwie oraz 0,15-0,3 mg/dobę dla pacjentów zdiagnozowanych w wieku dorosłym. Następnie dawka powinna zostać zindywidualizowana. Dawki somatotropiny należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-1 w surowicy. 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. Dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę [17]. Dawkowanie somatotropiny w programie lekowym mieści się w przedziale 0,1-0,8 mg/dobę. [71]
Komparator	Wybór komparatora został oparty o obowiązujące wytyczne AOTMIT [2] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [77]. Podejmując decyzję 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. Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych oraz przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych wynika, że w chwili obecnej w Polsce nie istnieje dostęp do skutecznej opcji farmakologicznej w leczeniu niedoborów hormonu wzrostu u osób dorosłych. W związku z powyższym, adekwatnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest placebo, czyli naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia). Eksperci biorący udział w opracowaniu wytycznych zgodnie stwierdzają, iż podawanie hormonu wzrostu jest jedyną opcją terapeutyczną w tym wskazaniu, a leczeniem powinni być objęci wszyscy pacjenci z poprawnie postawioną diagnozą. [18, 19, 54, 39, 93, 31] Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych zaangażowanych w projekt komparatorem dla wnioskowanej populacji pacjentów dorosłych z GHD będzie brak leczenia. [49, 61] Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne [77] jak i zalecenia wytycznych AOTMIT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) oraz został potwierdzony opinią ekspertów medycznych.

Perspektywa pacjenta

Niedobór hormonu wzrostu u pacjenta może negatywnie wpływać na wiele obszarów. Zmiana wizerunku ciała, może prowadzić do negatywnego postrzegania siebie, a w dalszej konsekwencji do depresji. Chorzy mogą odczuwać pogorszenie sprawności fizycznej, problemy ze snem, zmęczenie, przyrost masy ciała i tkanki tłuszczowej, przy jednoczesnej utracie masy mięśniowej i pogorszeniu parametrów kostnych. Odczuwana utrata energii, wydajności i motywacji może negatywnie wpływać na wykonywanie prac domowych i kontakty społeczne. Tymczasem wprowadzenie terapii zastępczej rhGH może skutkować poprawą parametrów jakości życia poprzez umożliwienie sprawnego funkcjonowania i polepszeniu jakości snu. [10]

Perspektywa świadczeniodawcy

GHD jest chorobą złożoną, związaną z szeroką listą powikłań, stąd pacjenci mogą wymagać częstych wizyt u lekarzy specjalistów. U chorych z GHD obserwuje się częstsze korzystanie z zasobów opieki zdrowotnej. W belgijskim badaniu [95] obejmującym dorosłych z nieleczonym GHD, średnia liczba dni pobytu w szpitalu wyniosła 3,5 dnia na chorego z GHD, względem 2,3 dnia dla osoby w populacji ogólnej. Osoby z GHD korzystały wyraźnie częściej z wizyt lekarskich (ogólnych – średnio 9,6 i specjalistycznych – 6,5), niż osoby w populacji ogółem (odpowiednio 2,1 i 1,5). Wymierne korzyści względem wydatków na zdrowie wskazano również w rejestrze pacjentów KIMS (Saller 2006 [78]). Zastosowanie terapii rhGH może przyczynić się do redukcji dni hospitalizacji nawet o 83% ($p < 0,0001$) oraz redukcji absencji chorobowej o 63% ($p = 0,0004$) i nie obserwuje się istotnych różnic pomiędzy kohortami ze Szwecji, Niemiec oraz Holandii. Podobnie jak w populacji belgijskiej, na bazie rejestru KIMS [78], zwrócono uwagę na redukcję liczby wizyt u lekarza poprzez zastosowanie rhGH (w okresie 2 lat terapii rhGH; $p < 0,05$).

Perspektywa społeczna

W społeczeństwie obserwuje się wymiar ekonomiczny obciążenia GHD. Belgijski przykład pokazuje, że z powodu problemów zdrowotnych, aż 11% chorych GHD nie mogło podjąć pracy zarobkowej (w populacji ogółem jest to 4,8%), a chorzy podejmujący pracę rocznie korzystali ze średnio 19,8 dni urlopu chorobowego, czyli dwukrotnie częściej niż populacja ogółem. Ocena nieobecności w pracy (absenteizm) była przedmiotem oceny w badaniu RCT [95], gdzie na skutek leczenia rhGH odnotowano znaczącą redukcję liczby dni nieobecności w pracy względem wartości wyjściowych po 6, 12, 18 oraz 24 miesiącach terapii rhGH. Z kolei w hiszpańskim badaniu [79] dokonano oceny produktywności (poprzez ocenę liczby dni nieobecności w pracy) u 320 pacjentów z GHD oraz niedoborem, co najmniej jednego innego hormonu (1 rok). Łączna liczba utraconych dni dla kohorty pacjentów wyniosła 6 598/rok, natomiast mediana/pacjenta 21 dni. Wymierne korzyści w produktywności wykazano w rejestrze KIMS [78]. Do analizy włączono pacjentów z GHD z Niemiec, Szwecji oraz Holandii ($N=503$). Autorzy wykazali, że terapia zastępcza rhGH może przyczynić się do redukcji dni absencji w pracy o 63% ($p = 0,0004$), w okresie 2 lat terapii rhGH ($p < 0,05$). Na podstawie rejestru KIMS przygotowana została również publikacja prezentująca wyniki dotyczące absenteizmu w 12 krajach, również pozaeuropejskich [37]. Po 12 miesiącach leczenia odnotowano znaczącą redukcję nieobecności dni w pracy względem wartości wyjściowych ($p < 0,05$). W kolejnej publikacji [87] przedstawiono natomiast wyniki dla kohorty szwedzkiej z rejestru KIMS. Dla 84 pacjentów (praca na pełen etat, część etatu, studia) odnotowano znaczącą statystycznie ($p < 0,001$) względem wartości wyjściowych redukcję liczby dni nieobecności w pracy po 1 oraz 2 latach trwania terapii.

A zatem, zasadne jest uwzględnienie w analizie ekonomicznej również perspektywy społecznej uwzględniającej koszty i efekty pośrednie (koszty utraconej produktywności z powodu nieobecności w pracy).



Punkty
końcowe

Analiza kliniczna:

- Stężenie IGF-1 w surowicy;
- Skład ciała;
- Parametry antropometryczne;
- Parametry lipidowe;
- Gospodarka węglowodanowa;
- Parametry kostne, mięśniowe;
- Jakość życia w skali QoL-AGHDA;
- Parametry sercowo-naczyniowe;
- Ocena bezpieczeństwa.

Analiza ekonomiczna:

- Inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (ICUR).

Analiza wpływu na budżet:

- Wpływ na budżet płatnika publicznego (NIFZ);
- Wpływ na budżet płatnika i świadczeniobiorcy (NIFZ i pacjenta) – dodatkowo w ramach analizy wrażliwości perspektywa społeczna;
- Organizacja systemu ochrony zdrowia;
- Aspekty etyczne i społeczne.



Typ badania

Do analizy klinicznej zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2] badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych. Zatem efektywność eksperymentalna zostanie oparta na randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych w schemacie grup równoległych, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

W przypadku nieodnalezienia dowodów naukowych dla Omnitrope®, zostaną przedstawione badania dla produktu Genotropin®. Takie podejście wydaje się być usprawiedliwione i zgodne z regułami EBM. Produkt Omnitrope® został zarejestrowany w EU na podstawie wyników badań porównujących parametry farmakokinetyczne produktu Omnitrope® z produktem referencyjnym tj. preparatem Genotropin® [97]. W badaniach wykazano, iż porównywane produkty są równoważne. [27, 81] Szczegóły zostały przedstawione w AKL [56]

W celu oceny efektywności praktycznej (skuteczność i bezpieczeństwo) uwzględnione zostaną badania (obserwacyjne, postmarketingowe, rejestry) przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *Real-World Data*, RWD) analizujące ocenianą interwencję w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu.

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

5. Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoeconomicznych tj. wskazanie kierunku i zakresu raportu HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) w postaci roztworu do wstrzykiwań w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

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. [47]

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.

W związku z ogromnym problemem, jakim jest brak dostępu do leczenia pacjentów dorosłych z GHD, eksperci endokrynologii przygotowali „Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie”. [47] W niniejszym dokumencie przyjęto skrótowe określenie nazwy programu – Ogólnopolski Program GHD.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne/punkty końcowe, które będą przedmiotem oceny w ramach raportu HTA.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [77] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego. W celu

obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w przypadku leczenia niedoboru hormonu wzrostu, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego. W celu identyfikacji interwencji stanowiących polską praktykę kliniczną zasięgnięto opinii polskich ekspertów klinicznych, posiadających długoletnie doświadczenie w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. [49, 61]

Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie problemu decyzyjnego (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku pdf [49, 61]. W niniejszym dokumencie w przypadku wykorzystania opinii 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.*).

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

6. Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie

Ogólnopolski Program GHD został przygotowany przez grupę polskich ekspertów endokrynologii, pod kierownictwem konsultanta krajowego z dziedziny endokrynologii – prof. dr hab. med. Andrzeja Lewińskiego. Poniżej zamieszczono szczegółową listę autorów wraz z wyszczególnieniem ośrodków. [47]

Tabela 1 Autorzy Ogólnopolskiego Programu Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie [47]

Autorzy	Ośrodek
Prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński	Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź
dr hab. med. Joanna Smyczyńska	Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź
dr hab. med. Renata Stawerska	Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź
dr hab. med. Maciej Hilczer	Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź Klinika Endokrynologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny, Łódź
Prof. dr hab. med. Tomasz Bednarczuk	Klinika Chorób Wewnętrznych Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
Prof. dr hab. med. Marek Bolański	Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław
Prof. dr hab. med. Roman Junik	Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń
Prof. dr hab. med. Marek Ruchała	Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Poznań
Prof. dr hab. med. Anieli Syrenicz	Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
Prof. dr hab. med. Mieczysław Walczak	Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
Prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński	Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Prof. dr hab. med. Małgorzata Karbownik-Lewińska	Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź Zakład Endokrynologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Ogólnopolski Program GHD zwraca uwagę na problem, jakim jest brak dostępu do leczenia w populacji osób dorosłych z GHD w Polsce.

W programie wskazano, iż najpoważniejszymi konsekwencjami długotrwałego GHD u osób dorosłych są:

- Zwiększona częstość zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych;
- Częste złamania kości na tle osteoporozy;
- Pogorszenie jakości życia. [47]

Wskazaniem do leczenia substytucyjnego u osób dorosłych jest stwierdzenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu. Celem leczenia jest spowodowanie ustąpienia niekorzystnych objawów klinicznych oraz wyrównanie zaburzeń metabolicznych związanych z GHD oraz poprawa jakości życia chorych. [47]

Eksperti wskazują, że dotychczas osoby dorosłe z GHD bez względu na etiopatogenezę nie były w Polsce w sposób skoordynowany ewidencjonowane, diagnozowane i leczone, jakkolwiek 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. [47]

Niedobór hormonu wzrostu u osób dorosłych był problemem niedostatecznie uświadamianym i niezbyt wnikliwie analizowanym w naszym społeczeństwie. Wynikało to z dotychczas powszechnego stereotypu myślenia, iż hormon wzrostu potrzebny jest w okresie wzrostu organizmu i przestaje mieć istotne znaczenie po jego zakończeniu. [47]

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. Przypadki leczenia rhGH dorosłych pacjentów z GHD w naszym kraju były dotychczas nieliczne, co wynika z braku odpowiednich standardów postępowania, jak również z wysokiej ceny leku w przypadku zakupu indywidualnego. Brak jest jakichkolwiek opracowań dotyczących epidemiologii, etiologii oraz historii naturalnej GHD u osób dorosłych w Polsce. [47]

Eksperti przygotowali projekt programu lekowego, gdzie określono kryteria włączenia, wyłączenia i sposoby monitorowania chorych. Dodatkowo określone zostały oczekiwane efekty wprowadzenia programu lekowego. Podział uwzględnia trzy aspekty – zdrowotny, poznawczy oraz ekonomiczny. [71]

Aspekt
zdrowotny

1. Wprowadzenie Programu zakłada opracowanie i wdrożenie optymalnego algorytmu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego osób dorosłych z GHD na obszarze całego kraju.
2. Prawidłowe leczenie pacjentów z GHD zapobiega pogorszeniu jakości życia oraz innym odległym skutkom niedoboru hormonu wzrostu, wymagającym często wieloletniej terapii i rehabilitacji pacjentów.

Aspekt
ekonomiczny

1. Wprowadzenie Programu pozwoli na:
 - dokonywanie zakupów hurtowych leku, znacznie obniżając koszt transakcji
 - dokładne planowanie i prawidłową dystrybucję środków publicznych.
2. Prawidłowa terapia GHD 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.
3. 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.

Aspekt
poznawczy

1. Stworzenie centralnego rejestru dorosłych pacjentów z GHD pozwoli na opracowanie epidemiologii i etiopatogenezy tej jednostki chorobowej w Polsce oraz dokonanie wnikliwej analizy skuteczności terapii.
2. Realizacja zadań Programu pogłębi wiedzę na temat GHD u ludzi dorosłych zarówno wśród lekarzy i pielęgniarek, jak również wpłynie na zwiększenie poziomu oświaty zdrowotnej w społeczeństwie w zakresie omawianego zagadnienia.

