



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Omnitrope (somatropina)
we wskazaniu:

„Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu
u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii
promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.4.2019

Data ukończenia: 21 marca 2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Sandoz Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sandoz Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sandoz Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGHDA	Adult Growth Hormone Deficiency Assessment
AKL	analiza kliniczna
AO-GHD	początek niedoboru hormonu wzrostu w wieku dorosłym (adult onset growth hormone deficiency)
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BF	całkowita zawartość tłuszczu w organizmie (body fat)
BMC	zawartość mineralna kości (bone mineral content)
BMD	gęstość mineralna kości (bone mineral density)
BMI	wskaźnik masy ciała (body mass index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChSN	choroby sercowo-naczyniowe
CI	przedział ufności (confidence interval)
CO-GHD	początek niedoboru hormonu wzrostu w dzieciństwie (childhood onset growth hormone deficiency)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ENA	European Neuroendocrine Association
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FT4	wolna tyroksyna (free thyroxine)
GH	hormon wzrostu (growth hormone)
GHD	niedobór hormonu wzrostu (growth hormone deficiency)
GHRs	Growth Hormone Research Society
GKS	glikokortykosteroid
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana typu A1c
HDL	lipoproteiny wysokiej gęstości (high density lipoproteins)
HR	iloraz hazardu (hazard ratio)

HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
HV	tempo wzrostu (height velocity)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IGF-1	insulinopodobny czynnik wzrostu (insulin-like growth factor)
IGFBP-3	białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (insulin-like growth factor binding protein 3)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (intention-to-treat)
IU	jednostka międzynarodowa (international unit)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LBM	beztłuszczowa masa ciała (lean body mass)
LDD	limitowa dawka dobową (limit daily dose)
LDL	lipoproteiny niskiej gęstości (low density lipoproteins)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MRI	rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NES-2	System Oceny Stanu Neurobehawioralnego (Neurobehavioral Examination System)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
NYHA	skala New York Heart Association
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PNN	przewlekła niewydolność nerek
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
PROCAM	Prospective Cardiovascular Munster Study
PS	Pituitary Society
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PWS	zespół Pradera-Williego (Prader-Willi syndrome)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia (Quality of Life)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
rhGH	ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (recombinant human growth hormone)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SMC	Scottish Medicine Consortium
SMR	standaryzowany współczynnik śmiertelności (standardized mortality ratio)
SNP	somatotropinowa niedoczynność przysadki
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TSH	hormon tyreotropowy (thyroid-stimulating hormone)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WHR	stosunek obwodu talii do obwodu bioder (waist-hip ratio)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41
4.3.	Komentarz Agencji	43
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
5.4.	Komentarz Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	59
6.4.	Komentarz Agencji	59
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	62
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	63
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Kluczowe informacje i wnioski	67
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	70
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	71
14.	Źródła.....	72
15.	Załączniki.....	74

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.01.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1412.2018.14.MN,
PLR.4600.1413.2018.14.MN

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990050161,
 - Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990072897,
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml –
 - Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Sandoz GmbH
A-6250 Kundl, Austria,
Biochemiestrasse 10,

Wnioskodawca

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Polska, 02-672, Warszawa,
ul. Domaniewska, 50c

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.01.2019 r., znak PLR.4600.1412.2018.14.MN, PLR.4600.1413.2018.14.MN (data wpływu do AOTMiT 21.01.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990050161,
- Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990072897,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.02.2019 r., znak OT.4331.4.2019.MB.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.02.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Omnitrope (somatropina) stosowanego w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, [REDACTED], 2018
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Omnitrope (somatropina) stosowanego w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, [REDACTED], 2018
- Analiza ekonomiczna dla leku Omnitrope (somatropina) stosowanego w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, [REDACTED], 2018
- Analiza wpływu na budżet dla leku Omnitrope (somatropina) stosowanego w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, [REDACTED], 2018
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Omnitrope (somatropina) stosowanego w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, [REDACTED], 2018
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Omnitrope (somatropina) zgodnie z uwagami AOTMiT.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990050161 Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990072897		
Kod ATC	H01AC01		
Substancja czynna	somatropina		
Wnioskowane wskazanie	Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)		
Dawkowanie	<u>Dzieci i młodzież</u> Dawkowanie i sposób podawania należy dostosowywać indywidualnie.		
	Wskazanie	mg/kg masy ciała na dobę	mg/m2 powierzchni ciała na dobę
	Niedobór hormonu wzrostu	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
	Zespół Pradera-Willego	0,035	1,0
	Zespół Turnera	0,045 - 0,050	1,4
	Przewlekła niewydolność nerek	0,045 - 0,050	1,4
	Dzieci i młodzież, którzy urodzili się zbyt mali w stosunku do wieku ciążowego (SGA)	0,035	1,0
<u>Niedobór hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych</u> 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-I. 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-I. W obu przypadkach celem leczenia jest osiągnięcie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-I, Insulin-like Growth Factor-I) w zakresie 2 SDS od średniej skorygowanej względem wieku. Pacjentom z prawidłowymi stężeniami IGF-I na początku leczenia należy podawać hormon wzrostu do osiągnięcia poziomu IGF-I 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-I 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-I. 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 przekroczenia 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.			
Droga podania	Wstrzyknięcia podskórne		

Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 wychwyty triglicerydów przez pokłady tkanki tłuszczowej w organizmie. Somatropina zwiększa stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (IGF-I, Insulin-like Growth Factor-I) oraz białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu-3 (IGFBP3, Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3) w surowicy.
--	--

Źródło: ChPL Omnitrope

Skróty: IGF-I - insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. Insulin-like Growth Factor-I), IGFBP3 - insulinopodobny czynnik wzrostu-3 (ang. Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3), SDS - wynik odchylenia standardowego

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 kwietnia 2006 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Niemowleta, dzieci i młodzież</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zaburzenia wzrostu wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu, ang. growth hormone deficiency, GHD). - Zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera. - Zaburzenia wzrostu związane z przewlekłą niewydolnością nerek. - Zaburzenia wzrostu (wynik odchylenia standardowego (SDS - standard deviation score) aktualnego wzrostu < -2,5 i SDS skorygowany względem wzrostu rodziców < -1) u dzieci i młodzieży z masą i (lub) długością ciała urodzeniową < -2 odchylenia standardowe (SD - standard deviation), które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres 4 lat życia lub dłuższy (tempo wzrostu HV – height velocity) podczas ostatniego roku SDS < 0. - Zespół Pradera-Willego (PWS), w celu poprawy wzrostu i budowy ciała. Rozpoznanie zespołu PWS powinno zostać potwierdzone odpowiednimi badaniami genetycznymi. <p><u>Dorośli</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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-I, IGF-I) wynoszące SDS < -2 bez leczenia hormonem wzrostu przez co najmniej 4 tygodnie, należy uważać za wystarczający dowód na głęboki niedobór hormonu wzrostu.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego.

Źródło: ChPL Omnitrope

Skróty: IGF-I - insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. Insulin-like Growth Factor-I), IGFBP3 - insulinopodobny czynnik wzrostu-3 (ang. Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3), SD - odchylenie standardowe, SDS - wynik odchylenia standardowego, GHD - niedobór hormonu wzrostu, (ang. growth hormone deficiency), HV - tempo wzrostu

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Omnitrope nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji w populacji osób dorosłych.

W 2014 roku oceniano lek Omnitrope w ramach programu lekowego "leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR; ICD-10 R 62.9)". Lek otrzymał wtedy pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTM. W uzasadnieniu stwierdzono, że skuteczność i bezpieczeństwo ocenianego leku zostały udowodnione w licznych badaniach naukowych, a odnaleziono wytyczne kliniczne, jak i opinie ekspertów klinicznych, zalecają stosowanie wnioskowanej technologii.

Dodatkowo w 2009 roku Rada Konsultacyjna opiniowała lek Omnitrope w leczeniu niskorosłych dzieci z somatropinową niedoczynnnością przysadki, przewlekłą niewydolnością nerek, zespołem Turnera oraz zespołem Pradera-Willego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Rada stwierdziła wtedy, iż nie ma powodów sądzić, by istniały różnice pomiędzy skutecznością i bezpieczeństwem Omnitrope, a preparatem porównywanym, czyli Genotropin.

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowisk RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami.

Tabela 3. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianego wskazania

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 220/2014 z dnia 6 października 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161; – Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990072897; <p>w ramach programu lekowego „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR; ICD-10 R 62.9)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania somatropiny w omawianym wskazaniu. Odnalezione rekomendacje, zarówno kliniczne jak i refundacyjne, zalecają stosowanie i finansowanie wnioskowanej substancji czynnej w leczeniu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży. Opinie uzyskane od ekspertów klinicznych jednoznacznie potwierdzają zasadność finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Eksperti zwracają przy tym uwagę, że aktualnie brak jest alternatywnego leczenia w tym wskazaniu. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na istotne obciążenie płatka publicznego, związane z wydaniem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 276 i 277/2014 z dnia 6 października 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990072897 oraz 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161, we wskazaniu wynikającym z uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego. Terapia somatropiną w omawianym wskazaniu jest opłacalna kosztowo jedynie w wariancie z uwzględnieniem RSS. Rada zwraca jednak uwagę na relatywnie wysokie obciążenie budżetu płatnika publicznego związane z realizacją programu, pomimo zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci, urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży, jest obecnie jedynym możliwym postępowaniem. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku zostały udowodnione w licznych badaniach naukowych, co przekłada się na rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych (ISPEGHRS-2007r) i organizacji zagranicznych (NICE-2010r). Stanowisko to potwierdzają również pozytywne opinie ekspertów, którzy jednoznacznie stwierdzają, że obecnie nie ma alternatywnego leczenia promującego wzrastanie. Terapia powyższa jest refundowana w wielu krajach Unii Europejskiej, w tym w dwóch (Łotwa, Węgry) o podobnym do Polski PKB. Ponadto, Rada uważa za zasadne, aby w przyszłości utworzono wspólny program lekowy dla leczenia niskorosłych dzieci.</p>
<p>Opinia Rady Konsultacyjnej na posiedzeniu w dniu 09.11.2009 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna na podstawie przeglądu systematycznego przygotowanego przez AOTM, Analizy Weryfikacyjnej dokumentacji przedstawionej przez producenta preparatu Omnitrope oraz opinii ekspertów klinicznych, wyraża opinię, że efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania tego preparatu w leczeniu niskorosłości u dzieci nie różnią się w sposób istotny od preparatu Genotropin.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Preparat Omnitrope jest lekiem biopodobnym do referencyjnego preparatu leczniczego Genotropin.</p>