7. Problem zdrowotny

7.1. Definiowanie problemu zdrowotnego

Znaczenie hormonu wzrostu (ang. *growth hormone*, GH) w okresie dzieciństwa i dojrzewania znane było już od dawna, jednak dopiero w latach 90-tych dokładnie określono rolę, jaką pełni on u osób dorosłych, a także opisano zespół objawów będących skutkiem jego niedoboru. [44]

Niedobór hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*, GHD), czyli somatotropinowa niedoczynność przysadki (SNP), u ludzi dorosłych może być spowodowana niedoborem GH, który wystąpił już w dzieciństwie (ang. *childhood onset*, CO-GHD) lub niedoborem GH nabytym w wieku dorosłym (ang. *adult onset*, AO-GHD) z różnych przyczyn. [17] Według klasyfikacji ICD-10, niedobór hormonu wzrostu jest przypisany kategorii E 23.0 – Niedoczynność przysadki.

Do zdefiniowania niedoboru GHD zostały użyte różne punkty odcięcia. Jednak zwołany przez *Growth Hormone Research Society*, Międzynarodowy Konsensus zdefiniował ciężkie GHD, jako GH <3 ng/mL (<3 µg/L) w teście hipoglikemii poinsulinowej. [55] Punkt odcięcia na poziomie <3 ng/mL został również wskazany przez ekspertów klinicznych. [49, 61, 71]

Należy mieć na uwadze, że niedobór hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych jest zaburzeniem wydzielania hormonu, które może wynikać z różnych przyczyn, takich jak postępujący proces chorobowy (guz), zabieg operacyjny czy mechaniczny uraz głowy. Dlatego pomimo niskich wskaźników zapadalności i rozpowszechnienia, trudno mu przypisać status choroby rzadkiej.

Należy pamiętać, że niedobór hormonu wzrostu u dorosłych jest schorzeniem o charakterze rzadkim, występującym w opinii brytyjskiego *The Society for Endocrinology* z częstością 2 przypadki na 10 000 osób. [11]

7.2. Etiologia i patogeneza

Hormon wzrostu jest wydzielany przez komórki przysadki mózgowej, głównie w nocy, w czasie snu wolnofalowego, pod kontrolą czynników podwzgórzowych: GHRH i somatostatyny. [38]

Hormon wzrostu działając w sposób bezpośredni oraz za pomocą mediatora - insulinopodobnego czynnika wzrostowego pierwszego (IGF-1) wpływa na procesy metaboliczne i proliferacyjne w tkankach. Pobudza syntezę białek w następstwie aktywacji transkrypcji i translacji. Odnacza się aktywnością lipolityczną, zwiększa oksydację lipidów i powoduje wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu w osoczu. [38]

GH jest hormonem działającym antagonistycznie do insuliny. Zmniejsza wychwyt i zużycie glukozy w mięśniach szkieletowych. Przyczynia się do zmniejszenia wydalania sodu i wody. [38]

Jak określono wcześniej niedobór GH może rozwinąć się w dzieciństwie (CO-GHD) lub w wieku dorosłym (AO-GHD). Niedobór GH w wieku dorosłym jest zwykle skutkiem uszkodzenia układu podwzgórzowo-przysadkowego przez proces chorobowy (guz, uraz, naciek zapalny), zabieg chirurgiczny lub radioterapię. Rzadko stwierdza się izolowany brak GH, najczęściej towarzyszą mu niedobory innych hormonów przysadkowych. Inną przyczyną niedoboru GH jest stopniowe obniżanie się jego wydzielania i spadek produkcji IGF-1 w przebiegu starzenia (somatopauza). [44]

Przyczyny niedoboru hormonu wzrostu

Tabela poniżej przedstawia główne przyczyny niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych z uwzględnieniem ich częstości. Jako wiodącą przyczynę niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych wskazuje się występowanie guzów w obrębie przysadki mózgowej, które poddawane są leczeniu operacyjnemu i/lub radioterapii. [3]

Tabela 2 Przyczyny GHD u dorosłych [3]

Przyczyna GHD u dorosłych	Częstość występowania
Guz przysadki mózgowej + leczenie operacyjne i/lub radioterapia	75%
Pozostałe guzy siodła tureckiego i okolicy okołosiodłowej (czaszkogardlak, oponiak, struniak) + leczenie	10%
Wady wrodzone (idiopatyczne, genetyczne, izolowany GHD lub wieloosiowy GHD)	5-10%
Choroby przysadki mózgowej o podłożu zapalnym, zakaźnym lub naczyniowym	2-3%
Uraz kręgosłupa szyjnego lub mózgu (TBI), krwotok podpajęczynówkowy	1-2%
Historia napromieniania w obrębie mózgu (w związku ze złośliwą chorobą krwi, guzem mózgu)	1-2%
Przyczyna nieznana	2-3%

Eksperti odpowiedzialni za utworzenie Ogólnopolskiego Programu GHD również wskazują, że najczęstszymi przyczynami GHD są guzy przysadki oraz czaszkogardlak. [47]

7.3. Rozpoznanie

Dorosłych z GHD należy podzielić na dwie grupy – pacjenci zdiagnozowani w dzieciństwie oraz osoby, u których GHD pojawiło się dopiero w wieku dorosłym, najczęściej z powodu uszkodzeń układu podwzgórzowo-przysadkowego. [32]

W przypadku dorosłych, u których GHD wystąpiło w dzieciństwie należy dokonać ponownej diagnostyki po osiągnięciu przez nich ostatecznej wysokości. U niektórych dorosłych po ponownym badaniu diagnostycznym, nie ma konieczności kontynuowania terapii zastępczej. [32]

Mimo, iż GHD u osób dorosłych jest zaburzeniem rzadkim, to objawy są subtelne i często spotykane – zmęczenie, słaba wydolność fizyczna, otyłość brzuszna. Ponadto, większości dorosłym z GHD towarzyszą niedobory innych hormonów przysadki, co komplikuje obraz kliniczny. W związku z tym w diagnostyce nie można polegać wyłącznie na objawach dotyczących wykrywania GHD. W takich przypadkach jak podwzgórzowa choroba przysadki, radioterapia, urazy głowy, należy kontrolnie przeprowadzać diagnostykę w kierunku GHD. [32]

W tabeli poniżej przedstawiono grupy pacjentów, u których zaleca się diagnostykę w kierunku GHD.

Tabela 3 Dorosli pacjenci, u których jest zalecana diagnostyka w kierunku GHD [32]

Dorosli pacjenci, u których jest zalecana diagnostyka w kierunku GHD
Osoby ze strukturalnymi uszkodzeniami regionu podwzgórzowo-przysadkowego np. gruczolak przysadki, czaszko gardlak.
Osoby po operacji w rejonie podwzgórzowo-przysadkowym.
Osoby z biochemicznymi dowodami niedoczynności przysadki np. centralna niedoczynność tarczycy.
Osoby z chorobami genetycznymi związanymi z niedoczynnością przysadki np. mutacje PIT-1, PROP-1.
Osoby po napromieniowaniu czaszki.
Osoby po umiarkowanym i ciężkim urazie mózgu i prawdopodobnie z krwotokiem podpajęczynówkowym.

W samej diagnostyce istotne jest stwierdzenie objawów klinicznych oraz potwierdzenie zmniejszonego wydzielonego GH. [38]

Diagnostyka niedoboru GH opiera się na oznaczeniu wydzielania hormonu wzrostu w testach stymulacyjnych lub w profilu dobowym (takie podejście jest konieczne ze względu na pulsacyjny charakter spontanicznego wydzielania GH). [38]

Poza oznaczenia poziomu GH w teście z insuliną (po uprzednim wyrównaniu niedoborów kortyzolu) należy oznaczyć poziom T₄ i hormonów gonadowych. W przypadku przeciwwskazań do testu z insuliną (zaburzenia krążenia

mózgowego, padaczka, choroba wieńcowa), stosuje się test z arginina, arginina i GHRH lub z samym glukagonem. [38]

Dodatkowym potwierdzeniem jest stwierdzenie obniżonego stężenia IGF-1 w osoczu oraz obecność zmian w układzie podwzgórzowo-przysadkowym w badaniu przy użyciu rezonansu magnetycznego. [48] Eksperci kliniczni wskazują, że oznaczenie poziomu IGF-1 nie stanowi kryterium rozpoczęcia terapii. Jednak obniżone stężenie IGF-1 stanowi dodatkowe potwierdzenie GHD, a poziom IGF-1 sprzed leczenia służy, jako informacja wyjściowa przy monitorowaniu skuteczności terapii. [49, 61]

Eksperci opracowujący Ogólnopolski Program GHD wskazują, że rozpoznanie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu opiera się na stwierdzeniu objawów klinicznych i zmniejszonego wydzielania GH (<3 ng/mL) w testach stymulacyjnych, po uprzednim wyrównaniu niedoborów kortyzolu, tyroksyny i steroidów płciowych, o ile takie niedobory występują. Zdaniem ekspertów u osób dorosłych testem z wyboru jest test z insuliną. Eksperci wskazują również na oznaczanie poziomu IGF-1. Niskie stężenie IGF-1 sugeruje niedobór GH, przy czym prawidłowe stężenie IGF-1 nie wyklucza rozpoznania GHD. [48, 49, 47]

7.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Objawy kliniczne

Wśród objawów niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych można wyróżnić zarówno symptomy przedmiotowe, jak i podmiotowe.

Tabela 4 Objawy przedmiotowe i podmiotowe GHD [47]

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe	Zmiany obserwowane w badaniach dodatkowych
- Oslabienie i łatwa męczliwość, uczucie stałego zmęczenia; - Obniżenie nastroju; - Zmniejszenie energii życiowej; - Pogorszenie kontaktów społecznych z nasiloną tendencją do izolacji; - Zaburzenie reakcji emocjonalnych; - Poczucie pogorszenia jakości życia; - Brak poczucia zdrowia.	- Obniżenie masy mięśniowej ze zmniejszeniem siły mięśni i wydolności fizycznej; - Wzrost masy ciała, tzw. „tkanka tłuszczowa centralna”, zwiększenie grubości fałdu skóry i tkanki tłuszczowej w nadbrzuszu, wzrost wskaźnika talia-biodra (WHR); - Skóra biała, zwłaszcza na twarzy, sucha, cienka, mało elastyczna, widoczne drobne zmarszczki pionowe i poziome na czole; - Owłosienie głowy przerzedzone, włosy miękkie, jedwabiste, cienkie;	- Zaburzenia gospodarki lipidowej sprzyjające rozwojowi miażdżycy (wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu i trójglicerydów, obniżenie HDL-cholesterolu); - Zmiany zanikowe mięśnia lewej komory serca; - Obniżenie gęstości mineralnej kości (osteoporoza, T score $<-2,5$ SD); - Zaburzenia funkcji nerek (obniżenie filtracji kłębkowej i przepływu nerkowego).

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe	Zmiany obserwowane w badaniach dodatkowych
	• Meszek na przedramionach, przerzedzone owłosienie dołów pachowych i okolicy łonowej; • Pocienie u chorych wyraźnie zmniejszone, na skutek zmian zanikowych gruczołów potowych; • Często niedociśnienie tętnicze i cechy niewydolności krążenia.	

Powikłania

Hormon wzrostu istotnie wpływa na budowę, proporcję i skład tkanek organizmu. U osób dorosłych z niedoborem GH należy zwrócić uwagę na zwiększoną masę tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała. Zmiany w składzie ciała mogą prowadzić do obniżenia wydolności wysiłkowej oraz pogorszenia samopoczucia. Ponadto, zmiany w składzie ciała mogą być czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia. [48]

GH wpływa nie tylko na wzrost kości, ale też warunkuje ich właściwy skład i gęstość mineralną. Badania wskazują na obniżoną gęstość mineralną kości oraz na większą częstość złamań u osób dorosłych z niedoborem GH. [48]

Stwierdzono, że GH wpływa na utrzymanie prawidłowej czynności układu sercowo-naczyniowego. U dorosłych z niedoborem GH wykazano częstsze oraz nasilone występowanie czynników ryzyka choroby wieńcowej. U osób ze stwierdzonym GHD zauważa się wyższe stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i trójglicerydów przy obniżeniu stężenia frakcji HDL. [48]

Rokowania

W następstwie długotrwałego niedoboru GH u osób dorosłych, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych oraz złamań kości na tle osteoporozy. U chorych można zaobserwować pogarszającą się jakość życia, przez co niezdolni są do pracy zarobkowej, a jeśli pracę podejmą – mają wyższy wskaźnik nieobecności i w efekcie zużywają znacznie więcej środków z budżetu ochrony zdrowia niż wynosi przeciętna dla ogółu społeczeństwa. [33]

Ekspert, którzy przygotowali Ogólnopolski Program GHD wskazują trzy główne konsekwencje długotrwałego GHD:

- zwiększona częstość zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych;
- częste złamania na tle osteoporozy;
- pogorszenie jakości życia. [47]

7.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą

7.5.1. Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych są ograniczone. W Polsce brak jest kompleksowych badań epidemiologicznych (brak aktualnych danych dotyczących chorobowości oraz zapadalności) w zakresie wnioskowanej jednostki chorobowej (w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano takich danych). [47] W opracowaniu wskazano zatem dane epidemiologiczne i literaturowe z innych krajów.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 2 publikacje *Bryant 2002* oraz *Sassolas 1999* [11, 80], w których przedstawiono dane dotyczące rozpowszechnienia niedoboru hormonu wzrostu oraz 2 badania, w których dokonano oceny zapadalności: *Sassolas 1999*, *Stochholm 2006* [80, 84].