Skróty: IUGR - wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu (ang. intrauterine growth retardation/restriction), SGA - zespół cech dziecka, które urodziło się za małe w stosunku do okresu trwania ciąży (ang. small for gestational age).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Omnitrope, 5 mg/1,5 ml – ██████████ Omnitrope, 10 mg/1,5 ml – ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego

Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1077.0 - Somatropinum
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1) objawy niedoboru hormonu wzrostu;</p> <p>2) stężenie IGF-I poniżej zakresu wartości prawidłowych;</p> <p>3) potwierdzenie ciężkiego niedoboru GH na podstawie:</p> <p>a) 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);</p> <p>b) 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);</p> <p>c) w przypadku występowania wielohormonalnej niedoczynności przysadki w zakresie wszystkich osi (z wyjątkiem prolaktyny) i potwierdzeniem przyczyny organicznej lub genetycznej tego stanu, możliwe jest odstępianie od wykonania testów stymulacyjnych i przyznanie leczenia rhGH na podstawie obniżonego stężenia IGF-I.</p> <p>4) 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.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) ujawnienie lub wznowa czynnego procesu nowotworowego;</p> <p>2) ciężkie stany zagrożenia życia;</p> <p>3) cukrzyca nie dająca się wyrównać w warunkach leczenia rhGH;</p> <p>4) utrzymujące się podwyższone stężenie IGF-I, pomimo zmniejszenia dawki leku do minimalnej (0,1 mg/dziennie);</p> <p>5) wystąpienie nowych lub brak poprawy istniejących zaburzeń metabolicznych i pogorszenie jakości (ocena po 12 i 24 miesiącach);</p> <p>6) brak zgody świadczeniobiorcy na kontynuację leczenia lub brak współpracy świadczeniobiorcy.</p>
Dawkowanie	Somatropina podawana codziennie wieczorem w dawce: 0,1-0,8 mg dziennie.

<p>Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) ocena masy ciała i obwodu talii (wskaźnik BMI i WHR), zalecane: ocena składu ciała metodą bioimpedancji; 2) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) jonogram surowicy krwi (co najmniej pomiar stężenia Na, K i Ca); 5) ocena stężenia IGF-I; 6) ocena stężenia glukozy we krwi i odsetka glikowanej hemoglobiny (HbA1C) lub test obciążenia glukozą, z oceną glikemii i insulinemii; 7) ocena stężenia triglicerydów; całkowitego cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu; 8) pomiar stężenia TSH i FT4; 9) pomiar stężenia kortyzolu w godzinach porannych; 10) badanie jakości życia za pomocą odpowiedniego kwestionariusza (QoL); 11) 1 lub 2 testy spośród 4 zalecanych testów stymulujących sekrecję hormonu wzrostu zgodnie z Kryteriami kwalifikacji do Programu; podstawowym testem powinien być test stymulacyjny z zastosowaniem insuliny podanej dożylnie, w przypadku przeciwwskazań do w/w testu lub konieczności wykonania 2 testów należy wykonać test z glukagonem, L-DOPA bądź z arginina; 12) obrazowanie okolicy podwzgórzowo - przysadkowej (MRI lub TK z kontrastem); 13) USG jamy brzusznej; 14) EKG ew. USG serca; 15) badanie dna oka; 16) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb.
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>Po 30 dniach od rozpoczęcia terapii</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia IGF-I w celu ustalenia dawki optymalnej. <p>Co 180 dni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena masy ciała i obwodu talii (wskaźnik BMI i WHR), zalecane: ocena składu ciała metodą bioimpedancji; 2) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; 3) jonogram surowicy krwi (co najmniej pomiar stężenia Na i Ca); 4) określenie odsetka glikowanej hemoglobiny HbA1c; 5) ocena stężenia IGF-I; 6) ocena stężenia TSH i FT4; 7) ocena stężenia triglicerydów; całkowitego cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu; 8) ocena QoL; 9) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb.
<p>Monitorowanie programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej świadczeniobiorcy danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Skróty: GHD - niedoboru hormonu wzrostu, AO GHD - niedoboru hormonu wzrostu zapoczątkowany po 18. r.ż., CO GHD - niedoboru hormonu wzrostu zapoczątkowany w dzieciństwie, rhGH - rekombinowany ludzki hormon wzrostu, MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, EKG - elektrokardiogram, USG - ultrasonogram, TK - tomografia komputerowa, IGF-I - insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. Insulin-like Growth Factor-I), HbA1c - hemoglobina glikowana A1c, BMI - wskaźnik masy ciała, WHR - stosunek obwodu talii do obwodu bioder, HDL - lipoproteiny wysokiej gęstości, LDL - lipoproteiny niskiej gęstości, TSH - hormon tyreotropowy, FT4 - tyroksyna, Na - sód, Ca - wapń, SMPT - System Monitorowania Programów Terapeutycznych

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowany program lekowy obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Zarejestrowane wskazanie leku Omnitrope obejmuje m.in.:

- leczenie niemowląt, dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu wynikającymi z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu,
- terapię zastępczą pacjentów dorosłych ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu,

- dorosłych pacjentów, u których początek choroby wystąpił w wieku dorosłym, związany z niedoborami wielu hormonów w następstwie rozpoznanej patologii podwzgórzowej lub przysadkowej i u których występuje niedobór przynajmniej jednego hormonu przysadkowego niebędącego prolaktyną,
- dorosłych pacjentów u których początek choroby wystąpił w dzieciństwie, w następstwie przyczyn wrodzonych, genetycznych, nabytych lub idiopatycznych. U pacjentów tych należy przeprowadzić ponowną ocenę zdolności wydzielania hormonu wzrostu po ukończeniu procesu wzrastania.

Obecnie lek Omnitrope jest refundowany ale w ramach programów lekowych dotyczących populacji pediatrycznej (B.19.; B.38.; B.41.; B.42 i B.64).

Nie jest jasne dlaczego wnioskodawca wnioskuje o 3-letni okres refundacji, ponieważ wg zapisów ustawy o refundacji pierwsza decyzja refundacyjna w nowym wskazaniu przyznawana jest na okres 2 lat. W ocenianym wskazaniu nie ma obecnie refundowanych żadnych produktów leczniczych.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Omnitrope, będzie on dostępny dla świadczeniobiorców bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Grupa limitowa

Wnioskodawca wnioskuje o zakwalifikowanie produktu leczniczego Omnitrope do grupy limitowej 1077.0 Somatropinum, w której obecnie znajdują się preparaty somatropiny refundowane w ramach innych programów lekowych. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do założeń wnioskodawcy odnośnie grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka



3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Hormon wzrostu (ang. growth hormone – GH), somatotropina jest naturalnie występującym hormonem polipeptydowym wytwarzanym przez komórki somatotropowe przedniego płata przysadki. Zdrowy dorosły człowiek wydziela około 400 mg GH na dobę, natomiast u młodzieży w okresie dorastania ilość ta jest prawie dwukrotnie wyższa.

Somatotropinowa niedoczynność przysadki (SNP), czyli niedobór hormonu wzrostu (GHD, growth hormone deficiency) jest skutkiem upośledzenia wydzielania GH przez komórki somatotropowe przysadki. Może wystąpić zarówno w wieku dziecięcym (childhood-onset growth hormone deficiency – CO- -GHD), jak i u dorosłych (adult-onset growth hormone deficiency – AO-GHD). Ciężki niedobór hormonu wzrostu określany jest jako $GH < 3$ ng/ml w teście glikemii poinsulinowej (wg GHRS - Growth Hormone Research Society).

Etiologia i patogeneza

Niedobór hormonu wzrostu może być spowodowany zaburzeniami zarówno wrodzonymi, jak i nabytymi. Najwięcej przypadków GHD jest jednak o podłożu idiopatycznym.

Zaburzenia genetyczne to 5-30% przypadków GHD i obejmują mutacje genu receptora somatoliberyny (GHRHR) lub delecje genu GH-1 oraz mutacje genów czynników transkrypcyjnych uczestniczących w organogenezie osi

podwzgórzowo-przysadkowej: PIT-1, PROP-1, HESX1, LHX3, LHX4, SOX2, SOX3, OTX2. Mutacje zwykle powodują wielohormonalną niedoczynność przysadki.

Przyczyną nabytych postaci GHD są guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (u dzieci najczęściej craniopharyngioma), urazy czaszkowo-mózgowe (okołoporodowe oraz występujące w późniejszym okresie), malformacje naczyniowe, procesy zapalne w obrębie jamy czaszki, stany po radioterapii czy chemioterapii. Niektóre wrodzone zmiany organiczne w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej mogą być również uwarunkowane genetycznie.

Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie choroby następuje na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego oraz po wykonaniu testu insulinowego, dla którego alternatywą są testy z GHRH i argininą lub glukagonem. U pacjentów z CO-GHD proponuje się przyjęcie wyższych granicznych stężeń GH niż w przypadku pacjentów z AO-GHD (<5,0 mg/l lub <6,0 mg/l).

U pacjentów z idiopatycznym niedoborem GH proponuje się przeprowadzenie kolejnej oceny wydzielania hormonu wzrostu po zakończeniu wzrostu somatycznego (tj. około 25 roku życia). Wykonanie badania wydzielania GH w tym wieku może być również wskazane u osób z rozbieżnymi wynikami badań, uzyskanymi w okresie przejściowym (tj. prawidłowe stymulowane wydzielanie GH przy niskim stężeniu IGF-1 w surowicy krwi).

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Okres życia człowieka między uzyskaniem wzrostu końcowego a 25–30 r.ż. uważa się za niezwykle istotny dla dojrzewania tkanek. Wykazano, że w tym czasie następuje zamknięcie nasad kostnych, osiąga się dorosłą sylwetkę ciała, masę mięśniową (zwłaszcza u mężczyzn), ostateczny rozmiar wchodu miednicy (u kobiet), pełną płodność, szczytową masę kostną oraz homeostazę psychiczną. W praktyce uznaje się, że człowiek osiąga 98–99% wzrostu ostatecznego, gdy jego wiek kostny wynosi 14–15 lat u dziewczynki i 16–17 lat u chłopca, a tempo wzrostu spada poniżej 3 cm/rok.

Przerwanie leczenia rhGH w chwili uzyskania wzrostu ostatecznego wpływa negatywnie na przebieg procesów fizjologicznych związanych z tą fazą. U młodych dorosłych z nieleczonym CO-GHD stwierdza się zwiększenie zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, zauważalne już po 12 tygodniach od przerwania leczenia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (rhGH). Ponadto zmiany w składzie ciała mogą powodować wystąpienie chorób układu krążenia i udaru.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Brak jest wiarygodnych danych dotyczących występowania GHD u osób dorosłych w Polsce ze względu na brak kompleksowych badań epidemiologicznych w tym wskazaniu.

Częstość występowania somatotropinowej niedoczynności przysadki (SNP) w populacji w wieku rozwojowym szacuje się na około 1:4 000–1:10 000 osób. Wg publikacji międzynarodowych chorobowość AO-GHD oszacowano na 1/10 000 przypadków (wg British Society of Endocrinology), natomiast zapadalność na 1,2 (Sassolas 1999) do 1,65 (Stochholm 2006) na 100 000 przypadków.

Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie dzieci z SNP polega na podawaniu preparatu rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH) w dawce 0,5–0,7 j/kg m.c./tydzień w codziennych iniekcjach podskórnych za pomocą specjalnych wstrzykiwaczy. Terapię powinno się rozpoczynać od najniższych dawek, a następnie stopniowo zwiększać, w zależności od odpowiedzi wzrostowej oraz stężeń IGF-1.

Powtórne włączenie leczenia rhGH u młodych dorosłych z CO-GHD zaleca się rozpocząć od niskich dawek, wynoszących 0,8-1,0 mg/dobę, które można stopniowo zwiększać w sposób zindywidualizowany, kierując się odpowiedzią kliniczną oraz parametrami badań biochemicznych (zwłaszcza stężeniami IGF-1).

Kontynuacja leczenia rhGH w okresie przejściowym umożliwia osiągnięcie optymalnej masy kostnej oraz przyrost beztłuszczowej masy ciała. W czasie terapii należy monitorować parametry antropometryczne (wzrost, masa ciała, obwód talii i bioder), profil lipidowy krwi, glikemię na czczo, ciśnienie tętnicze oraz zapis EKG co roku, a co 2-5 lat wykonywać densyometrię.

Źródła: Oświęcimska 2016, AWA nr OT-4351-22/2014, Sassolas 1999, Stochholm 2006, Bryant 2002.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach analizy weryfikacyjnej otrzymano dane z NFZ dotyczące liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie główne lub współistniejące wg kodu ICD-10 E23.0 (niedoczynność przysadki), w rozbiciu na grupy wiekowe powyżej i poniżej 18 roku życia.

W roku 2018 liczba osób powyżej 18 roku życia ze zdiagnozowaną niedoczynnością przysadki wyniosła ponad 2700. Również część pacjentów w wieku poniżej 18 lat może stanowić ocenianą populację docelową, ponieważ np. w ramach programu lekowego B.19 pacjenci z CO-GHD mogą być leczeni tylko do osiągnięcia wieku kostnego (16-letniego dla dziewczynek i 18-letniego dla chłopców). Należy jednak wziąć pod uwagę, że nie wszyscy pacjenci z rozpoznaniem E23.0 będą się kwalifikowali do wnioskowanego programu lekowego (np. pacjenci z małym niedoborem hormonu wzrostu lub ze współistniejącą chorobą nowotworową). Niestety, na podstawie danych uzyskanych od NFZ nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie populacji, która będzie się kwalifikować do proponowanego programu lekowego.

W toku pracy nad zleceniem otrzymano również opinie 2 ekspertów klinicznych, którzy oszacowali populację docelową na około 4000 osób.

Dane otrzymane z NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E23.0 (dane NFZ)

Rok postawienia rozpoznania	Liczba pacjentów < 18 r. ż.	Liczba pacjentów > 18 r. ż.
2012	4955	2068
2013	5438	2295
2014	5698	2361
2015	6116	2528
2016	6139	2731
2017	6364	2674
2018	6544	2745

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: Endocrine Society, Growth Hormone Research Society
- Wyszukiwarka Google

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.03.2019 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po Zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie, w którym zawarto zalecenia dot. GHD oraz 4 zagraniczne rekomendacje kliniczne.

Z odnalezionych wytycznych wynika, że rozpoznanie GHD opiera się na wynikach testów stymulacyjnych (testem z wyboru jest test tolerancji insuliny). Celem terapii jest wyrównanie zaburzeń metabolicznych oraz poprawa

jakości życia pacjentów. Dawkowanie rhGH powinno być ustalane indywidualnie, w zależności od stężenia IGF-1, odpowiedzi klinicznej oraz nasilenia działań niepożądanych. Według wytycznych Endocrine Society z 2011 r. pacjenci powinni być oceniani co 1-2 miesiące, a także pół roku po zakończeniu leczenia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego GHD 2018 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Dla rozpoznania GHD u osób dorosłych wystarczające jest wykonanie ty ko jednego testu stymulacyjnego, przy czym nie jest konieczne wykonywanie testów u pacjentów z niedoborem co najmniej trzech innych hormonów przysadki oraz obniżonym stężeniem IGF-I w surowicy. U osób dorosłych testem z wyboru jest test z zastosowaniem insuliny.</p> <p>Wskazaniem do leczenia substytucyjnego u osób dorosłych jest stwierdzenie ciężkiego GHD. Celem leczenia jest spowodowanie ustąpienia niekorzystnych objawów klinicznych oraz wyrównanie zaburzeń metabolicznych związanych z GHD oraz poprawa jakości życia chorych.</p> <p>Dawkę rhGH należy dobierać indywidualnie, tak aby przy pełnej tolerancji leczenia, uzyskać jak najlepsze wyniki.</p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>Endocrine Society 2011 (USA) Konflikt interesów: zadeklarowano</p>	<p>Zaleca się podawanie rhGH. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, rozpoczynać od niższych dawek i stopniowo zwiększać/zmniejszać w zależności od odpowiedzi klinicznej, działań niepożądanych oraz poziomu IGF-1 (1/QQQQ).</p> <p>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/QQEE).</p> <p>Zaleca się, by dawki rhGH uwzględniały płeć, poziom estrogenu i wiek (1/QQQQ).</p> <p>Sugeruje się by podczas leczenia rhGH pacjenci byli poddawani ocenie co 1-2 miesiące oraz pół roku po zakończeniu leczenia. Oceniać należy odpowiedź kliniczną, działania niepożądane, poziom IGF-1 i pozostałe parametry związane z odpowiedzią na rhGH (2/QQEE).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>1 – silna rekomendacja 2 – słaba rekomendacja</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>QEEE – bardzo niska jakość dowodów QQEE – niska jakość dowodów QQQE – umiarkowana jakość dowodów QQQQ – wysoka jakość dowodów</p>
<p>AACE 2009 (USA) Konflikt interesów: zadeklarowano</p>	<p>GHD u dorosłych jest dobrze rozpoznawalnym zespołem klinicznym, który w przypadku niepodjęcia leczenia wiąże się z występowaniem ciężkich chorób współistniejących (A,1).</p> <p>rhGH powinien być przepisywany tylko pacjentom z objawami klinicznymi sugerującymi GHD i z biochemicznie udowodnionym występowaniem u osoby dorosłej GHD (A,1).</p> <p>Dorośli 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).</p> <p>Złotym standardem w diagnostyce GHD jest test ITT (test tolerancji insuliny) (A,1).</p> <p>Dawkowanie rhGH u wszystkich pacjentów powinno być zindywidualizowane (A,1).</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>1: przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne 2: przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe 3: przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne 4: opisy przypadków 5: opinie ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne) B: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1 C: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	D: <i>Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów</i>
<p>PS/ENA 2008 (Międzynarodowe) Konflikt interesów: zadeklarowano</p>	<p>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.</p> <p>Pomimo, że ITT jest testem prowokacyjnym to jego brak powtarzalności oraz występowanie skutków ubocznych u pacjentów z grup wysokiego ryzyka ogranicza jego zastosowanie.</p> <p>Pacjenci cierpiący na TBI lub krwotok podpajęczynówkowy powinni być badani pod kątem GHD.</p> <p>Obecnie dostępne dane umożliwiają dokonanie analizy koszt/korzyść w sposób niezwykle nieprecyzyjny. Terapia zastępcza rhGH jest terapią długoterminową, dlatego kluczowe jest zbieranie danych np. jakości życia i wykorzystania opieki zdrowotnej w celu określenia ekonomicznego uzasadnienia inwestycji.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i></p>
<p>GHRHS 2007 (Międzynarodowe) Konflikt interesów: zadeklarowano</p>	<p>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.</p> <p>Wśród pacjentów z GHD, którzy podlegają leczeniu znajdują się pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z objawami choroby podwzgórzowo-przysadkowej (z przyczyn: hormonalnych, strukturalnych, genetycznych); • poddani napromieniowaniu w obrębie czaszki lub leczeniu guza; • z urazowym uszkodzeniem mózgu lub krwotokiem podpajęczynówkowym. <p>Celem terapii zastępczej jest korygowanie nieprawidłowości: metabolicznych, funkcjonalnych i psychologicznych związanych z GHD. Wszyscy pacjenci z udokumentowaną ciężką GHD kwalifikują się do leczenia rhGH.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i></p>

Skróty: GHD – niedobór hormonu wzrostu; IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu; rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu; AACE – American Association of Clinical Endocrinologists; CO-GHD – początek niedoboru hormonu wzrostu w dzieciństwie; ITT – test tolerancji insuliny; RCT – randomizowane badanie kliniczne; GHRHS – Growth Hormone Research Society; PS – Pituitary Society; ENA – European Neuroendocrine Association; IGFBP-3 – białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu; ALS – podjednostka labilna kwasowo; TBI – uraz mózgu

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku pracy otrzymano 2 opinie ekspertów klinicznych, prof. Andrzeja Lewińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii oraz prof. Małgorzaty Karbownik-Lewińskiej z Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wg ekspertów obecnie w Polsce nie są stosowane żadne opcje terapeutyczne w analizowanym wskazaniu. Jednocześnie głównym problemem jest brak jednoznacznie określonych standardów diagnostyki, kwalifikacji do terapii i monitorowania leczenia ciężkiego GHD oraz wysokie koszty pełnopłatnego zakupu preparatów rhGH.