W opinii brytyjskiego *The Society for Endocrinology* chorobowość wynosi 2 przypadki na 10 000. [11] We francuskim badaniu *Sassolas 1999* [80] chorobowość oszacowano na poziomie 4,6 na 100 000, co znacznie odbiega od wartości przedstawianych w publikacji *Bryant 2002*. W trzech badaniach populacyjnych przeprowadzonych na populacji hiszpańskiej dokonano oszacowania wskaźników epidemiologicznych dotyczących hipopituitaryzmu. Chorobowość oszacowano na 2,9 i 4,55 na 10 000 [74] oraz 3,75 na 10 000 (zachorowalność 2,07 na 100 000) [26]. Biorąc pod uwagę częstość występowania niedoboru GH w analizowanych kohortach wynoszącą około 60% szacunkowa chorobowość na GHD może wynieść 2,2 na 10 000. [25]

Należy jednak podkreślić, że dane dotyczące chorobowości na GHD mogą być znacznie przeszacowane, w związku z odwracalnością zaburzenia, które jest obserwowane u 25-75%. [21].

[REDACTED]

Dostępne badania dotyczące zapadalności pozwalają wnioskować o wyższej zapadalności mężczyzn w porównaniu do populacji kobiet. We francuskim

badaniu *Sassolas 1999* [80] zapadalność na GHD u osób dorosłych (AO-GHD) oszacowano na poziomie 1,2 przypadków na 100 000. W duńskim badaniu *Stochholm 2006* [84] oszacowanie zapadalności przedstawiono w zależności od momentu wystąpienia GHD. Wyniki przedstawiono odrębnie dla populacji AO-GHD oraz CO-GHD oraz łącznie dla tych obydwu populacji. Roczna zapadalność u pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, zdiagnozowanych w wieku dorosłym (18 roku życia) wyniosła 1,65 przypadków na 100 000, natomiast zapadalność bez względu na moment diagnozy 1,76 przypadków na 100 000.

W tabeli poniżej zestawiono dane w zidentyfikowanych badaniach.

Tabela 5 Chorobowość na GHD u osób dorosłych

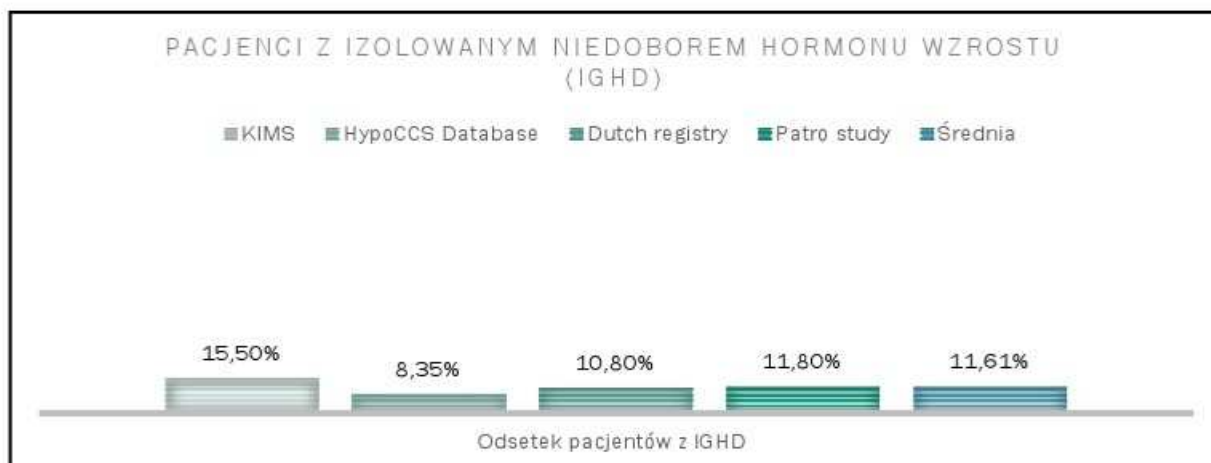
Kraj	Chorobowość ogółem na 10 000 osób	Źródło danych
Francja	4,6*	<i>Sassolas 1999</i> [80]
UK	2	<i>Bryant 2002</i> [11]

*na 100 000

Tabela 6 Zapadalność na GHD u osób dorosłych

Kraj	Rodzaj populacji	Zapadalność ogółem na 100 000 osób	Źródło danych
Dania	AO-GHD (początek GHD powyżej 18 r.ż.)	1,65 (95% CI: 1,57; 1,75)	<i>Stochholm 2006</i> [84]
	AO-GHD oraz CO-GHD łącznie	1,76 (95% CI: 1,69; 1,85)	
Francja	Osoby dorosłe (AO-GHD)	1,2	<i>Sassolas 1999</i> [80]

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dane dotyczące częstości występowania izolowanego niedoboru hormonu wzrostu pochodzące z rejestrów pacjentów przyjmujących GH: *KIMS*, *HypoCCS Database*, *Dutch registry*, *Patro Adult Study* [5, 8, 34, 94]. Średnio u około 12% pacjentów obserwowano izolowany niedobór hormonu wzrostu.



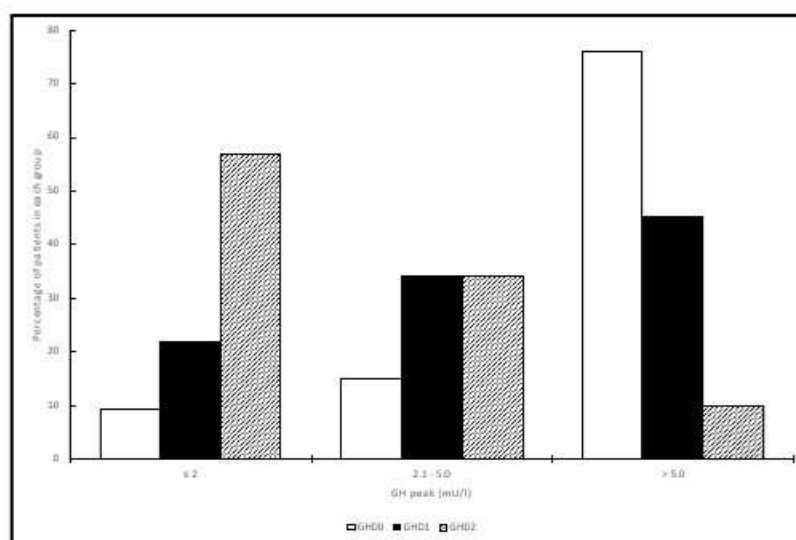
Wykres 1 Odsetek pacjentów z izolowanym niedoborem hormonu wzrostu (IGH) w rejestrach

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania prowadzone na populacji pacjentów z GHD, w których dokonano oszacowania częstości występowania poszczególnych niedoborów: *Toogood 1994* [91] oraz *Sassolas 1999* [80]. Wartości obserwowane w obu badaniach są zbieżne, szacując liczbę pacjentów, z co najmniej jednym dodatkowym niedoborem hormonu wzrostu na około 70%. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 7 Odsetek pacjentów, z co najmniej jednym dodatkowym niedoborem hormonu wzrostu

Parametr	Wartość	Źródło
Retrospektywne badanie epidemiologiczne (Francja)	65,39%	<i>Sassolas 1999</i> [80]
Badanie retrospektywne	71,58%	<i>Toogood 1994</i> [91]
Średnia	68,49%	Kalkulacja własna

W badaniu *Toogood 1994* [91] wykazano zależność pomiędzy liczbą niedoborów, a ciężkością niedoboru hormonu wzrostu. U pacjentów z niedoborem wyłącznie hormonu wzrostu odsetek pacjentów z ciężką postacią choroby (<2 ng/mL) nie przekraczał 10%. U pacjentów, z co najmniej jednym dodatkowym niedoborem odsetek ten był już dwukrotnie wyższy (21,73%), natomiast u pacjentów z 2 lub 3 dodatkowymi niedoborami częstość występowania poważnego niedoboru hormonu wzrostu sięgała prawie 60%.



Wykres 2 Odsetek pacjentów z ciężkim (<2 mU/L) niedoborem GH w zależności od liczby dodatkowych niedoborów - *Toogood 1994* [91]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania, w których dokonano oceny częstości występowania ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu. Badanie *Toogood 1994* ze względu na ostrzejsze kryteria definicji ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (<2 mU/L¹) nie włączono do dalszych kalkulacji. W badaniu *Sassolas 1999* obserwowano podobną jak w badaniu *Toogood 1994* zależność między liczbą dodatkowych niedoborów, a ciężkością niedoboru hormonu wzrostu. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego niedoboru GH zwiększało się wraz z liczbą dodatkowych niedoborów. W tabeli poniżej zestawiono zidentyfikowane dane, które stanowią bazę w dalszych kalkulacjach.

Tabela 8 Odsetek pacjentów z ciężkim (<3 ng/mL) niedoborem hormonu wzrostu

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów z ciężkim GHD w grupie pacjentów z GHD	85,27%	<i>Sassolas 1999</i> [80]

Szczegółowe kalkulacje zaprezentowane są w ramach BIA [60].

¹ przewiduje się włączenie do programu pacjentów z ciężką postacią GHD, definiowaną, jako wyrzut GH <3 ng/mL w jednym lub dwóch testach stymulacyjnych

7.5.2. Obciążenie chorobą

Perspektywa pacjenta

U pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu, którzy nie zostali poddani odpowiedniemu leczeniu, obserwuje się pogorszenie parametrów jakości życia. Nie bez znaczenia pozostaje również, że generalnie chorym nie zapewnia się kompleksowego wsparcia w postaci konsultacji psychologicznych, czy warsztatów aktywizacyjnych. [10, 35, 43, 79, 53]

Występujący niedobór hormonu wzrostu u pacjenta może negatywnie wpływać na kilka obszarów. W przypadku zdrowia psychicznego zmiana wizerunku ciała i negatywnego postrzegania go przez pacjenta może rodzić skutki emocjonalne, takie jak depresja. Chorzy mogą odczuwać problemy ze zdrowiem fizycznym objawiające się problemami ze snem, uczuciem zmęczenia, przyrostem masy ciała i tkanki tłuszczowej, przy jednoczesnej utracie masy mięśniowej i pogorszeniem parametrów kostnych. Odczuwana utrata energii, wydajności i motywacji może obniżać możliwości sprostania pracom domowym i chęci kontaktów społecznych (socjalizacji). Tymczasem wprowadzenie terapii zastępczej rhGH może skutkować poprawą parametrów jakości życia poprzez umożliwienie sprawnego funkcjonowania i polepszeniu jakości snu. [10]

Obciążenie niedoborem hormonu wzrostu przedstawiono w belgijskim badaniu (N=129) obejmującym dorosłych z nieleczonym GHD związanym z niedoczynnością przysadki po zabiegu przysadki mózgowej. Do oceny stanu zdrowia wykorzystano krótkoterminowe badanie stanu zdrowia (SF-36), a kwestionariusz dotyczący zdrowia i pracy wykorzystano do pomiaru strat produkcyjnych i wyników pracy. Analiza przeprowadzona przez *Hakkaart van Roijen 1998* [35] wskazała, że u pacjentów z niedoczynnością przysadki występuje obniżony stan zdrowia względem populacji ogółem (wyjątek 2 wymiarów skali SF-36 tj. ból i funkcjonowanie fizyczne).

W praktyce klinicznej do oceny jakości życia u dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu przeznaczona jest wyspecjalizowana skala - QoL-AGHDA (ang. *The Quality of Life In Adult Growth Hormone Deficiency Assessment*). Skala ta składa się z 25 pytań, na które można odpowiedzieć „tak” (1 punkt) lub „nie” (0 punktów). Wysoki wynik wskazuje na niską jakość życia. [50] Kwestionariusz QoL-AGHDA przedstawiono w załączniku 13.2.

Zdaniem ekspertów odpowiedzialnych za opracowanie Ogólnopolskiego Programu GHD, prawidłowe leczenie pacjentów z GHD zapobiega pogarszaniu się jakości życia oraz innym odległym skutkom niedoboru hormonu wzrostu, wymagającym często wieloletniej terapii i rehabilitacji. [47]

Perspektywa świadczeniodawcy

GHD jest złożoną chorobą, związaną z szeroką listą powikłań wpływających istotnie na funkcjonowanie całego organizmu chorego. Z racji na liczne powikłania (rozdział 7.4) pacjenci wymagają częstych wizyt u lekarzy specjalistów.

U chorych z GHD obserwuje się częstsze korzystanie z zasobów opieki zdrowotnej. W belgijskim badaniu *Hakkar van Roijen 1998* [35], obejmującym dorosłych z nieleczonym GHD (N=129) związanym z niedoczynnością przysadki po zabiegu przysadki mózgowej, średnia liczba dni pobytu w szpitalu wyniosła 3,5 dnia na chorego z GHD, względem 2,3 dnia dla osoby w populacji ogólnej. Osoby z GHD korzystały znacznie częściej z wizyt lekarskich (ogólnych - średnio 9,6 i specjalistycznych - 6,5) niż osoby w populacji ogółem (odpowiednio 2,1 i 1,5).

Przykład z Belgii wskazuje, że z powodu problemów zdrowotnych chorzy podejmujący pracę rocznie korzystali średnio z 19,8 dni urlopu chorobowego, czyli dwukrotnie częściej, niż osoby dorosłe w populacji ogółem. [35]

Wymierne korzyści względem wydatków na zdrowie wskazano w publikacji opartej na rejestrze pacjentów KIMS (*Saller 2006* [78]). Autorzy wykazali, że zastosowanie terapii zastępczej rhGH może przyczynić się do redukcji dni hospitalizacji nawet o 83% ($p<0,0001$) oraz redukcji absencji chorobowej o 63% ($p=0,0004$) i nie obserwuje się istotnych różnic pomiędzy kohortami ze Szwecji, Niemiec oraz Holandii. Podobnie jak w populacji belgijskiej, na bazie rejestru KIMS zwrócono uwagę na redukcję liczby wizyt u lekarza (w okresie 2 lat terapii rhGH; $p<0,05$).

Perspektywa społeczna

W społeczeństwie obserwuje się wymiar ekonomiczny obciążenia GHD.

W belgijskim badaniu *Hakkar van Roijen 1998* [35], z powodu problemów zdrowotnych, aż 11% chorych nie mogło podjąć pracy zarobkowej (w populacji ogółem jest to 4,8%).

Ocena nieobecności w pracy (absenteizm) była przedmiotem oceny w badaniu RCT - *Verheist 1997* [95]. Na skutek zastosowania leczenia rhGH odnotowano znamiennej redukcję liczby dni nieobecności w pracy względem wartości wyjściowych w trakcie pomiarów po 6, 12, 18 oraz 24 miesiącach. U pacjentów przyjmujących placebo w trakcie 6 miesięcy badania nie zaobserwowano redukcji liczby dni nieobecności pracy.

W hiszpańskim badaniu *Sanmarti 1999* [79] dokonano oceny produktywności (poprzez ocenę liczby dni nieobecności w pracy) u 320 pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu oraz niedoborem, co najmniej jednego innego

hormonu (1 rok). Łączna liczba utraconych dni dla obserwowanej kohorty pacjentów wyniosła 6 598/rok, natomiast mediana/pacjenta 21 dni.

Wymierne korzyści w produktywności wykazano w publikacji opartej na rejestrze KIMS (*Saller 2006* [78]). Do analizy zostały włączone kohorty pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu pacjentów z Niemiec, Szwecji oraz Holandii (N=503). Autorzy wykazali, że zastosowanie terapii zastępczej rhGH może przyczynić się do redukcji dni absencji w pracy o 63% ($p=0,0004$), w okresie 2 lat terapii rhGH ($p<0,05$). Na podstawie rejestru KIMS przygotowana została również publikacja prezentująca wyniki dotyczące absenteizmu w 12 krajach, również pozaeuropejskich (*Hernberg-Stahl 2001* [37]). Po 12 miesiącach leczenia odnotowano znamiennej redukcję nieobecności dni w pracy względem wartości wyjściowych ($p<0,05$). W publikacji *Svensson 2004* [87] przedstawiono natomiast wyniki dla kohorty szwedzkiej z rejestru KIMS, którą stanowiła próba 237 dorosłych z GHD. Dla 84 pacjentów (praca na pełen etat, część etatu, studia) odnotowano znamiennej statystycznie ($p<0,001$) względem wartości wyjściowych redukcję liczby dni nieobecności w pracy po 1 oraz 2 latach trwania terapii.

A zatem, zasadne jest uwzględnienie w analizie ekonomicznej również perspektywy społecznej uwzględniającej koszty i efekty pośrednie (koszty utraconej produktywności z powodu nieobecności w pracy).

Zdaniem zespołu ekspertów odpowiedzialnych za opracowanie Ogólnopolskiego Programu GHD, prawidłowa terapia 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. Dodatkowo eksperci wskazują, 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. [47]

7.6. Aktualne postępowanie medyczne

7.6.1. Leczenie

Wszyscy pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu wymagają leczenia substytucyjnego prowadzonego przez całe życie. Jego celem jest ograniczenie lub zniwelowanie objawów klinicznych związanych z omawianym zaburzeniem. [48]

Postępowanie w zespole niedoboru GH polega na leczeniu uzupełniającym z użyciem ludzkiego, rekombinowanego hormonu wzrostu (rhGH). Stosuje się go we wstrzyknięciach podskórnych codziennie przed snem, zgodnie z naturalnym rytmem wydzielania. Obecnie uważa się, że dawka początkowa powinna być jak najniższa (0,15-0,3 mg/d), a następnie stopniowo zwiększana tak, aby stężenie IGF-1 w osoczu było prawidłowe. Leczenie zawsze powinno być indywidualizowane. Wystąpienie objawów niepożądanych może wymagać okresowego lub stałego zmniejszenia dawki leku. [44]

Obecnie leczenie osób dorosłych z GHD nie jest objęte refundacją. Brak dostępu do refundowanej opcji terapeutycznej skutkuje trudnością w identyfikacji pacjentów dorosłych (AO-GHD), którzy kwalifikować by się mogli do leczenia rhGH (brak widoczności pacjentów w systemie). [44, 47]

Bezwzględne przeciwwskazania do stosowania rhGH u osób dorosłych są nieliczne. Są to: choroba nowotworowa (w szczególności rak sutka i gruczołu krokowego), nadciśnienie śródczaszkowe, retinopatia proliferacyjna oraz II i III trymestr ciąży. [48]

Zdaniem ekspertów klinicznych, terapia rhGH przynosi istotne korzyści kliniczne, zarówno, jeśli chodzi o wyrównanie zaburzeń metabolicznych związanych z ciężkim GHD, zapobieganie rozwojowi powikłań, jak i w aspekcie poprawy jakości życia chorych. [44, 47, 48]

7.6.2. Wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedoboru hormonu wzrostu przeprowadzono wyszukiwanie literatury.

Zidentyfikowano wyłącznie opracowania zagraniczne. Wśród odnalezionych materiałów znalazły się wytyczne: *AACE 2009* [19], *Endocrine Society 2011* [54], *GH Research Society 2007* [39], *Consensus Workshop, Kanada 2006* [93], *Pituitary Society and the European Neuroendocrine Association 2008*

[31], *European Society for Paediatric Endocrinology 2005* [18]. W przypadku towarzystw, które opublikowały wytyczne kliniczne w kilku wersjach, wybrano te najnowsze.

Szczegółowe informacje na temat odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, zamieszczono poniżej.

Poziom dowodów oraz stopień rekomendacji zamieszczono w załączniku 13.1.

Tabela 9 Uwzględnienie terapii zastępczej rhGH w zagranicznych wytycznych klinicznych leczenia GHD

Towarzystwo	Rok	Treść wytycznych
AACE [19]	2009	1) GHD u dorosłych jest dobrze rozpoznawalnym zespołem klinicznym, który w przypadku niepodjęcia leczenia wiąże się z występowaniem ciężkich chorób współistniejących. (A,1) 2) rhGH powinien być przepisywany tylko pacjentom z objawami klinicznymi sugerującymi GHD i z biochemicznie udowodnionym występowaniem u osoby dorosłej GHD (A,1) 3) Dorosli pacjenci z rozpoznaniem GHD w dzieciństwie (CO-GHD), którzy leczeni byli rhGH w dzieciństwie, powinni zostać poddani ponownemu badaniu, po osiągnięciu ostatecznego wzrostu. Terapię należy przerwać, na co najmniej 1 miesiąc, aby ustalić ich poziom GH przed ponownym wdrożeniem leczenia. Wyjątek stanowią pacjenci ze znanymi mutacjami, wadami embrionalnymi/wrodzonymi, nieodwracalnymi zmianami przysadki lub z niedoborem, co najmniej 3 hormonów przysadki mózgowej oraz poziomem IGF-1 w surowicy poniżej poziomu właściwego dla wieku i płci. (A,1) 4) Złotym standardem w diagnostyce GHD jest test ITT (test tolerancji insuliny)
<i>Endocrine Society</i> [54]	2011	1) Zaleca się podawanie rhGH. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, rozpoczynając od niższych dawek i stopniowo zwiększać/zmniejszać w zależności od odpowiedzi klinicznej, działań niepożądanych oraz poziomu IGF-1. 2) Leczenie rhGH u dorosłych z GHD przynosi znaczne korzyści kliniczne w składzie ciała i ogólnej zdolności do ćwiczeń (1/QQQE), a także poprawia jakość życia pacjentów (2/QQE). 3) Zaleca się, by dawki rhGH uwzględniały płeć, poziom estrogenu i wiek (1/QQQQ). 4) Sugeruje się by podczas leczenia rhGH pacjenci byli poddawani ocenie co 1-2 miesiące oraz pół roku po zakończeniu leczenia. Ocenić należy odpowiedź kliniczną, działania niepożądane, poziom IGF-1 i pozostałe parametry związane z odpowiedzią na rhGH (2/QQEE). Terapia rhGH jest skuteczna dla wielu osób z GHD. Istotne jest określenie odpowiednich kandydatów do zastosowania rhGH. Potwierdzenie występowania GHD przed rozpoczęciem terapii ma zasadnicze znaczenie i zazwyczaj obejmuje badanie biochemiczne. Wykazane korzyści z leczenia obejmują poprawę składu ciała, polepszenie wydolności wysiłkowej, czy poprawę jakości życia. Dawkowanie powinno być zindywidualizowane, a okresowe monitorowanie jest konieczne dla oceny działań niepożądanych oraz korzyści klinicznych.
GHRS [39]	2007	1) Ciężki GHD jest diagnozowany z wykorzystaniem wskaźników biochemicznych. U pacjentów z chorobą podwzgórzowo-przysadkową, zespół GHD w populacji osób dorosłych charakteryzuje się zaburzeniami w składzie ciała, zaburzeniami funkcjonowania fizycznego i psychologicznego. 2) Wśród pacjentów z GHD, którzy podlegają leczeniu znajdują się pacjenci: a) Z objawami choroby podwzgórzowo-przysadkowej (z przyczyn: hormonalnych, strukturalnych, genetycznych); b) Poddani napromieniowaniu w obrębie czaszki lub leczeniu guza; c) Z urazowym uszkodzeniem mózgu lub krwotokiem podajęczynówkowym. 3) Celem terapii zastępczej jest korygowanie nieprawidłowości: metabolicznych, funkcjonalnych i psychologicznych związanych z GHD. Wszyscy pacjenci z udokumentowaną ciężką GHD kwalifikują się do leczenia rhGH.
<i>Consensus Workshop, Ottawa, Kanada</i> [93]	2006	1) Cechy kliniczne dorosłych z GHD są niespecyficzne i mniej bezpośrednie niż u dzieci, u których w przypadku GHD można zaobserwować znaczące oznaki opóźnienia wzrastania. GHD u dorosłych związane jest z zaburzeniami metabolicznymi i sercowo-naczyniowymi. 2) Po zdiagnozowaniu GHD należy stosować terapię zastępczą rhGH (pod nadzorem endokrynologa). Złotym standardem diagnozowania GHD jest test tolerancji insuliny

Towarzystwo	Rok	Treść wytycznych
		(ITT). 3) Dawka stosowana u dzieci jest związana z większą częstotliwością wystąpienia działań niepożądanych niż u dorosłych i znacząco związana ze zwiększoną opornością na insulinę, ryzykiem nietolerancji glukozy i cukrzycą typu 2. 4) Osoby dorosłe powinny rozpocząć leczenie niższymi dawkami niż te stosowane w populacji pediatrycznej. 5) rhGH można podawać samodzielnie, w postaci pojedynczej iniekcji podskórnej w jamę brzuszną, najlepiej wieczorem. 6) Dawkę należy zwiększać o 0,1mg na dobę, co 2-3 miesiące, w celu uzyskania poprawy objawów, co może trwać od 6 do 12 miesięcy. 7) Leczenie należy przerwać w obecności aktywnej choroby nowotworowej oraz niekontrolowanej cukrzycy.
<i>Pituitary Society and the European Neuroendocrine Association [31]</i>	2008	1) Oznaczenie poziomu IGF-1 w surowicy powinno być badaniem wykonywanym przed wprowadzeniem terapii zastępczej rhGH. Nie ma dowodów, że takie badania jak wolne IGF-1, IGFBP-3 czy ALS mają wartość kliniczną. 2) Pomimo, że ITT jest testem prowokacyjnym to jego brak powtarzalności oraz występowanie skutków ubocznych u pacjentów z grup wysokiego ryzyka ogranicza jego zastosowanie. 3) Pacjenci cierpiący na TBI lub krwotok podpajęczynówkowy powinni być badani pod kątem GHD. 4) Obecnie dostępne dane umożliwiają dokonanie analizy koszt/korzyść w sposób niezwykle nieprecyzyjny. Terapia zastępcza rhGH jest terapią długoterminową, dlatego kluczowe jest zbieranie danych np. QOL i wykorzystanie opieki zdrowotnej w celu określenia ekonomicznego uzasadnienia inwestycji.
<i>European Society for Paediatric Endocrinology [18]</i>	2005	1) Pomiar IGF-1 jest obecnie najlepszym biochemicznym markerem odpowiedzi GH. 2) U pacjentów w okresie przejściowym należy dokonać ponownej oceny i kwalifikacji do leczenia. U pacjentów, którzy przerywają leczenie rhGH zaleca się długotrwały nadzór. 3) Pacjenci w fazie przejściowej powinni rozpocząć terapię rhGH w dawce 0,2-0,5 mg/dobę, a następnie dostosować dawkę na podstawie oznaczeń IGF-1.

7.6.3. Podsumowanie odnalezionych wytycznych

Według odnalezionych wytycznych klinicznych podstawowym celem leczenia jest maksymalizacja korzyści klinicznych i minimalizacja skutków ubocznych. [19, 39, 54, 93]

Celem terapii zastępczej rhGH w przypadku GHD u osób dorosłych jest poprawa struktury ciała, zachowanie masy kostnej, normalizacja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, utrzymanie prawidłowego stanu IGF-1 oraz optymalnego poziomu funkcjonowania fizycznego i psychologicznego. [19, 39, 54, 93]

Jedynym wskazywanym przez wytyczne kliniczne sposobem leczenia niedoborów hormonu wzrostu jest terapia zastępcza rhGH.

Zaleca się by dawka podawana była indywidualnie, z uwzględnieniem wyników badań dla danego pacjenta. [19, 39, 54, 93]

Wytyczne wskazują na podawanie rhGH, w postaci iniekcji podskórnej, najlepiej wieczorem (zbliżenie do schematu wydzielania GH przez zdrowy organizm nocą/wieczorem). [39, 93]

Najczęściej stosowaną metodą diagnostyczną GHD jest ITT (test tolerancji insuliny). [19, 39, 54, 93] Wytyczne opracowane przy współpracy *Pituitary Society* oraz *the European Neuroendocrine Association* wskazują, że jest to test o niskiej powtarzalności, dlatego też zalecają oznaczanie poziomu IGF-1 w surowicy w celu diagnozy GHD.