Zdaniem ekspertów celowe jest zapewnienie centralnego zakupu preparatów hormonu wzrostu oraz zorganizowanie trybu kwalifikacji dla osób dorosłych, podobnie jak ma to obecnie miejsce w przypadku leczenia dzieci. Uważają oni, że w przypadku ścisłej kontroli nad tym procesem nie powinno dochodzić do żadnych nadużyć.

Jako grupę pacjentów, która może odnieść największą korzyść z wprowadzenia refundacji ocenianej technologii, eksperci uznali młode osoby dorosłe i młodzież z niedoborem hormonu wzrostu rozpoznany w dzieciństwie, u których leczenie we wnioskowanym programie lekowym będzie podjęte w krótkim czasie po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Natomiast do subpopulacji, które nie będą mogły skorzystać ze stosowania somatropiny, zaliczyli chorych ze współistniejącym czynnym procesem nowotworowym.

Opinie ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Małgorzata Karbownik-Lewińska Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
Problemy ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Najpoważniejsze problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia wiążą się z kosztami pełnopłatnego zakupu preparatów hormonu wzrostu przez pacjentów (w większości przypadków przyjmujących na stałe jeszcze kilka innych leków hormonalnych z powodu wielohormonalnej niedoczynności przesadki), jak również z brakiem jednoznacznie określonych standardów diagnostyki, kwalifikacji do terapii i monitorowania leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych i młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.</i>	<i>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia wiążą się z kosztami pełnopłatnego zakupu preparatów rhGH przez pacjentów oraz z brakiem jednoznacznie określonych standardów diagnostyki, kwalifikacji do terapii i monitorowania leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych i młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.</i>
Potencjalne problemy ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Celowe jest zapewnienie centralnego zakupu preparatów hormonu wzrostu, podobnie jak ma to obecnie miejsce w przypadku leczenia dzieci. Pozwoli to na obniżenie kosztów zakupu leku oraz dokładne planowanie i prawidłową dystrybucję środków publicznych. Ponadto należy wprowadzić podobny tryb kwalifikacji pacjentów dorosłych do terapii, jak jest to zorganizowane obecnie u dzieci. W tym celu niezbędne będzie odpowiednie poszerzenie składu osobowego Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu oraz określenie jego dodatkowych kompetencji.</i>	<i>W przypadku centralnego zakupu preparatów rhGH oraz prawidłowej kwalifikacji pacjentów dorosłych do terapii całe przedsięwzięcie powinno być realizowane bezproblemowo.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>W przypadku braku ścisłej kontroli nad kwalifikacją pacjentów do refundacji ocenianej technologii należy się liczyć z możliwością stosowania preparatów hormonu wzrostu u pacjentów z innymi wskazaniami niż ciężki niedobór hormonu wzrostu, w szczególności w celu skorzystania z działania anabolicznego tego hormonu przez osoby zdrowe pragnące np. zwiększyć masę mięśniową, co zdecydowanie nie powinno być objęte refundacją.</i>	<i>W przypadku ścisłej kontroli nad kwalifikacją pacjentów do refundacji leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu nie będzie dochodziło do nadużyć/niewłaściwego zastosowania.</i>
Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Szczególne korzyści ze stosowania ocenianej technologii powinny odnieść młode osoby dorosłe i młodzież z niedoborem hormonu wzrostu rozpoznany w dzieciństwie, u których leczenie we wnioskowanym programie lekowym będzie podjęte w krótkim czasie po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (wymagany jest okres przerwy w celu ponownej oceny czynności osi somatotropinowej zgodnie z kryteriami kwalifikacji do opiniowanego programu lekowego), a także osoby dorosłe, u których niedobór hormonu wzrostu wystąpił w wyniku urazu czaszkowo-mózgowego, krwawienia do przysadki czy innych przyczyn nienowotworowych. Są to subpopulacje pacjentów, u których terapię z zastosowaniem ocenianej technologii można wdrożyć zanim rozwiną się powikłania ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu, tym samym nie dopuszczając do zwiększenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, złamań i pogorszenia jakości życia. Prawidłowa terapia umożliwi uniknięcie odległych skutków choroby eliminując koszty wieloletniego leczenia i rehabilitacji (szczególnie w przypadku leczenia zawałów serca czy złamań na tle osteoporozy), a także długotrwałego wyłączenia pacjentów z czynnego życia zawodowego.</i>	<i>Szczególne korzyści ze stosowania ocenianej technologii powinny odnieść młode osoby dorosłe i młodzież z niedoborem hormonu wzrostu rozpoznany w dzieciństwie, u których leczenie we wnioskowanym programie lekowym będzie podjęte w krótkim czasie po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, a także osoby dorosłe, u których niedobór hormonu wzrostu wystąpił w wyniku urazu czaszkowo-mózgowego, krwawienia do przysadki czy innych przyczyn nienowotworowych. Są to subpopulacje pacjentów, u których terapię z zastosowaniem ocenianej technologii można wdrożyć zanim rozwiną się powikłania ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu, tym samym nie dopuszczając do zwiększenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, złamań i pogorszenia jakości życia. Prawidłowa terapia umożliwi uniknięcie odległych skutków choroby eliminując koszty wieloletniego leczenia i rehabilitacji (szczególnie w przypadku leczenia zawałów serca czy złamań na tle osteoporozy), a także długotrwałego wyłączenia pacjentów z czynnego życia zawodowego.</i>

Ekspert	Prof. dr hab. Małgorzata Karbownik-Lewińska Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
<p>Grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</p>	<p><i>Z omawianej technologii nie będą mogli skorzystać pacjenci z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu ze współistniejącym czynnym procesem nowotworowym (niezależnie do tego czy choroba nowotworowa jest przyczyną niedoboru hormonu wzrostu, czy też dotyczy ona jakiegokolwiek innego narządu poza okolicą podwzgórzowo-przysadkową), gdyż jest to bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania rhGH. Szczególną ostrożność należy zachować decydując się na zastosowanie ocenianej technologii u osób z chorobą nowotworową w wywiadzie, nawet w przypadku długiego okresu wolnego od wznowy. W tej grupie ryzyko związane jest nie tylko z możliwością wznowy, lecz również z rozwojem nowotworów wtórnych (szczególnie dotyczy to chorych po radioterapii, u których nowotwory takie mogą ujawnić się po wielu latach). Grupą pacjentów wymagającą skrupulatnego monitorowania terapii są chorzy z cukrzycą, u których potencjalne korzyści i ryzyko związane z zastosowaniem ocenianej technologii należy rozpatrywać indywidualnie.</i></p>	<p><i>Z omawianej technologii nie będą mogli skorzystać pacjenci z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu ze współistniejącym czynnym procesem nowotworowym (niezależnie do tego czy choroba nowotworowa jest przyczyną niedoboru hormonu wzrostu, czy też dotyczy ona jakiegokolwiek innego narządu poza okolicą podwzgórzowo-przysadkową), gdyż jest to bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania rhGH. Szczególną ostrożność należy zachować decydując się na zastosowanie ocenianej technologii u osób z chorobą nowotworową w wywiadzie, nawet w przypadku długiego okresu wolnego od wznowy. W tej grupie ryzyko związane jest nie tylko z możliwością wznowy, lecz również z rozwojem nowotworów wtórnych (szczególnie dotyczy to chorych po radioterapii, u których nowotwory takie mogą ujawnić się po wielu latach). Grupą pacjentów wymagającą skrupulatnego monitorowania terapii są chorzy z cukrzycą, u których potencjalne korzyści i ryzyko związane z zastosowaniem ocenianej technologii należy rozpatrywać indywidualnie.</i></p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie we wnioskowanym wskazaniu nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce żadne produkty lecznicze.

Produkty lecznicze zawierające somatropinę (Omnitrope, Genotropin) refundowane są obecnie w ramach innych programów lekowych:

- B.42. - Leczenie niskorosłych dzieci z zespołem turnera (ZT) (ICD-10 Q 96);
- B.41. - Leczenie zespołu Prader – Willi (ICD10 Q87.1);
- B.38. - Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (ICD-10 N18);
- B.19. - Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10 E23);

Dodatkowo jedynie lek Omnitrope jest refundowany również w ramach programu lekowego:

- 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).