Najnowsze zidentyfikowane wytyczne – *Molitch 2011* [54] wskazują, że w przypadku, gdy korzyści z leczenia są osiąmane – nie ma powodu, by przerywać leczenia. Z drugiej strony, jeśli po roku nie ma żadnych widocznych, obiektywnych korzyści z leczenia, należy rozważyć przerwanie leczenia. [54]

Ponadto, zidentyfikowano wytyczne dotyczące leczenia pacjentów po urazie mózgu, opracowane przez AACE. Wytyczne wskazują, iż w populacji pacjentów po urazie mózgu mogą znaleźć się pacjenci z niedoborem GH, u których wskazuje się na stosowanie terapii z wykorzystaniem hormonu wzrostu. [63]

Celem terapii zastępczej rhGH u osób dorosłych z GHD jest poprawa struktury ciała, zachowanie masy kostnej, normalizacja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, utrzymanie prawidłowego stanu IGF-1 oraz optymalnego poziomu funkcjonowania fizycznego i psychologicznego. [39]

7.6.4. Zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie refundowanych w Polsce u dorosłych z GHD

W oparciu o aktualny wykaz leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (26.04.2018 r.) [62] preparaty somatropiny są objęte bezpłatnymi programami lekowymi jedynie w populacji pediatrycznej. Szczegóły przedstawiono w tabeli.

Tabela 10 Opcje terapeutyczne stosowane w Polsce w leczeniu GHD

Refundacja – grupa	Substancja	Produkt Lekniczy	Wskazanie
1077.0, Somatropinum	Somatropinum	Genotropin 12, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 mg	B.42., B.41., B.38., B.19.
		Genotropin 5,3, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 mg	
		Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 mL (30 j.m.)	B.42.; B.41., B.38., B.19., B.64.
		Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 mL (15 j.m.)	

Wymienione w tabeli programy lekowe obejmują:

- B.19. – Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10 E 23);
- B.38. – Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (IC-10 N 18);
- B.41. – Leczenie Zespołu Prader-Willi (ICD-10 Q87.1);
- B.42. – Leczenie niskorosłych dzieci z Zespołem Turnera (ZT) (ICD-10 Q 96)
- B.64. – Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9).

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że jeden z programów o przeznaczeniu pediatrycznym przewiduje kontynuację leczenia w wieku dorosłym, jeśli nie wystąpią inne przeciwwskazania kontynuacji według przedstawionych w programie kryteriów („Świadczeniobiorcy po ukończeniu 18 r. z. kontynuują terapię na zasadach określonych w programie do czasu spełnienia któregośkolwiek z kryteriów wyłączenia.”). [62]

Obecnie dorośli pacjenci z GHD nie są objęci refundowanym leczeniem substytucyjnym z wykorzystaniem jedynej opcji terapeutycznej, jaką stanowi rhGH.

7.7. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Omnitrope® (somatotropina, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 mL oraz 10 mg/1,5 mL), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego.

Wybór populacji docelowej był determinowany wskazaniami rejestracyjnymi dla produktu Omnitrope®, wytycznymi klinicznymi oraz proponowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego.

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym zamieszczonym w ChPL, produkt Omnitrope® wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów ze znacznym (tj. ciężkim) niedoborem hormonu wzrostu. Leczeniem powinni być objęci pacjenci, u których początek choroby pojawił się w wieku dorosłym (następstwo rozpoznanej patologii podwzgórzowej lub przysadkowej), jak i Ci u których początek choroby nastąpił w dzieciństwie z przyczyn wrodzonych, genetycznych, nabytych czy idiopatycznych. [17]

Kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wskazują precyzyjnie wnioskowaną populację docelową.

Zgodnie z założeniami proponowanego programu lekowego do leczenia somatropiną powinni zostać włączeni pacjenci u których stwierdza się [71]:

- objawy niedoboru hormonu wzrostu;
- stężenie IGF-I poniżej zakresu wartości prawidłowych;
- potwierdzenie ciężkiego niedoboru GH na podstawie:
 - u osób dorosłych nieleczonych w dzieciństwie z powodu GHD (AO-GHD) - obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/mL) w 2 różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanej GHD lub w 1 teście stymulacyjnym w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu co najmniej niedoboru kortyzolu i L-tyroksyny);
 - u młodzieży i osób dorosłych leczonych wcześniej z powodu GHD (CO-GHD) - obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/mL) w 2 różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanej GHD lub w 1 teście stymulacyjnym w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu co najmniej niedoboru kortyzolu i L-tyroksyny);
 - w przypadku występowania wielohormonalnej niedoczynności przysadki w zakresie wszystkich osi (z wyjątkiem prolaktyny) i potwierdzeniem przyczyny organicznej lub genetycznej tego stanu, możliwe jest odstąpienie od wykonania testów stymulacyjnych i przyznanie leczenia rhGH na podstawie obniżonego stężenia IGF-I.
- brak przeciwwskazań do terapii GH stwierdzonych na podstawie wyników badań ogólnych lub obrazowych (w szczególności MRI okolicy podwzgórzowo-przysadkowej lub TK z kontrastem) w celu wykluczenia czynnego procesu nowotworowego.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do zaproponowanego programu lekowego wszystkie kryteria kwalifikacji muszą być spełnione (łącznie).

A zatem, autorzy Ogólnopolskiego Programu GHD zaznaczyli, że hormon wzrostu należy podawać pacjentom dorosłym (tj. powyżej 18 r.ż.) oraz młodzieży (tj. po zakończeniu terapii promującej wzrastanie). Wynika to m.in. z zapisu zawartego w ChPL, który 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. [47]

Program lekowy umożliwi dokładne określenie populacji, która może osiągnąć największą korzyść ze stosowania rhGH oraz ograniczy możliwość jego nadużywania.

Powyższe wskazanie jest zgodne z rekomendacjami zagranicznych towarzystw endokrynologicznych opracowujących wytyczne leczenia GHD. Według wytycznych jedynym sposobem leczenia niedoborów hormonu wzrostu jest podawanie GH. [19, 54, 39, 93, 31, 18]

Biorąc pod uwagę powyższe, somatropina powinna być stosowana w populacji osób dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu (GH <3 ng/mL).

8. Interwencja oceniana

8.1. Opis świadczenia

8.1.1. Mechanizm działania

Somatropina jest silnie działającym hormonem, który odgrywa istotną rolę w metabolizmie lipidów, węglowodanów i białek. U dzieci z niewystarczającą ilością endogennego hormonu wzrostu somatropina stymuluje wzrost ciała na długość i zwiększa tempo wzrostu. Zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci somatropina 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. Oprócz nasilania lipolizy, somatropina zmniejsza wychwyt triglicerydów przez pokłady tkanki tłuszczowej w organizmie. Somatropina zwiększa stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1, *Insulin-like Growth Factor-1*) oraz białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu-3 (IGFBP3, *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3*) w surowicy. [17]

8.1.2. Wskazania rejestracyjne

Niemowlęta, dzieci i młodzież [17]:

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

Dorośli [17]:

- Terapia zastępcza u dorosłych ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu.
- Początek choroby w wieku dorosłym: pacjenci, u których występuje ciężki niedobór hormonu wzrostu związany z niedoborami wielu hormonów w następstwie rozpoznanej patologii podwzgórzowej lub przysadkowej i u których występuje niedobór przynajmniej jednego hormonu przysadkowego niebędącego prolaktyną. U takich pacjentów należy przeprowadzić odpowiedni test dynamiczny w celu potwierdzenia lub wykluczenia niedoboru hormonu wzrostu.
- Początek choroby w dzieciństwie: pacjenci, u których występował niedobór hormonu wzrostu w dzieciństwie w następstwie przyczyn wrodzonych, genetycznych, nabytych lub idiopatycznych. U pacjentów, u których występował niedobór hormonu wzrostu w dzieciństwie, należy przeprowadzić ponowną ocenę zdolności wydzielania hormonu wzrostu po ukończeniu procesu wzrastania. U pacjentów z dużym prawdopodobieństwem trwałego niedoboru hormonu wzrostu, tzn. przyczyną wrodzoną lub niedoborem hormonu wzrostu wtórnym po chorobie przysadkowej/podwzgórzowej lub po urazie, stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu I (ang. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1) wynoszące SDS <-2 bez leczenia hormonem wzrostu przez co najmniej 4 tygodnie, należy uważać za wystarczający dowód na głęboki niedobór hormonu wzrostu. Wszyscy inni pacjenci wymagają przeprowadzenia testu IGF-1 i jednego testu stymulacji hormonu wzrostu.

8.1.3. Wnioskowane wskazanie

Ciężki niedobór hormonu wzrostu (GHD; definiowane jako GH <3 ng/mL) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, zdiagnozowany w wieku dorosłym (ang. *adult onset growth hormone deficiency*, AO-GHD) lub w dzieciństwie (ang. *childhood onset growth hormone deficiency*, CO-GHD).

8.1.4. Dawkowanie i sposób podania

Diagnostyka i leczenie somatropiną powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarzy z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu pacjentów z zaburzeniami wzrostu. [17]

Dawkowanie

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. Dawkę należy stopniowo zwiększać lub zmniejszać zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjenta ustalonymi na podstawie stężenia IGF-1.

U pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, który wystąpił w wieku dorosłym, leczenie należy rozpocząć od małej dawki 0,15 - 0,3 mg na dobę. Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta, co określa stężenie IGF-1.

W obu przypadkach celem leczenia jest osiągnięcie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. *Insulin-like Growth Factor-I*, IGF-1) w zakresie 2 SDS od średniej skorygowanej względem wieku. Pacjentom z prawidłowymi stężeniami IGF-1 na początku leczenia należy podawać hormon wzrostu do osiągnięcia poziomu IGF-1 w górnym zakresie wartości prawidłowych, nieprzekraczającego 2 SDS. Odpowiedź kliniczna i działania niepożądane mogą być także wskazówką w ustalaniu dawki. Wiadomo, że u niektórych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu stężenia IGF-1 nie wracają do normy mimo dobrej odpowiedzi klinicznej i tym samym nie wymagają zwiększania dawki. Dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę. U kobiet mogą być wymagane większe dawki niż u mężczyzn, a mężczyźni wykazują z czasem zwiększoną wrażliwość na IGF-1. Oznacza to, że u kobiet, szczególnie tych, które otrzymują doustną estrogenową hormonalną terapię zastępczą, istnieje niebezpieczeństwo nieosiągnięcia wymaganej dawki, podczas gdy u mężczyzn istnieje niebezpieczeństwo przekraczania wymaganej dawki. Dlatego co 6 miesięcy należy sprawdzać, czy dawka hormonu wzrostu jest odpowiednia. Ponieważ wraz z wiekiem zmniejsza się prawidłowe fizjologiczne wytwarzanie hormonu wzrostu, może być konieczne zmniejszenie dawki.

Powyżej wskazany sposób dawkowania jest zgodny z zapisami w ChPL [17], natomiast w opinii ekspertów odpowiedzialnych za przygotowanie projektu Programu Lekowego dawkowanie określono w przedziale 0,1-0,8 mg/dobę. [71]

Sposób i czas trwania podawania

Wstrzyknięcia należy wykonywać podskórnie, zmieniając miejsce podania w celu uniknięcia zaników tkanki tłuszczowej (lipoatrofii). [17]

8.1.5. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [17]

Nie wolno stosować somatropiny, jeśli istnieją dowody na aktywność nowotworu. Przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu należy zakończyć leczenie przeciwnowotworowe, nowotwory wewnątrzczaszkowe muszą być nieaktywne. Leczenie należy przerwać w przypadku dowodu na rozrost nowotworu. [17]

Somatropiny nie wolno stosować do wspomagania wzrostu u dzieci ze skostniałymi przynasadami kości. [17]

Nie wolno leczyć somatropiną pacjentów z ostrymi stanami krytycznymi, u których wystąpiły powikłania po operacjach na otwartym sercu, operacjach brzusznych, urazach wielonarządowych, ostrej niewydolności oddechowej lub podobnych stanach. [17]

8.1.6. Działania niepożądane

U pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu występuje zmniejszenie 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. Te działania niepożądane są zwykle łagodne do umiarkowanych, pojawiają się w ciągu pierwszych miesięcy leczenia i ustępują samoistnie lub po zmniejszeniu dawki preparatu. [17]

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. [17]

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. [17]

Tabela poniżej zawiera działania niepożądane przedstawione w oparciu o klasyfikację narządów i układów oraz o częstość występowania stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);

bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). [17]

Tabela 11 Działania niepożądane [17]

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

^Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

8.1.7. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej. [17]

Wrażliwość na insulinę [17]

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 [17]

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 [17]

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 [17]

U małej liczby pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, spośród których niektórzy byli leczeni somatropiną, zgłaszano występowanie białaczki. Nie istnieją jednak dowody na częstsze występowanie białaczki u osób bez czynników predysponujących otrzymujących hormon wzrostu.

Przeciwciała [17]

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 [17]

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 [17]

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.