Należy zwrócić uwagę, że wg danych DGL w 2018 roku (dane obejmują okres styczeń-listopad) zrefundowano tylko 28 opakowań leku Genotropin.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze zawierające somatropinę obecnie refundowane w Polsce

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Program lekowy	Liczba zrefundowanych opakowań wg DGL [szt.]	Cena opakow. wg DGL [PLN]
Genotropin 12, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 12 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	1077.0, Somatropinum	1082,57	1136,70	1057,89	B.42.; B.41.; B.38.; B.19.	0	0,00
Genotropin 12, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 12 (36 j.m.) mg	5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml	1077.0, Somatropinum	5037,55	5289,43	5289,43	B.19.; B.38.; B.41.; B.42.	0	0,00
Genotropin 5,3, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5,3 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1077.0, Somatropinum	480,70	504,74	467,23	B.42.; B.41.; B.38.; B.19.	28	127,18
Genotropin 5,3, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5,3 (16 j.m.) mg	5 jednorazowych wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml	1077.0, Somatropinum	2224,92	2336,17	2336,16	B.19.; B.38.; B.41.; B.42.	0	0,00
Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.)	5 wkł.po 1,5 ml	1077.0, Somatropinum	4104,00	4309,20	4309,20	B.42; B.41; B.38; B.19; B.64	27 339	795,65
Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.)	5 wkł.po 1,5 ml	1077.0, Somatropinum	1836,00	1927,80	1927,80	B.42; B.41; B.38; B.19; B.64	20 363	398,50

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej interwencji najlepiej odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazał brak leczenia. Poniżej przedstawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak leczenia (w badaniach klinicznych określane jako placebo)	Obecnie jedyną opcją leczenia ciężkiego GHD jest podawanie ludzkiego, rekombinowanego hormonu wzrostu. 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).	Wg ekspertów ankietowanych przez Agencję oraz odnalezionych wytycznych klinicznych brak jest obecnie opcjonalnych terapii ciężkiego GHD, zatem przyjęcie placebo jako komparatora jest w opinii analityków zasadne.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatu Omnitrope (somatropina) w leczeniu ciężkiego (znacznego) niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych z przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych zostały opisane w rozdz. 6 AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci dorośli oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie z ciężkim (znacznym) niedoborem hormonu wzrostu wymagającym zastosowania terapii zastępczej rhGH, zdiagnozowanym w wieku dorosłym (AO-GHD) lub w dzieciństwie (CO-GHD). Zgodnie z praktyką kliniczną, zaproponowanym programem lekowym oraz opinią ekspercką znaczny (ciężki) niedobór hormonu wzrostu powinien być określony na poziomie maksymalnego stężenia hormonu wzrostu <3 ng/mL w teście stymulacyjnym z insuliną. 	Pacjenci, którzy nie spełniają kryteriów włączenia (np. pacjenci pediatryczni z GHD)	Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna z wnioskiem o refundację dla przedmiotowego produktu leczniczego (spełnia kryteria włączenia pacjentów do zaproponowanego projektu programu lekowego oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Omnitrope).
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Ludzki rekombinowany hormon wzrostu (rhGH, somatropina) zarejestrowany, jako produkt Omnitrope podawany w iniekcjach podskórnych: <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z AO-GHD, dawka rozpoczynająca to 0,15-0,3 mg na dobę. U pacjentów z CO-GHD, przyjmujących terapię rhGH w okresie wcześniejszym, dawka ponownie rozpoczynająca to 0,2 - 0,5 mg na dobę. Dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę. Dawka rhGH ma charakter zindywidualizowany. Dawkę należy stopniowo zwiększać lub zmniejszać zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjenta ustalonymi na podstawie stężenia IGF-1. 	<ul style="list-style-type: none"> Preparaty rhGH zarejestrowane pod nazwą inną niż Omnitrope i Genotropin Brak wskazania konkretnego preparatu rhGH Zastosowanie w grupie badanej kilku różnych preparatów rhGH 	<p>Dawka ocenianej interwencji zgodna z ChPL produktu leczniczego Omnitrope oraz zaproponowanym programem lekowym (tj. od 0,1 do 0,8 mg/dobę).</p> <p>W przypadku nieodnalezienia dowodów naukowych dla Omnitrope, wnioskodawca przedstawił badania dla produktu referencyjnego – tj. leku Genotropin.</p>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> brak leczenia przyczynowego /placebo. 	-	Wg analityków Agencji komparator został wybrany prawidłowo.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Jakość życia (wg skali QoL-AGHDA); Stężenie IGF-1 w surowicy wyrażone, jako SDS lub µg/l (ng/mL); Parametry antropometryczne (obwód talii i bioder, wskaźnik WHR, BMI); Skład ciała (BF, LBM); Gospodarka węglowodanowa (poziom glukozy, insuliny, stężenia hemoglobiny glikowanej); Gospodarka lipidowa (poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL oraz poziom trójglicerydów); Funkcje poznawcze w skali NES-2; Parametry mięśniowe; Parametry dot. kości (BMD i BMC); Parametry sercowo-naczyniowe (skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi) oraz ocena ryzyka sercowo-naczyniowego; Stopień dyscypliny terapeutycznej (compliance); Ocena bezpieczeństwa (działania/zdarzenia niepożądane, utraty pacjentów z badania, zgony). 	<ul style="list-style-type: none"> Inne niż w kryteriach włączenia Punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki i farmakokinetyki Nieadekwatny sposób przedstawienia danych (niespójność, niepełne dane źródłowe, brak możliwości ekstrakcji) Nieadekwatny cel badania 	We włączonych badaniach klinicznych oceniano głównie zastępcze punkty końcowe.
Typ badań	<p><u>Efektywność eksperymentalna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Omnitrope: randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych; Genotropin: randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych włączające ≥ 20 pacjentów. <p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p><u>Efektywność praktyczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku niezidentyfikowania publikacji pełnotekstowych dla preparatu Omnitrope, dopuszcza się włączenie abstraktów i /lub posterów konferencyjnych. W przypadku oceny efektywności praktycznej opartej na produkcie Genotropin brano pod uwagę dowody naukowe włączające ≥ 100 pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne Opisy przypadków Publikacja w języku innym niż predefiniowany Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze (z wyjątkiem badań dla produktu Omnitrope) 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w języku polskim lub angielskim Okres obserwacji ≥ 1 rok 	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w innych językach niż w kryteriach włączenia. Krótszy okres obserwacji 	Brak uwag.

Skróty: rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu; GHD – niedobór hormonu wzrostu; AO-GHD – początek niedoboru hormonu wzrostu w wieku dorosłym; CO-GHD – początek niedoboru hormonu wzrostu w dzieciństwie; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; QoL-AGHDA – The Quality of Life In Adult Growth Hormone Deficiency Assessment; IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu; SDS – odchylenie standardowe (ang. standard deviation score); WHR – wskaźnik obwodu talii do obwodu bioder; BMI – wskaźnik masy ciała; BF – całkowita zawartość tłuszczu w organizmie; LBM – beztłuszczowa masa ciała; LDL – lipoproteiny niskiej gęstości; HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości; NES-2 – System Oceny Stanu Neurobehawioralnego; BMD – gęstość mineralna kości; BMC – zawartość mineralna kości

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, przeszukano bazy: Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library, rejestry badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>, www.clinicaltrialsregister.eu), czasopisma medyczne (*International Journal of Endocrinology*, *Endokrynologia Polska*, *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, *European Journal of Endocrinology*) oraz strony organizacji związanych z endokrynologią (*Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne*,

European Society of Endocrinology, International Society of Endocrinology, American Association of Clinical Endocrinologists; The Endocrine Society (ENDO)). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 09.04.2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia odpowiednimi operatorami logicznymi.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących niedoboru hormonu wzrostu, produktów leczniczych Omnitrope lub Genotropin, rekombinowanego hormonu wzrostu oraz populacji osób dorosłych i młodzieży. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 06.02.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli abstrakt Beck-Peccoz 2018, który nie został włączony przez wnioskodawcę, a zawiera najbardziej aktualne dane nt. pacjentów biorących udział w badaniu PATRO dotyczącym produktu leczniczego Omnitrope.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą (Bryant 2002, Davidson 2004, Xue 2013, Hazem 2012) oraz 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy (Klefter 2009, CADTH 2015). W wyniku wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł przeglądów systematycznych, w których przedstawiono wyniki dot. efektywności klinicznej preparatu Omnitrope. W związku z tym przedstawione zostały przeglądy systematyczne, w których oceniano efektywność kliniczną różnych preparatów hormonu wzrostu, w tym preparatu Genotropin.

Oprócz przeglądów systematycznych wnioskodawca do analizy klinicznej włączył 3 badania kliniczne z randomizacją. W związku z tym, że w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie udało się zidentyfikować randomizowanych prób klinicznych oceniających efektywność kliniczną preparatu Omnitrope, przedstawiono badania dotyczące porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania hormonu wzrostu w postaci preparatu Genotropin (leku referencyjnego dla leku Omnitrope). 2 z nich dotyczą porównania z placebo (Sneppen 2002, Sathivageeswaran 2007), a 1 z brakiem leczenia (Bex 2002).

Ponadto wnioskodawca w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnalazł również:

- 9 publikacji prezentujących dane z badania PATRO Adults study (rejestr PATRO), w którym oceniano długoterminowe efekty leczenia (skuteczność i bezpieczeństwo) preparatem Omnitrope w populacji pacjentów z GHD otrzymujących leczenie hormonem wzrostu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;
- 16 publikacji prezentujących dane z rejestru KIMS, w którym oceniano efektywność praktyczną (skuteczność oraz bezpieczeństwo) preparatu Genotropin stosowanego w długim okresie czasu – od 1 roku, aż do 10 lat terapii;
- 2 publikacje, w których przedstawiono łączne wyniki czterech randomizowanych prób klinicznych (w każdej wyniki 2 RCT), których celem było porównanie biorównoważności produktu Omnitrope z produktem referencyjnym tj. preparatem Genotropin.

Dwie publikacje (abstrakt konferencyjny Beck-Peccoz 2018a oraz poster konferencyjny Beck-Peccoz 2018p) zostały włączone do AKL wnioskodawcy po uzupełnieniu analizy względem wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę 3 randomizowanych badań klinicznych, włączonych do AKL wnioskodawcy, dotyczących porównania ludzkiego, rekombinowanego hormonu wzrostu (rhGH) w postaci preparatu Genotropin z placebo/brakiem leczenia.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Sneppen 2002 <u>Źródło finansowania:</u> Pharmacia	Wieloośrodkowe (2 ośrodki), badanie z randomizacją, w schemacie grup równoległych, kontrolowane placebo, z podwójnym zaślepieniem,	<u>Kryteria włączenia:</u> • Pacjenci z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu;	<u>Pierwszorzędowy:</u> Parametry dotyczące kości: gęstość mineralna kości (BMD), zawartość mineralna kości (BMC). <u>Pozostałe:</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>hipoteza: <i>superiority</i> (w ocenie analityków – w publikacji nie podano takiej informacji)</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa rhGH (Genotropin): podskórnie w postaci iniekcji za pomocą pena przed snem. Przez pierwsze 4 tyg. w dawce 0,02 IU/kg/d, a następnie w dawce 0,03 IU/kg/d.</p> <p>Grupa PLC: placebo</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 18 miesięcy</p>	<ul style="list-style-type: none"> GHD potwierdzone wykazaniem zmniejszonego wydzielania GH tj. poniżej 3,0 µg/L (tj. 3 ng/mL); Stosowanie innej terapii substytucyjnej przynajmniej przez 6 miesięcy przed włączeniem do badania; Pisemna zgodna na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa rhGH: 17 Grupa PLC: 19</p>	<ul style="list-style-type: none"> poziom IGF-1; skład ciała: beztłuszczowa masa ciała (LBM); procentowa zawartość tkanki tłuszczowej (BF), całkowita masa ciała
<p>Sathivageeswaran 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Jednoośrodkowe badanie z randomizacją, w schemacie grup równoległych, kontrolowane placebo, z podwójnym zaślepieniem, hipoteza: <i>superiority</i> (w ocenie analityków – w publikacji nie podano takiej informacji)</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa rhGH (Genotropin): średnia dawka 0,16 mg/d (0,10–0,30 mg/d)</p> <p>Grupa PLC: placebo (podawane w takim samym sposób, co rhGH).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni w wieku od 60 do 80 lat z GHD zdiagnozowanym w wieku dorosłym (AO-GHD); Chorzy z GHD, u których występuje niedobór przynajmniej jednego hormonu przysadkowego niebędącego prolaktyną (tzn. postać wielohormonalna) występujący co najmniej 24 miesiące przed włączeniem do badania; GHD potwierdzone wykazaniem zmniejszonego wydzielania GH tj. < 3,0 µg/l (< 3 ng/mL) w teście hipoglikemii poadynowej lub za pomocą testu diagnostycznego z arginina (<6,0 mU/l). Wyniki testu wykonane w ciągu ostatnich 5 lat przed włączeniem do badania; Inne hormonalne terapie zastępcze musiały być podawane w stabilnej dawce, przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania (jedynie dawka wazopresyny mogła ulec zmianie); Pacjenci leczeni z powodu guza czaszki lub białaczki wywołującej GHD oraz innym guzem resztkowym po operacji przysadki mózgowej; Pisemna zgodna na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie rhGH; Inne ostre, ciężkie choroby, które mogły wpłynąć na funkcje poznawcze w ciągu ostatnich 3 miesięcy; Inne choroby psychiczne (w tym nadużywanie narkotyków lub alkoholu w historii choroby); Niekontrolowane zaburzenia endokrynologiczne inne niż GHD (w tym cukrzyca); Przewlekłe stosowanie prednizolonu w dawce >10 mg/d (lub innych GKS w podobnej dawce); Chorzy z przewlekłą chorobą wątroby (poziom aminotransferazy alaninowej lub poziomy aminotransferazy asparaginianowej powyżej 3-krotnie wyższy niż górna granica normy); 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Funkcje poznawcze (NES-2).</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poziom IGF-1; poziom glukozy; poziom insuliny; poziom HbA1c; utrata pacjentów z badania; zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Przewlekła, ciężka choroba nerek (poziom kreatyniny >150 µM, krwimocz lub białkomocz); Zastoinowa niewydolność serca (wg. klasy NYHA: III-IV), klinicznie istotne zwężenie zastawki aortalnej, kardiomiopatia przerostowa lub niekontrolowane nadciśnienie (rozkurczowe ciśnienie krwi >105 mmHg); Pacjenci z nowotworem w historii choroby (za wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry); Alergia na rhGH lub na którykolwiek składnik; Stosowanie jakichkolwiek leków w ramach badań klinicznych na 3 miesiące przed włączeniem do badania. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa rhGH: 16 Grupa PLC: 18</p>	
<p>Bex 2002 <u>Źródło finansowania:</u> Pharmacia</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie z randomizacją typu otwartego (ang. open-label), hipoteza: <i>superiority</i> (w ocenie analityków – w publikacji nie podano takiej informacji) <u>Interwencja:</u> Grupa rhGH (Genotropin): podskórnie w postaci iniekcji przez pierwsze 4 tyg. w dawce 0,02 IU/kg/d (≈6,7 µg/kg), a następnie w dawce 0,03 IU/kg/d (≈10 µg/kg) z maksymalną dawką 4 IU/d (≈1,33 mg). W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych dawka była stopniowo zmniejszana o 0,5 IU/d (≈0,17 mg). Grupa kontrolna: brak leczenia <u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> GHD od przynajmniej 1 roku przed włączeniem do badania; Nieleczeni wcześniej rhGH; GHD potwierdzone wykazaniem zmniejszonego wydzielania GH tj. < 5 µg/l (< 5 ng/mL); Pacjenci z wielohormonalną postacią GHD, którzy pozostawali na stabilnej terapii hormonalnej przynajmniej 6 msc od momentu włączenia do badania; Pisemna zgodna na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z aktywną chorobą metaboliczną, która może mieć wpływ na metabolizm kości; Akromegalia; Ostre, ciężkie choroby, które wystąpiły w ostatnich 6 miesiącach przed włączeniem do badania; Ciąża; Niewydolność wątroby lub nerek; Cukrzyca, niekontrolowane nadciśnienie, nowotwór, klinicznie istotne choroby sercowo-płucne; Przewlekłe stosowanie leków (z wyjątkiem: hormonalnej terapii zastępczej, doustnych środków antykoncepcyjnych, bromokryptyny, kabergoliny, leków zobojętniających kwasy, antagonistów receptora H2, inhibitorów pompy protonowej, łagodnych środków uspokajających, aspiryny w małych dawkach, terapii łagodnego nadciśnienia lub łagodnej astmy); Dawki farmakologiczne GKS nie były dozwolone, ale leki obniżające stężenie lipidów i leczenie przeciwpadaczkowe były dozwolone, jeśli zostały rozpoczęte przed i 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Parametry dot. kości: BMC i BMD. <u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> skład ciała: procentowa zawartość tkanki tłuszczowej (BF), beztłuszczowa masa ciała (LBM); siła mięśni (mierzona na podstawie siły uchwytu dominującej ręki); poziom IGF-1; jakość życia (w skali AGHDA); compliance; utrata pacjentów z badania; zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		kontynuowane w czasie trwania badania. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa rhGH: 68 Grupa kontrolna: 32	

Skróty: rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu; PLC – placebo; GH – hormon wzrostu; GHD – niedobór hormonu wzrostu; AO-GHD – początek niedoboru hormonu wzrostu w wieku dorosłym; CO-GHD – początek niedoboru hormonu wzrostu w dzieciństwie; IU – jednostka międzynarodowa; d – doba; HbA1c – hemoglobina glikowana; GKS – glikokortykosteroid; NYHA – skala New York Heart Association; AGHDA – Adult Growth Hormone Deficiency Assessment; IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu; BF – całkowita zawartość tłuszczu w organizmie; LBM – beztłuszczowa masa ciała; NES-2 – System Oceny Stanu Neurobehawioralnego; BMD – gęstość mineralna kości; BMC – zawartość mineralna kości

Szczegółowy opis wszystkich badań włączonych do analizy znajduje się w rozdz. 18 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny badań randomizowanych uwzględnionych w analizie klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego oraz skali Jadada. Jakość badań bez grupy kontrolnej oceniono skalą NICE, natomiast badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono skalą NOS.

Spśród randomizowanych badań włączonych do przeglądu jedynie w badaniu Bex 2002 nie zostały przedstawione informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji. W opinii wnioskodawcy i analityków skutkuje to niejasnym ryzykiem popełnienia błędu. W 2 włączonych do analizy badaniach (Sneppen 2002, Sathivageeswaran 2007) zastosowano podwójne zaślepienie próby (utrzymanie rodzaju interwencji w tajemnicy zarówno przed pacjentem jak i badaczem). Opis podwójnego zaślepienia przedstawiono jedynie w badaniu Sathivageeswaran 2007, gdzie zamieszczono informację, że placebo podawane było w taki sam sposób jak oceniana interwencja. Podwójnego zaślepienia próby nie zastosowano w badaniu Bex 2002, gdzie autorzy wskazują, iż zastosowanie zaślepienia w analizowanym 2-letnim okresie obserwacji byłoby podejściem nieetycznym, co przekłada się na wysokie ryzyko popełnienia błędu. W pozostałych domenach, zarówno w opinii wnioskodawcy i analityków, ryzyko popełnienia błędu zostało ocenione jako niskie.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Bex 2002	Sathivageeswaran 2007	Sneppen 2002
Metoda randomizacji	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niejasne	niskie	niskie
Zaślepienie uczestników personelu medycznego	wysokie	niskie	niejasne
Zaślepienie oceny efektów	wysokie	niskie	niejasne
Niekompletność danych	niskie	niskie	niejasne
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie
Inny czynnik	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 15 AKL wnioskodawcy):

- Autorzy wszystkich badań nie przedstawili testowanej hipotezy. W ocenie autorów raportu, we wszystkich przypadkach, testowaną hipotezą była hipoteza *superiority*, która umożliwiłaby wykazanie wyższości leczenia rhGH nad placebo/brakiem leczenia.
- W badaniu Bex 2002 nie zastosowano zaślepienia próby, a w badaniu Sneppen 2002 nie została opisana zastosowana metoda zaślepienia.
- W badaniu Sneppen 2002 nie sprecyzowano kryteriów wyłączenia pacjentów z badania.
- „Włączone badania RCT, oprócz oceny jakości życia (QoL-AGHDA), analizowały jedynie surogatowe punkty końcowe tj. stężenie IGF-1, parametry antropometryczne, skład ciała, parametry dot. kości, czy gospodarki węglowodanowej na podstawie których nie było możliwości oszacowania związku przyczynowo-skutkowego związanego z przebiegiem choroby (tj. choroby niedokrwiennej serca oraz udaru).” (strona 163 AKL wnioskodawcy)