8.1.8. Informacje dotyczące rejestracji leku Omnitrope®

Ocenianą interwencję stanowi somatropina (Omnitrope®). Somatropina jest silnie działającym hormonem, który odgrywa istotną rolę w metabolizmie lipidów, węglowodanów i białek [17]. Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 12 Oceniana interwencja Omnitrope® [17]

Informacje	Dane na temat produktu Omnitrope®
Nazwa handlowa; dawka	Omnitrope® 1,5 mg/mL
Substancja czynna	Somatropina
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań
Droga podania	Podskórnie
Zawartość opakowania (wnioskowana)	1,5 ml roztworu we wkładzie (bezbarwne szkło typu I) z jednej strony z tłokiem (bromobutyl pokryty silikonem) oraz krążkiem (bromobutyl) i nakładką (aluminium) z drugiej strony. Opakowania po 1, 5 i 10.
Numer dopuszczenia do obrotu	EU/1/06/332/001
Grupa farmakoterapeutyczna	Hormony przedniego płata przysadki mózgowej i ich analogi
Kod ATC	H01AC01
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	12 kwietnia 2006 r.
Dawkowanie i czas trwania leczenia	- 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. Dawkę należy stopniowo zwiększać lub zmniejszać zgodnie

Informacje	Dane na temat produktu Omnitrope®
	z indywidualnymi wymaganiami pacjenta ustalonymi na podstawie stężenia IGF-1. - U pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, który wystąpił w wieku dorosłym, leczenie należy rozpocząć od małej dawki 0,15 - 0,3 mg na dobę. Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta, co określa stężenie IGF-1. - 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. <u>Dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę.</u>
Wskazanie rejestracyjne	<u>Niemowlęta, dzieci i młodzież</u> -Zaburzenia wzrostu wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu, GHD). -Zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera. -Zaburzenia wzrostu związane z przewlekłą niewydolnością nerek. -Zaburzenia wzrostu (wynik odchylenia standardowego SDS) aktualnego wzrostu <-2,5 i SDS skorygowany względem wzrostu rodziców <-1) u dzieci i młodzieży z masą i (lub) długością ciała urodzeniową <-2 odchylenia standardowe, które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres 4 lat życia lub dłuższy (tempo wzrostu) podczas ostatniego roku SDS <0. -Zespół Pradera-Willego w celu poprawy wzrostu i budowy ciała. Rozpoznanie zespołu PWS powinno zostać potwierdzone odpowiednimi badaniami genetycznymi. <u>Dorośli</u> -Terapia zastępcza u dorosłych ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu. -<u>Początek choroby w wieku dorosłym:</u> Pacjenci, u których występuje ciężki niedobór hormonu wzrostu związany z niedoborami wielu hormonów w następstwie rozpoznanej patologii podwzgórzowej lub przysadkowej i u których występuje niedobór przynajmniej jednego hormonu przysadkowego niebędącego prolaktyną. U takich pacjentów należy przeprowadzić odpowiedni test dynamiczny w celu potwierdzenia lub wykluczenia niedoboru hormonu wzrostu. -<u>Początek choroby w dzieciństwie:</u> Pacjenci, u których występował niedobór hormonu wzrostu w dzieciństwie w następstwie przyczyn wrodzonych, genetycznych, nabytych lub idiopatycznych. U pacjentów, u których występował niedobór hormonu wzrostu w dzieciństwie, należy przeprowadzić ponowną ocenę zdolności wydzielania hormonu wzrostu po ukończeniu procesu wzrastania. U pacjentów z dużym prawdopodobieństwem trwałego niedoboru hormonu wzrostu, tzn. przyczyną wrodzoną lub niedoborem hormonu wzrostu wtórnym po chorobie przysadkowej/podwzgórzowej lub po urazie, stężenie IGF-1 wynoszące SDS <-2 bez leczenia hormonem wzrostu, przez co najmniej 4 tygodnie, należy uważać za wystarczający dowód na głęboki niedobór hormonu wzrostu. Wszyscy inni pacjenci wymagają przeprowadzenia testu IGF-1 i jednego testu stymulacji hormonu wzrostu.
Wskazanie wnioskowane	Ciężki (tj. znaczny) niedobór hormonu wzrostu u osób dorosłych.
Lek sierocy	Nie
Choroba sieroca	Nie
Sposób finansowania	Aktualny brak finansowania w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce^

Informacje	Dane na temat produktu Omnitrope®
Podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu	Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria
Warunki refundacji	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Ordynowanie leku możliwe jest przez lekarzy specjalistów (endokrynologów) z doświadczeniem w leczeniu GHD.
Monitorowanie stosowania technologii	Zgodnie z programem lekowym
Niezbędne informacje dla pacjenta/opiekuna	Dawkowania i sposób podania, przeciwwskazania, możliwe działania niepożądane, konieczne środki ostrożności, częstość wizyt kontrolnych

*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) [62]

8.2. Rekomendacje refundacyjne dla somatropiny

Przegląd rekomendacji refundacyjnych (europejskich i światowych) przeprowadzono na stronach agencji: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [1], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [12], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [57], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [81], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [64], PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [66], IRF (*Institute for Rational Farmakoterapi*) [41], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [6], HAS (*Haute Autorite de Sante*) [36].

8.2.1. Rekomendacje polskie (AOTMiT)

Produkt Omnitrope® stosowany w leczeniu osób dorosłych nie był do tej pory oceniany przez AOTMiT.

8.2.2. Rekomendacje zagraniczne

W tabeli poniżej zamieszczono odnalezione rekomendacje zagranicznych Agencji dotyczące stosowania somatropiny.

Tabela 13 Rekomendacje refundacyjne dla somatropiny

Agencja/ Kraj	Rekomendacja	Preparat	Wskazanie	Komentarz
AWMSG/ Walia	-	Somatropin Biopartners®	GHD	W przypadku braku zgłoszenia od wytwórcy somatropiny nie można zatwierdzić leku do stosowania w ramach <i>NHS Wales</i> w celu zastąpienia endogennego hormonu wzrostu u dorosłych z GHD. Wstrzymanie się do czasu wydania decyzji/rekomendacji przez NICE (styczeń 2014). [76]
	Negatywna	Norditropin® Simplex	GHD	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE. [7]
CADTH/ Kanada	Pozytywna	Omnitrope®	GHD	CADTH uwzględnia podobną politykę refundacyjną dla Omnitrope® jak dla innego hormonu wzrostu. [14]
	Pozytywna	Genotropin®	GHD	CADTH zaleca, aby Genotropin® znalazł się na liście leków refundowanych. [13]
HAS/ Francja	Pozytywna	Omnitrope®	GHD	HAS rekomenduje wprowadzenie na listę leków refundowanych produktów somatropiny w leczeniu dorosłych z GHD. [75]
IRF/ Dania	Brak	b.d.	b.d.	Nie odnaleziono rekomendacji.
NICE/ Anglia	Pozytywna	Genotropin®, Humatrope®, Norditropin®, Saizen® (dostępne w UK)	GHD	Somatropinę zaleca się w leczeniu dorosłych z GHD, tylko wtedy, gdy spełniają wszystkie z wymienionych kryteriów: a) występuje ciężki niedobór GH, definiowany jako maksymalna odpowiedź GH <3 ng/mL (9 mU/l) w teście tolerancji na insulinę lub zatwierdzony krzyżowo próg GH w równoważnym teście. b) występuje obniżona jakość życia, odnotowana poprzez co najmniej 11 punktów w klasyfikacji oceny jakości życia dorosłych osób z niedoborem hormonu wzrostu (QoL-AGHDA). c) występują inne niedobory hormonów przysadkowych niż niedobór hormonu wzrostu. [58]
PBAC/ Australia	Pozytywna	b.d.	GHD	PBAC rekomenduje wpisanie somatropiny na listę leków refundowanych u dorosłych z GHD i znacząco obniżoną jakością życia. [65] PBAC był przekonany, że somatropina zapewnia niektórym pacjentów, znaczną poprawę w porównaniu do opieki standardowej.
PTAC/ Nowa Zelandia	Pozytywne	b.d.	GHD	PTAC wydał informację dotyczącą finansowania preparatów somatropiny u dorosłych i nastolatków z GHD. Aby pacjenci mogli być zakwalifikowani do leczenia somatropiną powinni spełniać określone kryteria, jednym z nich jest niska ocena jakości życia (≥16 punktów w skali QoL-AGHDA). Ponadto, PTAC zobligował firmę do obniżenia ceny. [73]
SMC/ Szkocja	Pozytywna	Omnitrope®	GHD	SMC wydał pozytywną rekomendację dla produktu Omnitrope®. Wskazuje, że jest produktem biopodobnym i wykazującym równoważność pod względem skuteczności i bezpieczeństwa produktu referencyjnego – Genotropin®. Jednocześnie wskazuje, iż dobrą praktyką jest wpisywanie nazwy własnej leku podczas przepisywania produktów biopodobnych. [82]

Na podstawie wyżej przedstawionych danych należy zauważyć, że produkty zawierające somatropinę są rekomendowane w większości analizowanych państw. Negatywną opinię wydała jedynie Agencja AWMSG.

8.2.3. Decyzje refundacyjne zagraniczne dotyczące ocenianej interwencji

Decyzje refundacyjne były poszukiwane również w oparciu o informacje związane z:

- Ministerstwo Zdrowia (Polska) [9];
- PHARMAC (Nowa Zelandia) [66];
- PBAC/PBS (Australia) [64];
- Danish Medicines Agency (Dania) [19];
- Medical Product Database (Kela, Finlandia) [51];
- National Health Service Drug Tariff for England and Wales (Anglia/Walia) [56];
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV, Szwecja) [90];
- Zorginstituut Nederland (ZN, Holandia) [98].

Zebrane polskie i zagraniczne decyzje refundacyjne dla preparatu Omnitrope® zostały zamieszczone w tabeli poniżej. W odnalezionych decyzjach refundacyjnych brakuje informacji o populacji, w której lek jest refundowany.

Tabela 14 Decyzje refundacyjne dla leku Omnitrope®

Agencja/Kraj	Decyzja refundacyjna
Ministerstwo Zdrowia/Polska	Lek nie jest refundowany
IIHS England/Anglia	Lek jest refundowany
TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) /Szwecja	Lek jest refundowany
DMA (Danish Medicines Agency)/Dania	Lek jest refundowany
CVZ (Zorginstituut Nederland) /Holandia	Lek jest refundowany
KELA (Medical Product Database)/Finlandia	Lek jest refundowany
PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency)/Nowa Zelandia	Lek jest refundowany

9. Alternatywne świadczenia

9.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim. [2]

Powyższe kryteria wyboru komparatora są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [77], 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.

Ocenianą interwencją jest rekombinowana somatropina ludzka dopuszczona do obrotu pod nazwą Omnitrope® (Omnitrope® jest produktem leczniczym biopodobnym, lekiem referencyjnym jest Genotropin®). Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lek jest m.in. wskazany, jako terapia zastępcza u dorosłych ze znacznym (tj. ciężkim) niedoborem hormonu wzrostu. [17]

W celu identyfikacji alternatywnej technologii medycznej przeanalizowano zagraniczne wytyczne kliniczne, które wskazują na tylko jeden możliwy sposób leczenia dorosłych pacjentów z GHD. Eksperti biorący udział w opracowaniu wytycznych zgodnie stwierdzają, iż podawanie hormonu wzrostu jest jedyną opcją terapeutyczną w tym wskazaniu, a leczeniem powinni być objęci wszyscy pacjenci z poprawnie postawioną diagnozą. [19, 54, 39, 93, 31, 18, 47]

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych zaangażowanych w projekt komparatorem dla wnioskowanej populacji pacjentów dorosłych z GHD będzie brak leczenia. [49, 61]

W Polsce leczenie hormonem wzrostu w omawianej populacji pacjentów dorosłych (zarówno tych, u których początek choroby wystąpił w dzieciństwie, jak i dopiero w wieku dorosłym) nie jest finansowane ze środków publicznych².

Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych oraz technologii refundowanych ze środków publicznych wynika, że w chwili obecnej w Polsce nie istnieje dostęp 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) [77], zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) oraz został potwierdzony opinią ekspertów medycznych [47, 49, 61].

² Uwaga: 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).

10. Efekty zdrowotne

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2] ocenianymi efektami zdrowotnymi w analizie klinicznej powinny być istotne klinicznie punkty końcowe:

- Odnoszące się do śmiertelności;
- Odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby;
- Odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia.

Ponadto punkty końcowe raportowane w analizach powinny:

- Być zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego;
- Dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu;
- Odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami;
- Mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych.

Do wyboru odpowiednich punktów końcowych posłużono się opracowaniami dotyczącymi terapii niedoboru hormonu wzrostu oraz wynikami badań, które zostały zidentyfikowane. Ponadto wybór punktów końcowych został zweryfikowany z opiniami ekspertów klinicznych. [61]

W ocenianej jednostce chorobowej głównym (klinicznym) celem leczenia jest poprawa jakości życia, zmniejszenie śmiertelności oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. [48, 61]

W związku z utrzymaniem optymalnego poziomu funkcjonowania psychicznego, u chorych z GHD należy monitorować jakość życia. W tym celu można wykorzystać skale: QoL-AGHDA (ang. *The Quality of Life In Adult Growth Hormone Deficiency Assessment*) lub SF-36. Skala QoL-AGHDA stanowi specyficzne narzędzie dla oceny jakości życia u osób z niedoborem hormonu wzrostu. Skala ta składa się z 25 pytań, na które można odpowiedzieć „tak” (1 punkt) lub „nie” (0 punktów). Wysoki wynik wskazuje na niską jakość życia. [50] Kwestionariusz QoL-AGHDA znajduje się w załączniku 13.2.

Ocena rhGH w badaniach o najwyższej wiarygodności metodologicznej opiera się w głównej mierze na jakości życia oraz na parametrach antropometrycznych, wskaźnikach gospodarki lipidowej i węglowodanowej, badaniach składu ciała oraz badaniach densytometrycznych.