- „Zdaniem autorów przeglądu, w ocenie efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwa) porównywanych interwencji nie zastosowano reguły ITT (ang. *intention-to-treat*) w przypadku badania Sneppen 2002 oraz badania Sathivageeswaran 2007. W przypadku badania Bex 2002 analiza ITT nie została zachowana w ocenie skuteczności (2 pacjentów z grupy rhGH utracono z badania z powodu naruszenia protokołu). Z kolei wyniki oceny bezpieczeństwa z badania Bex 2002 zostały przedstawione na populację wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, czyli zgodnie z protokołem ITT.” (strona 164 AKL wnioskodawcy)
- „W badaniach Bex 2002 (IGF-1 SDS), Sneppen 2002 (skład ciała) oraz PATRO (IGF-1, parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej) sposób prezentacji wyników ograniczał się jedynie do ich graficznej prezentacji, dlatego też, autorzy raportu odczytywali wartości podane na wykresie/grafie etc. Taki sposób postępowania z jednej strony zapobiega pominięciu ważnych danych dotyczących efektywności ocenianej interwencji, jednakże wiąże się również z ryzykiem uzyskania wyników nieprecyzyjnych.” (strona 164 AKL wnioskodawcy)
- W badaniu Sneppen 2002 nie przedstawiono wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa.
- „W badaniu Sneppen 2002 w ocenie 2 punktów końcowych (tj. BMD, BMD) odnotowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy interpretacją prezentowaną przez autorów badania, a wynikającą z przeprowadzonej przez autorów niniejszej analizy.” (strona 165 AKL wnioskodawcy)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu Bex 2002 nie wszyscy pacjenci cierpieli na ciężkie GHD, określone jako wydzielanie hormonu wzrostu <3 ng/mL (jednak 94% pacjentów miało zmniejszone wydzielanie GH na poziomie <3 ng/mL, co jest zbieżne z kryteriami włączenia do wnioskowanego PL).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Nie udało się odnaleźć randomizowanych prób klinicznych, oceniających efektywność kliniczną preparatu Omnitrope. W celu oceny efektywności klinicznej przedstawiono wyniki badań RCT dla produktu referencyjnego Genotropin.
- W badaniach dot. skuteczności praktycznej terapii hormonem wzrostu część pacjentów została uwzględniona jednocześnie w kilku publikacjach, co ogranicza możliwość wzajemnego porównania.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- U pacjentów włączonych do badań RCT niedobór hormonu wzrostu musiał występować przynajmniej 1 rok, co nie stanowi kryterium włączenia do wnioskowanego PL.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczna – porównanie rhGH z placebo/brakiem leczenia

Poniżej przedstawiono wyniki randomizowanych badań klinicznych Bex 2002, Sathivageeswaran 2007 oraz Sneppen 2002 dotyczących stosowania hormonu wzrostu (rhGH) w populacji docelowej. Wyniki przedstawiano w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Przeżycie

W badaniach Bex 2002, Sathivageeswaran 2007 oraz Sneppen 2002 nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Jakość życia

W badaniu Bex 2002 przedstawiono wyniki dotyczące oceny jakości życia na podstawie skali QoL-AGHDA. Kwestionariusz oceny stanu zdrowia QoL-AGHDA jest metodą oceny jakości życia u pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu. Kwestionariusz dostarcza informacji na temat kwestii fizycznych, emocjonalnych i społecznych, istotnych dla pacjentów z GHD. Składa się z 25 pytań „tak”/„nie”. Łączny wynik jest podsumowaniem liczby odpowiedzi „tak”, wysoki wynik oznacza niską jakość życia. Za obniżoną jakość życia uznaje się wyniki >4

u mężczyzn i >5 u kobiet. Wartości wyjściowe (średni wynik z 2 kwestionariuszy, pobranych w 4-tyg. przedziale czasowym) wynosiły 12,7±1,0 w populacji kobiet oraz 7,8±0,7 w populacji mężczyzn (średnia wartość ważona liczebnością populacji wyniosła 9,8). Uzyskano je przed poinformowaniem pacjentów o przypisanym leczeniu.

Zastosowanie terapii rhGH przyczyniło się do istotnej statystycznie poprawy jakości życia w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia wg skali QoL-AGHDA (Bex 2002)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia (SD)		MD* (95% CI)
		rhGH (N=68)	Brak leczenia (N=32)	
Zmiana jakości życia względem wartości początkowej (QoL-AGHDA)	24	-4,5 (0,8)	0 (0)	-4,5 (-4,8; -4,2) p<0,001

Skróty: QoL-AGHDA – The Quality of Life In Adult Growth Hormone Deficiency Assessment; rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu
* obliczenia analityków Agencji

Surogatowe punkty końcowe

Stężenie IGF-1 w surowicy

We wszystkich włączonych do analizy badaniach RCT oceniano stężenie IGF-1 w surowicy. Wyniki prezentowano jako stężenie IGF-1 wyrażone jako wartość SD (IGF-1 SDS) lub wyrażone w µg/l.

W badaniu Bex 2002 oceniano stężenie IGF-1 SDS w surowicy w 24. miesiącu leczenia rhGH oraz w grupie kontrolnej nieprzyjmującej leczenia. Celem terapii rhGH jest osiągnięcie stężenia IGF-1 w zakresie 2 SDS (SDS±2) od średniej skorygowanej względem wieku. Obliczona różnica średnich stężeń końcowych IGF-1 SDS w surowicy w 24. miesiącu badania wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść rhGH zarówno w populacji kobiet jak i mężczyzn, jednak warto zauważyć, że w populacji mężczyzn w grupie rhGH średnia początkowa znajdowała się w zakresie wartości prawidłowych, natomiast po zastosowanym leczeniu przekroczyła górną wartość normy.

W badaniu Sneppen 2002 oceniano stężenie IGF-1 w surowicy w 18. miesiącu leczenia rhGH oraz w grupie placebo. Po zastosowanym leczeniu nastąpił istotny statystycznie większy wzrost stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 (p<0,001) w grupie rhGH w porównaniu do grupy PLC, co potwierdza korzystny wpływ terapii rhGH.

W badaniu Sathivageeswaran 2007 po 12 miesiącach leczenia odnotowano istotną statystycznie zmianę stężenia IGF-1 w grupie rhGH w porównaniu z PLC.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – stężenie IGF-1 SDS w surowicy (Bex 2002)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia początkowa (SD)		Średnia końcowa (SD)		MD** (95% CI)
		rhGH (N=40;28)*	Brak leczenia (N=19;13)*	rhGH (N=40;28)*	Brak leczenia (N=19;13)*	
IGF-1 SDS (mężczyźni)	24	-0,40 (1,60)	-2,80 (2,70)	2,94 (1,88)	-1,57 (1,96)	4,51 (3,47; 5,55) p<0,001
IGF-1 SDS (kobiety)		-1,40 (1,90)	-3,20 (2,70)	1,33 (2,06)	-2,70 (3,10)	4,03 (2,43; 5,63) p<0,001

Skróty: IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu; rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu

* w grupie rhGH: N=40 dla mężczyzn, N=28 dla kobiet; w grupie kontrolnej: N=19 dla mężczyzn, N=13 dla kobiet

** obliczenia analityków Agencji

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – stężenie IGF-1 w surowicy (Sneppen 2002)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia początkowa (SD)		Średnia końcowa (SD)		MD* (95% CI)
		rhGH (N=17)	PLC (N=19)	rhGH (N=17)	PLC (N=19)	
Stężenie IGF-1 [µg/l]	18	63,2 (41,8)	73,6 (37,6)	168,6 (96,7)	76,3 (38,5)	92,3 (45,2; 139,4) p<0,001

Skróty: IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu; rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu; PLC – placebo

* obliczenia analityków Agencji

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – stężenie IGF-1 w surowicy (Sathivageeswaran 2007)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia początkowa (SD)		Średnia zmiana (SD)		MD* (95% CI)
		rhGH (N=16)	PLC (N=18)	rhGH (N=16)	PLC (N=18)	
Stężenie IGF-1 [µg/l]	12	135 (59)	bd	88 (72)	-31 (47)	119 (78,57; 159,43) p<0,001

Skróty: IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu; rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu; PLC – placebo; bd – brak danych
* obliczenia analityków Agencji

Skład ciała

W badaniach Bex 2002 oraz Sneppen 2002 przeprowadzono ocenę zmiany składu ciała na podstawie zmiany zawartości tkanki tłuszczowej (BF) oraz pomiaru beztłuszczowej masy ciała (LBM).

W badaniu Bex 2002 po 24 miesiącach terapii w grupie rhGH nastąpił istotnie statystycznie większy spadek zawartości tkanki tłuszczowej (u mężczyzn) i istotnie statystycznie większy wzrost beztłuszczowej masy ciała (u kobiet) w stosunku do grupy kontrolnej.

W badaniu Sneppen 2002 po 18 miesiącach terapii zaobserwowano istotny statystycznie większy wzrost beztłuszczowej masy ciała w grupie rhGH w stosunku do grupy PLC. Wobec procentowej zawartości tkanki tłuszczowej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – skład ciała (Bex 2002)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia początkowa (SD)		Średnia zmiana (SD)		MD** (95% CI)
		rhGH (N=40;28)*	Brak leczenia (N=19;13)*	rhGH (N=40;28)*	Brak leczenia (N=19;13)*	
Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej (mężczyźni)	24	29 (7)	28 (5)	-4,31 (4,39)	-0,02 (1,87)	-4,29 (-6,35; -2,23) p<0,001
Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej (kobiety)		45 (9)	44 (7)	-2,99 (4,90)	-1,64 (3,46)	-1,35 (-4,31; 1,61) p=0,372
Beztłuszczowa masa ciała [kg] (mężczyźni)		56 (9)	56 (7)	7,97 (10,21)	2,71 (8,65)	5,26 (-0,06; 10,58) p=0,053
Beztłuszczowa masa ciała [kg] (kobiety)		41 (7)	40 (3)	7,74 (5,38)	2,20 (3,16)	5,54 (2,38; 8,70) p<0,001

Skróty: rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu

* w grupie rhGH: N=40 dla mężczyzn, N=28 dla kobiet; w grupie kontrolnej: N=19 dla mężczyzn, N=13 dla kobiet

** obliczenia analityków Agencji

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – skład ciała (Sneppen 2002)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia zmiana (SD)		MD* (95% CI)
		rhGH (N=17)	PLC (N=19)	
Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej	18	-0,56 (4,01)	1,43 (3,03)	-1,99 (-4,30; 0,32) p=0,091
Beztłuszczowa masa ciała [kg]		2,15 (2,14)	-0,16 (2,26)	2,31 (0,87; 3,75) p=0,002

Skróty: rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu; PLC – placebo

* obliczenia analityków Agencji

Gospodarka węglowodanowa

W badaniu Sathivageeswaran 2007 dokonano oceny gospodarki węglowodanowej. Ocenianymi parametrami był poziom glukozy na czczo, poziom insuliny oraz stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

Wyjściowe parametry gospodarki węglowodanowej były zbliżone w obu grupach terapeutycznych (rhGH vs PLC) i wynosiły odpowiednio (średnia±SD) dla glukozy: 4,9 (0,7) vs 4,5 (0,8) mmol/l; insuliny: 56 (18) vs 50 (22) pmol/l oraz HbA1c: 5,9% (0,7%) vs 5,8% (0,5%). Po zakończeniu leczenia (52 tyg.) nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w żadnym z ocenianych wskaźników gospodarki węglowodanowej.