Powyższe punkty końcowe zostały potwierdzone przez ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt wskazując je, jako istotne parametry do oceny efektów leczniczych rhGH. [49, 61]

Eksperti wskazują również, iż ocena pomiaru stężenia IGF-1 stanowi w praktyce klinicznej pierwsze kryterium oceny skuteczności zastosowanej terapii rhGH, a jednocześnie podstawowe narzędzie przy ustalaniu optymalnego dawkowania rhGH. [49, 61]

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 w 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). [61].

Również eksperci biorący udział w opracowaniu Ogólnopolskiego Programu GHD wskazali, iż najważniejszymi celami w przypadku rozpoczęcia terapii rhGH u dorosłych są:

- poprawa składu ciała – zwiększenie beztłuszczowej masy ciała i zmniejszenie masy tłuszczowej, szczególnie w zakresie tkanki tłuszczowej trzewnej,
- zwiększenie wydolności wysiłkowej,
- zmniejszenie ryzyka osteoporozy i złamań wskutek korzystnego działania rhGH na kości, prowadzącego w warunkach długotrwałej (co najmniej 12-miesięcznej) terapii do przyrostu masy i gęstości mineralnej kości na skutek zwiększenia procesów odbudowy kości,
- zapobieganie wystąpieniu powikłań sercowo-naczyniowych wskutek korzystnego działania na gospodarkę lipidową (obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego, frakcji LDL-cholesterolu i ApoB oraz wzrost poziomu frakcji HDL-cholesterolu i ApoE), funkcję śródbłonnków, czynność mięśnia sercowego, a także obniżenie stężeń czynników prozapalnych i prokoagulacyjnych,
- poprawa jakości życia i funkcjonowania w sferze psychicznej. [47]

Biorąc pod uwagę, iż parametry oceniane w badaniach RCT są w większości (za wyjątkiem QoL) parametrami laboratoryjnymi (punktami zastępczymi), konieczne jest wiarygodne wykazanie ich związku z klinicznie istotnymi punktami końcowymi takimi jak: śmiertelność oraz incydenty sercowo-naczyniowe. [2] Poniżej przedstawiono dowody naukowe świadczące o związku pomiędzy wybranymi punktami końcowymi (surogatami), a twardymi punktami końcowymi.

Stężenie IGF-1 w surowicy

W badaniu *Gallard 2012* [30] badano związek pomiędzy IGF-1 SDS (1, 2, 3 rok leczenia), a standaryzowanym współczynnikiem śmiertelności (ang. *standardized mortality ratio*, SMR). Wykazano istotny związek pomiędzy poziomem IGF-1 SDS, a SMR. Każdy wzrost IGF-1 SDS w 1 roku był związany ze spadkiem SMR o 10,8% (95% CI, 3,9-17,2).

Tabela 15 Związek między IGF-1 SDS a SMR [30]

IGF-1 SDS	RR (oszacowanie)	95% CI	χ^2	$P > \chi^2$
< -2	1,65	1,07-2,56	5,06	0,024
Pomiędzy -2 a < -1	1,12	0,90-1,39	1,07	0,3
Pomiędzy -1 a < 0	0,85	0,58-1,24	0,73	0,39
Pomiędzy 0 a < +1	1,00	-	-	-
Pomiędzy +1 a < +2	0,82	0,59-1,16	1,25	0,26
$\geq +2$	0,79	0,55-1,14	1,58	0,21

Celem leczenia niedoboru hormonu wzrostu jest ograniczenie lub zniwelowanie objawów klinicznych związanych z tym zaburzeniem. [54, 19] W związku z powyższym, najistotniejszymi punktami końcowymi będą te, odnoszące się do nasilenia choroby i możliwych, występujących powikłań.

Gospodarka lipidowa

U pacjentów z: hipercholesterolemią, małym stężeniem HDL a także, choć w mniejszym stopniu z hipertriglicerydemią ryzyko zachorowania na ChSN zwiększa się. Dane uzyskane z 26 badań RCT (z użyciem statyn) u ponad 170 000 uczestników pokazały, proporcjonalne zmniejszenie umieralności ogólnej o 10% oraz umieralności z powodu choroby wieńcowej o 20% na każde zmniejszenie stężenia LDL o 1,0 mmol/l (40 mg/dl). Ryzyko poważnych incydentów wieńcowych zmniejszyło się o 23%, a ryzyko udaru mózgu o 17% na każde zmniejszenie stężenia LDL o 1,0 mmol/l (40 mg/dl). Każde obniżenie stężenia LDL o 1,0 mmol/l związane jest ze zmniejszeniem umieralności z powodu ChSN i częstości występowania ostrych zespołów wieńcowych o 20-25%. [28, 16, 88, 69, 97]

Gospodarka węglowodanowa

Występujące w obrębie naczyń krwionośnych patologiczne zmiany, które powodowane są przez cukrzycę, mają charakter wieloogniskowy i są bardziej nasilone niż u osób bez cukrzycy. Nadmiar glukozy we krwi wpływa na uszkodzenie naczyń krwionośnych w całym ich przekroju. Cukrzyca typu II oraz cukrzyca typu I z nefropatią są związane ze zwiększonym ryzykiem chorób

układu krążenia na tle miażdżycy, 2-3-krotnie u mężczyzn i 3-5-krotnie u kobiet. Stany przedcukrzycowe są również związane ze wzrostem ryzyka ChSN. Utrzymanie stężenia glukozy na poziomie zbliżonym do normoglikemii poprzez skuteczne leczenie cukrzycy typu I, zmniejsza około 2-krotnie ryzyko zachorowania i zgonu z powodu ChSN, ponadto redukuje ryzyko rozwoju i progresji retinopatii, nefropatii i neuropatii cukrzycowej. W przypadku cukrzycy typu II uzyskanie zalecanych wartości HbA1c i redukcja HbA1c o 1% obniża ryzyko powikłań mikronaczyniowych o 37%, zawału serca o 14%, udaru o 12%, niewydolności krążenia o 16% i zgonu związanego z cukrzycą o 21%. Ponadto, metaanaliza 102 prospektywnych badań dotyczących cukrzycy i stężenia glukozy we krwi na czczo a ryzyka sercowo-naczyniowego, obejmująca 698 782 osób pokazała, że cukrzyca powoduje około dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. [88, 24, 68]

Skład ciała

Otyłość sarkopeniczna jest związana ze zwiększaniem się masy ciała i ilości tkanki tłuszczowej (ang. *body fat*, BF) w organizmie przy jednoczesnym zmniejszeniu beztłuszczowej masy mięśniowej (ang. *lean body mass*, LBM) i siły mięśni. W brytyjskim prospektywnym badaniu oceniano związek pomiędzy sarkopenią, otyłością i otyłością sarkopeniczną, a ryzykiem ChSN i umieralnością ogólną u starszych mężczyzn. Ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych było znacznie większe w przypadku występowania sarkopenii (HR=1,41; 95% CI: 1,22; 1,63) i otyłości (HR=1,21; 95% CI: 1,03; 1,42) u mężczyzn w porównaniu do grupy kontrolnej. Ryzyko zgonu z powodu ChSN było znamienne większe w sarkopenii i otyłości. Zmiany dotyczące składu ciała dotyczące zwiększenia masy tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenia beztłuszczowej masy ciała są istotnie statystyczne związane z ryzykiem zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych. [4]

Wskaźniki antropometryczne

Nadwaga oraz otyłość związane są ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelnością ogólną. W diagnozowaniu nadwagi (przedotyłości) i otyłości w codziennej praktyce wykorzystuje się wskaźnik masy ciała BMI (ang. *body mass index*), który służy do oceny stopnia otyłości. [70]

W badaniu epidemiologicznym *The Framingham Heart Study* wzięło udział 2 252 mężczyzn i 2 818 kobiet w wieku 28 – 62 lat, u których wykluczono ChSN. Pacjenci byli obserwowani przez 26 lat. Praktycznie we wszystkich punktach końcowych, które oceniano: choroba wieńcowa, zawał serca, nagła śmierć, niewydolność serca (u mężczyzn) i udar mózgu (u kobiet) uzyskano

istotnie statystycznie, liniowe korelacje pomiędzy masą ciała, a liczbą ocenianych punktów końcowych w danej grupie. [40]

Wyróżnia się dwa typy otyłości: otyłość pośladkowo-udową (ginoidalną) oraz otyłość brzuszną (wisceralną). Do rozróżnienia typów otyłości stosuje się wskaźnik talia-biodra (ang. *waist-to-hip ratio*, WHR). Otyłość brzuszną rozpoznajemy, gdy WHR jest większy lub równy 0,8 u kobiet i 1,0 u mężczyzn.

W opracowaniu *Larsson et al.* [45] stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy wystąpieniem udaru mózgu oraz zawału mięśnia sercowego, a wskaźnikiem talia-biodra, samym obwodem talii oraz grubością fałdu skórniego. Korelacja ta była niezależna w stosunku do innych analizowanych czynników, co pozwoliło wysnuć wniosek, że dystrybucja tkanki tłuszczowej może być lepszym predyktorem ryzyka chorób układu krążenia, niż sama masa ciała. [45] Ponadto w kanadyjskim badaniu *Lemieux et al.* wykazano, że ryzyko rozwoju ChSN dla pacjentów z obwodem talii powyżej 90 cm i stężeniem triglicerydów powyżej 2 mmol/l jest 3,6 razy wyższe, niż dla pacjentów z obwodem talii poniżej 90 cm i ze stężeniem triglicerydów poniżej 2 mmol/l. [46]

Ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób chorych na otyłość jest siedmiokrotnie większe, niż u osób z prawidłową masą ciała, zaburzeń rytmu serca dziesięciokrotnie, a zawału serca, niewydolności serca i przedwczesnego zgonu dwukrotnie. Udowodniono, że już 10% redukcja wyjściowej masy ciała u większości chorych związana jest z obniżeniem stężenia w surowicy glukozy, cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL oraz triglicerydów, poprawą insulinowrażliwości i obniżeniem stężenia insuliny, obniżeniem ciśnienia tętniczego i poprawą funkcji układu oddechowego. Wskutek czego następuje progresji zmian miażdżycowych i przerostu lewej komory oraz zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, wystąpienia udaru mózgu i nagłego zgonu. [70, 88, 27, 22]

Parametry dotyczące kości

Przegląd systematyczny i metaanaliza 28 badań (18 dotyczących gęstości mineralnej kości BMD i 10 dotyczących złamań) objęła łącznie 1 107 885 uczestników. Wyniki metaanalizy pokazały, że osoby z niskim BMD były narażone na zwiększone ryzyko rozwoju ChSN (11 badań; HR=1,33; 95% CI: 1,27; 1,38) w porównaniu do osób, u których wskaźnik BMD był wyższy. Ponadto, występowanie złamań również było związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ChSN (HR=1,20; 95% CI: 1,06; 1,37). [96]

W ramach analiz HTA zostaną ocenione następujące punkty końcowe:

Analiza kliniczna:

- Stężenie IGF-1 w surowicy;
- Skład ciała;
- Parametry antropometryczne;
- Parametry lipidowe;
- Gospodarka węglowodanowa;
- Parametry kostne, mięśniowe;
- Jakość życia w skali QoL-AGHDA;
- Parametry sercowo-naczyniowe;
- Ocena bezpieczeństwa.

Analiza ekonomiczna:

- Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR).

Analiza wpływu na budżet:

- Wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ);
- Wpływ na budżet płatnika i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta);
- Organizacja systemu ochrony zdrowia;
- Aspekty etyczne i społeczne.

11. Typ badania

Do analizy klinicznej zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2] badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych.

Do analizy efektywność eksperymentalnej zostaną włączone randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone w schemacie grup równoległych, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

W przypadku nieodnalezienia dowodów naukowych dla Omnitrope®, zostaną przedstawione badania dla produktu Genotropin®. Takie podejście wydaje się być usprawiedliwione i zgodne z regułami EBM. Produkt Omnitrope® został zarejestrowany w EU na podstawie wyników badań porównujących parametry farmakokinetyczne produktu Omnitrope® z produktem referencyjnym tj. preparatem Genotropin® [23]. W badaniach wykazano, iż porównywane produkty są równoważne. [29, 83] Szczegóły zostały przedstawione w AKL [59]

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 dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone dane z ChPL dla produktu Omnitrope®, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA.

12. Podsumowanie (PICOS)

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie schematu PICO(S).

Tabela 16 Podsumowanie w schemacie PICO(S)

PICO(S)	
Populacja	Ciężki niedobór hormonu wzrostu (GHD definiowane jako GH <3 ng/mL) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, zdiagnozowany w wieku dorosłym lub w dzieciństwie.
Interwencja	Somatropina (rhGH). Produkt leczniczy Omnitrope® (produkt referencyjny Genotropin®). Dawkowanie zgodne z ChPL oraz programem lekowym.
Komparator	Wybór komparatora został oparty o obowiązujące wytyczne AOTMiT [2] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [77]. Podejmując decyzję 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. Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych oraz przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych wynika, że w chwili obecnej w Polsce nie istnieje dostęp 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 [77], zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) oraz został potwierdzony opinią ekspertów medycznych.
Punkty końcowe	<u>Analiza kliniczna:</u> - Stężenie IGF-1 w surowicy; - Skład ciała; - Parametry antropometryczne; - Parametry lipidowe; - Gospodarka węglowodanowa; - Parametry kostne, mięśniowe; - Jakość życia w skali QoL-AGHDA; - Parametry sercowo-naczyniowe; - Ocena bezpieczeństwa. <u>Analiza ekonomiczna:</u> - Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR). <u>Analiza wpływu na budżet:</u> - Wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ); - Wpływ na budżet płatnika i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) - dodatkowo w ramach analizy wrażliwości perspektywa społeczna; - Organizacja systemu ochrony zdrowia; - Aspekty etyczne i społeczne.
Typ badania	Do analizy efektywność eksperymentalnej zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2] badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, czyli randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej. W przypadku nieodnalezienia dowodów naukowych dla Omnitrope®, zostaną przedstawione badania dla produktu Genotropin®. Odnaleziono badania, których celem było porównanie biorównoważności tych produktów. W badaniach wykazano, iż porównywane produkty są równoważne. [27, 81] Szczegóły zostały przedstawione w AKL [56]

PICO(S)
W celu oceny efektywności praktycznej (skuteczność i bezpieczeństwo) uwzględnione zostaną badania (obserwacyjne, postmarketingowe, rejestry) przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world data</i>) analizujące ocenianą interwencję w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu. Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone dane z ChPL dla produktu Omnitrope®, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA.

13. Załączniki

13.1. Poziom dowodów i stopień rekomendacji

Tabela 17 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych *Endocrine Society 2011* [54]

Poziom dowodów	Definicja
Siła rekomendacji	
1	Silna rekomendacja
2	Słaba rekomendacja
Poziom dowodów	
QEEE	Bardzo niska jakość dowodów
QQEE	Niska jakość dowodów
QQQE	Umiarkowana jakość dowodów
QQQQ	Wysoka jakość dowodów

Tabela 18 Poziom rekomendacji wg wytycznych *AACE 2009* [19]

Poziom dowodów	Definicja
1	Badania prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolą – duże
2	Badania prospektywne, z grupą kontrolną, z randomizacją lub bez. – ograniczona wielkość
3	Wyniki badań eksperymentalnych lub nieeksperymentalnych np. <i>case study</i>
4	Opinie ekspertów
Stopień rekomendacji	Definicja
A	Działanie zalecane dla wskazań odzwierciedlonych przez opublikowane badania, działanie oparte na mocnych dowodach; działanie wskazywane jako pierwsza linia leczenia
B	Działanie zalecane dla wskazań odzwierciedlonych przez opublikowane badania; działanie oparte na pośrednich dowodach; terapia zalecana jako druga linia leczenia
C	Działanie oparte na słabych dowodach;
D	Działanie nie oparte na żadnych dowodach; pacjent powinien przerwać stosowanie; działanie niepolecane.

13.2. 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 19 Skala QoL-AGHDA [42]

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	☐	☐
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	☐	☐

14. Spis tabel

Tabela 1 Autorzy Ogólnopolskiego Programu Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie [47]	12
Tabela 2 Przyczyny GHD u dorosłych [3]	16
Tabela 3 Dorośli pacjenci, u których jest zalecana diagnostyka w kierunku GHD [32]	17
Tabela 4 Objawy przedmiotowe i podmiotowe GHD [47]	18
Tabela 5 Chorobowość na GHD u osób dorosłych	21
Tabela 6 Zapadalność na GHD u osób dorosłych	21
Tabela 7 Odsetek pacjentów, z co najmniej jednym dodatkowym niedoborem hormonu wzrostu	22
Tabela 8 Odsetek pacjentów z ciężkim (<3 ng/mL) niedoborem hormonu wzrostu	23
Tabela 9 Uwzględnienie terapii zastępczej rhGH w zagranicznych wytycznych klinicznych leczenia GHD	28
Tabela 10 Opcje terapeutyczne stosowane w Polsce w leczeniu GHD	30
Tabela 11 Działania niepożądane [17]	38
Tabela 12 Oceniana interwencja Omnitrope® [17]	40
Tabela 13 Rekomendacje refundacyjne dla somatropiny	43
Tabela 14 Decyzje refundacyjne dla leku Omnitrope®	44
Tabela 15 Związek między IGF-1 SDS a SMR [30]	49
Tabela 16 Podsumowanie w schemacie PICO(S)	54
Tabela 17 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych <i>Endocrine Society 2011</i> [54]	56
Tabela 18 Poziom rekomendacji wg wytycznych <i>AACE 2009</i> [19]	56
Tabela 19 Skala QoL-AGHDA [42]	57

15. Spis wykresów

Wykres 1 Odsetek pacjentów z izolowanym niedoborem hormonu wzrostu (IGHD) w rejestrach	22
Wykres 2 Odsetek pacjentów z ciężkim (<2 mU/L) niedoborem GH w zależności od liczby dodatkowych niedoborów - <i>Toogood 1994</i> [91]	23

16. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT) www.aotm.gov.pl
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. Alexopoulou O, Abs R, Maiter D. Treatment of Adult growth hormone deficiency. Who, Why and How? A Review. *Acta Clinica Belgica*, 2010;65-1.
4. Atkins JL, Whincup PH, Morris RW et al. Sarcopenic Obesity and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Population-Based Cohort Study of Older Men. *JAGS* 2014, 62:253–260.
5. Attanasio AF, Bates PC, Ho KK et al. Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status – 3-year results from the HypoCCS Database. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 1600–1606.
6. AWMMSG (All Wales Medicines Strategy Group). <http://www.awmsg.org> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
7. AWMMSG, Rekomendacja Norditropin SimpleXx, kwiecień 2009; <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/282> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
8. Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray RD et al. European Congress of Endocrinology. Latest Results from the Patro Adults Study of Omnitrope® for the Treatment of Adult Patients with Growth Hormone Deficiency. ECE 2016, Munich, Germany, 28-31 May 2016.
9. Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska), <http://www.bil.aptek.pl/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
10. Brod M, Pohlman B, Højbjerg L et al. Impact of adult growth hormone deficiency on daily functioning and well-being. *BMC Res Notes*. 2014 Nov 18; 7:813.
11. 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; 6(19): 1-106.
12. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) <http://www.cadth.ca/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
13. CADTH, rekomendacja Genotropin; https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SRO332_complete_Genotropin-GHD-Adults_Dec-23-13.pdf [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
14. CADTH, rekomendacja Omnitrope; https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/advice/cdr_advice_Omnitrope-December-18-2009.pdf [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
15. CBIP, Belgia, leki refundowane; <http://www.cbip.be/fr/chapters> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
16. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1345–1361.
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Omnitrope®
18. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A et al; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement of the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care; *European Journal of Endocrinology* (2005) 152; 165-170.
19. Cook D, Yuen K. 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.
20. Danish Medicines Agency – Lægemiddelstyrelsen; <http://www.medicinpriser.dk/default.aspx> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
21. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2004 Jun 12;363(9425):1977-87.
22. Dziwura-Ogonowska J, Heryć R, Mierska K et al. Jak oceniać otyłość brzuszną u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym? *Nadciśnienie tętnicze* 2012, 16(1): 28-33.
23. 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
24. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 2010; 375: 2215–2222.

25. Erfurth EM. Epidemiology of adult growth hormone deficiency. Prevalence, incidence, mortality and morbidity. *Front Horm Res.* 2005;33:21-32.
26. Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Feb;78(2):278-84.
27. Freedland ES. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr. Metab.* 2004; 1: 12-24.
28. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 1-34.
29. 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.
30. Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad AC et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. *European Journal of Endocrinology* (2012); 166: 1069-1077.
31. 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.
32. Glynn H, Agha A. Diagnosing Growth Hormone Deficiency in Adults. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:972617.
33. 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]
34. Gutierrez LP, Koltowska-Haggstrom M, Jonsson PJ et al. Registries as a tool in evidence-based medicine: example of KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008;17: 90-102.
35. Hakkaart-van Roijen L, Beckers A, Stevenaert A et al. The burden of illness of hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Pharmacoeconomics.* 1998 Oct;14(4):395-403.
36. HAS (Haute Autorite de Sante) <http://www.has-sante.fr/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
37. Hernberg-Ståhl E, Luger A, Abs R et al; KIMS International Board; KIMS Study Group. Pharmacia International Metabolic Database. 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.
38. Hilczer M, Lewiński A. Wskazania do leczenia hormonem wzrostu u dzieci i dorosłych. *Przegląd Pediatryczny* 2004;34(3/4):170-175.
39. 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.
40. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM et al. Obesity as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease: A 26-year Follow-up of Participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
41. IRF (Institute for Rational Farmakoterapi) <http://www.irf.dk/en/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
42. 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]
43. Koltowska-Haggström 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.
44. Kozakowski J. Niedobór hormonu wzrostu u dorosłych; s. 837-838; XI Jesienna Szkoła Endokrynologii, Zakopane 1-3 grudnia 2005; https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/viewFile/25817/20639 [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
45. Larsson B, Svärdsudd K, Welin L et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br. Med. J. (Clin Res Ed)* 1984;288(6428):1401-1404.
46. Lemieux I, Pascot A, Couillard C et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179-184.
47. Lewiński A, Smyczyńska J, Stawerska R, Hilczer M, Bednarczyk 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.

48. Marek B, Kajdaniuk D, Boegiel-Marek H. 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]
49. Materiały udostępnione przez Firmę Zlecającą (data of file).
50. McKenna SP, Wilburn J, Twiss J et al. Adaptation of the QoL-AGHDA scale for adults with growth hormone deficiency in four Slavic languages. Health Qual Life Outcomes. 2011; 9: 60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3199740/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
51. Medical Product Database (Kela, Finlandia): <http://asiointi.kela.fi/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
52. Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania): <http://www.msps.es/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
53. 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. [draft of publication]
54. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S et al; Endocrine Society. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab, Jun 2011, 96(6): 1587-1609.
55. Monson JP, Brooke AM, Akker S. Adult Growth Hormone Deficiency, MDText.com, Inc.; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278982/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
56. NHS Electronic Drug Tariff, dostęp <http://www.drugtariff.nhs.uk> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
57. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) <https://www.nice.org.uk/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
58. NICE, rekomendacja dla produktów zawierających Somatropinę w leczeniu GHD; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta64/resources/human-growth-hormone-somatropin-in-adults-with-growth-hormone-deficiency-pdf-2294698052293> dostęp: 09.04.2018
59. NUEVO HTA. Analiza kliniczna: Somatropina (Omnitrope®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, Kraków, kwiecień 2018 (praca niepublikowana).
60. NUEVO HTA. Analiza wpływu na budżet: Somatropina (Omnitrope®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, Kraków, kwiecień 2018 (praca niepublikowana).
61. NUEVO HTA. Opinia eksperta medycznego wykorzystana w analizie uzyskana drogą konsultacji bezpośrednich i mailowych: Kraków 2018 r.
62. 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>
63. Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii): <http://ch.oddb.org/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
64. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
65. PBAC, rekomendacja dla produktów zawierających somatropinę; <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-07/positive-recommendations-2017-07.pdf> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
66. PHARMAC (Nowa Zelandia): <http://www.pharmac.govt.nz/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
67. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) <http://www.pbs.gov.au/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
68. Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia. <http://www.pfp.edu.pl/wytyczne/cukrzyca.html> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
69. Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia. <http://www.pfp.edu.pl/wytyczne/dyslipidemia.html> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
70. Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia. <http://www.pfp.edu.pl/wytyczne/nadwaga.html> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
71. 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).
72. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) <https://www.pharmac.govt.nz/about/committees/ptac/>
73. PTAC, rekomendacja dla produktów zawierających somatotropinę; <http://www.pharmac.govt.nz/2010/03/12/2010-03%20Somatropin%20widened%20access%20notification.pdf> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]

74. Regal M, Páramo C, Sierra SM et al. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Dec;55(6):735-40.
75. Rekomendacja HAS; Omnitrope; dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13332_OMNITROPE_QD_ILIS_Avis2_CT13332.pdf [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
76. Rekomendacja Somatropin Biopartners AWMG; styczeń 2014.
77. 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.
78. Saller B, Mattsson AF, Kann PH et al; German KIMS investigators; Dutch KIMS investigators; Swedish KIMS investigators. 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.
79. 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.
80. Sassolas G, Chazot FB, Jaquet P et al. GH deficiency in adults: an epidemiological approach. Eur J Endocrinol. 1999 Dec;141(6):595-600.
81. SMC (Scottish Medicines Consortium) <https://www.scottishmedicines.org.uk> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
82. SMC, rekomendacja dla produktu Omnitrope; https://www.scottishmedicines.org.uk/files/somatropin_Omnitrope_FINAL_January_2010_for_website.pdf [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
83. 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.
84. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2006 Jul;155(1):61-71.
85. Strona Ministerstwa Zdrowia <http://www.mz.gov.pl/leki/produkty-lecznicze> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
86. SUKL (Statni Ústav pro kontrolu léčiv) (Czechy) http://www.sukl.sk/en/pharmacopoeia/scope-of-activities?page_id=3994 [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
87. Svensson J, Mattsson A, Rosén T et al; Swedish KIMS National Board. 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.
88. Szósta Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i innych towarzystw. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. Kardiologia Polska 2016; 74, 9: 821-936.
89. The American Association of Clinical Endocrinologist, <https://www.aace.com/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
90. TLV/Szwecja, leki refundowane; <https://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
91. Toogood AA, Beardwell CG, Shalet SM. The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Oct;41(4):511-6.
92. Tritos NA. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: a neuroendocrine approach to patients with traumatic brain injury; Endocrine Practice, July 2015; 21(7):823-831.
93. 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.
94. Van Nieuwpoort IC, van Bunderen CC, Arwert L et al. Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in Adults: patient characteristics and diagnostic test procedures. European Journal of Endocrinology 2011; 164: 491-497.
95. 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.
96. Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G et al. Relationship between Low Bone Mineral Density and Fractures with Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. J Bone Miner Res. 2017 May; 32(5): 1126-1135.
97. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_ESC_EAS_dotyczace_leczenia_zaburzen_lipidowych_w_2016_roku-2688 [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]
98. Zorginstituut Nederland; leki refundowane: <https://www.medicijnkosten.nl/> [ostatnia data dostępu: 09.04.2018]