Parametry dot. kości

W badaniach Bex 2002 oraz Sneppen 2002 ocenie podlegały parametry dot. kości, takie jak gęstość mineralna kości (BMD) oraz zawartość mineralna kości (BMC).

W badaniu Sneppen 2002 przeprowadzono ocenę gęstości mineralnej kości (BMD) całego kośćca. Stosowanie terapii rhGH przez 18 mies. przyczyniło się do istotnie statystycznie większego średniego wzrostu gęstości mineralnej całego kośćca w porównaniu do grupy placebo.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – gęstość mineralna kości (Sneppen 2002)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia (SD)		MD* (95% CI)
		rhGH (N=17)	PLC (N=19)	
Zmiana BMD całego kośćca [%]	18	2,27 (1,05)	0,38 (0,58)	1,89 (1,34; 2,44) p<0,001

Skróty: BMD – gęstość mineralna kości; rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu; PLC – placebo
* obliczenia analityków Agencji

W badaniu Bex 2002 ocenie podlegała zawartość mineralna kości (BMC) całego kośćca. Po 24 mies. terapii nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w zmianie wartości BMC zarówno w populacji mężczyzn i kobiet.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – zawartość mineralna kości (Bex 2002)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia (SD)		MD** (95% CI)
		rhGH (N=40;28)*	Brak leczenia (N=19;13)*	
Średnia zmiana BMC całego kośćca (mężczyźni) [%]	24	1,09 (4,55)	1,01 (2,44)	0,08 (-2,11; 2,27) p=0,943
Średnia zmiana BMC całego kośćca (kobiety) [%]		-1,49 (4,92)	-0,04 (0,29)	-1,45 (-4,14; 1,24) p=0,292

Skróty: BMC – zawartość mineralna kości; rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu
* w grupie rhGH: N=40 dla mężczyzn, N=28 dla kobiet; w grupie kontrolnej: N=19 dla mężczyzn, N=13 dla kobiet
** obliczenia analityków Agencji

Skuteczność praktyczna preparatu Omnitrope

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

Do badania włączono pacjentów ≥ 15 r.ż. (tj. dorosłych oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie określanych w badaniu jako „adults”) otrzymujących lek Omnitrope w terapii zastępczej GHD. Wskazana populacja jest zbliżona do populacji określonej we wniosku refundacyjnym (wg ChPL Omnitrope zakończenie wzrostu odpowiada momentowi skostnienia nasadowych płytek wzrostu, co oznacza osiągnięcie wieku kostnego >14 lat u dziewcząt i >16 lat u chłopców).

Wstępne wyniki badania dotyczące kohorty włoskiej zostały opublikowane w postaci artykułu pełnotekstowego (Ferone 2017). Odnaleziono również pełnotekstowy artykuł (Beck-Peccoz 2012), w którym została opisana metodyka i założenia badania. Wyniki dla populacji ogółem (tj. pochodzącej z wielu ośrodków rozmieszczonych w Europie) dostępne były jedynie w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych prezentowanych w ramach *European Congress of Endocrinology* oraz *Endocrine Society*.

W analizie wnioskodawcy w pierwszej kolejności wykorzystywano wyniki zawarte w materiałach pełnotekstowych tj. z publikacji Ferone 2017. Publikacja Beck-Peccoz 2012 została wykorzystana jedynie do oceny zastosowanej metodyki i wiarygodności badania. Z uwagi na małą liczebność populacji włączonej do publikacji Ferone 2017 (kohorta włoska; N=67 pacjentów), zdecydowano się wykorzystać najbardziej aktualne dane (tj. najdłuższa data odcięcia, największa liczebność próby) ze źródeł dostępnych w postaci abstraktów i/lub posterów konferencyjnych. Mając powyższe na uwadze w raporcie wykorzystano wyniki przedstawione w abstrakcie Beck-Peccoz 2018a – długi okres follow-up (dane z datą odcięcia do października 2017 r.) i największa liczebność próby (N=1241) oraz z posteru Beck-Peccoz 2018p – najdłuższy okres follow-up (listopad 2017 r.), duża liczebność próby (N=1236).

Przeżycie całkowite

W badaniach dotyczących skuteczności praktycznej preparatu Omnitrope nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Jakość życia

W badaniach dotyczących skuteczności praktycznej preparatu Omnitrope nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia.

Surogatowe punkty końcowe

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

Stężenie IGF-1 w surowicy

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

Po pierwszym roku terapii odnotowano wzrost stężenia IGF-1 względem wartości początkowych. W ciągu 4 pierwszych lat leczenia wartości IGF-1 pozostawały stabilne, w 5 roku nastąpił wzrost stężenia, a w dwóch ostatnich latach – dalszy spadek.

Celem terapii zastępczej rhGH jest osiągnięcie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) w zakresie 2 SDS ($SDS \pm 2$) od średniej skorygowanej względem wieku. Wyjściowe stężenie IGF-1 wynosiło $SDS < -2$, wskazując na głęboki niedobór hormonu wzrostu w analizowanej populacji pacjentów. Na podstawie danych z badania można stwierdzić, iż po zastosowaniu leczenia preparatem Omnitrope cel leczenia został osiągnięty. Średnie zmiany stężenia IGF-1 u wszystkich chorych uzyskane po 1 roku, 2, 3, 4, 5, i 6 latach leczenia znajdowały się w zakresie 2 SDS od średniej skorygowanej względem wieku.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – stężenie IGF-1 w surowicy (Ferone 2017)

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

Skróty: IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu

Parametry antropometryczne

W badaniu Ferone 2017 analizowano wpływ terapii hormonem wzrostu na budowę i proporcje organizmu, czyli ocenę parametrów antropometrycznych takich jak: masa ciała, wskaźnik BMI oraz obwód talii.

Na podstawie wyników z badania Ferone 2017 można stwierdzić, że długoterminowa terapia preparatem Omnitrope spowodowała obniżenie masy ciała po roku, 2, 3, 4, 5 i 7 latach w stosunku do wartości wyjściowych (zmiany w zakresie od -2,3 kg do -7,9 kg). Jedynie po 6. roku terapii zastępczej hormonem wzrostu odnotowano wzrost masy ciała względem wartości wyjściowych (o 0,8 kg).

Zastosowanie leczenia rhGH było również związane z obniżeniem wskaźnika BMI (po 2., 3., 4., 5. i 7. roku leczenia). Jedynie w rocznym oraz 6-letnim okresie obserwacji odnotowano podwyższenie BMI (odpowiednio o 0,10 i 0,5 kg/m²). Należy jednak zaznaczyć, iż długoterminowe leczenie hormonem wzrostu nie skutkowało uzyskaniem prawidłowych wartości BMI (<25 kg/m²).

W badaniu Ferone 2017 analizowano również dane dotyczące obwodu talii. Po 6 latach leczenia preparatem Omnitrope uzyskano zmniejszenie obwodu talii o średnio 6,3 cm. W pozostałych okresach obserwowano zarówno zwiększenie (maksymalnie o 10,9 cm po 4 latach), jak i zmniejszenie (po roku, 3, 5 latach) tego parametru.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – parametry antropometryczne (Ferone 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana
Masa ciała [kg]	1	36	80,4 (19,0)	78,1 (18,5)	-2,3
	2	30		76,9 (19,1)	-3,5
	3	20		72,5 (11,7)	-7,9
	4	22		77,2 (16,2)	-3,2
	5	16		75,2 (11,7)	-5,2
	6	10		81,2 (13,5)	0,8
	7	2		74,0 (14,6)	-6,4
BMI [kg/m ²]	1	31	28,8 (5,7)	28,9 (5,4)	0,10
	2	22		27,0 (4,4)	-1,80
	3	14		26,6 (4,2)	-2,20
	4	21		27,5 (3,9)	-1,30
	5	14		27,3 (4,1)	-1,50
	6	9		29,3 (5,2)	0,50
	7	2		27,7 (4,2)	-1,10
Obwód talii [cm]	1	17	94,6 (14,4)	94,5 (15,4)	-0,1
	2	9		95,7 (9,4)	1,1
	3	5		90,2 (9,7)	-4,4
	4	6		105,5 (18,5)	10,9
	5	4		94,5 (10,7)	-0,1
	6	2		88,3 (4,6)	-6,3

Skróty: BMI – wskaźnik masy ciała

Skład ciała

W publikacji Ferone 2017 przeprowadzono ocenę zmiany składu ciała na podstawie procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (BF) oraz pomiaru beztłuszczowej masy ciała (LBM). Wyniki raportowano w okresie obserwacji wynoszącym od 1 roku do 6 lat.

Po rocznym, 1,5-rocznym oraz 3,5-letnim leczeniu preparatem Omnitrope obserwowano wzrost beztłuszczowej masy ciała. Jedynie po 5 latach terapii obserwowano spadek wartości parametru LBM.

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji odnotowano wzrost procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (zakres 0,1%-5,6%).

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności – skład ciała (Ferone 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana
Beztłuszczowa masa ciała [kg]	1	5	57,55 (7,03)	63,90 (8,60)	6,35
	1,5	5		59,60 (5,80)	2,05
	3,5	3		65,20 (1,30)	7,65
	5	2		45,40 (34,50)	-12,15
Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej	1	5	35,3 (9,4)	35,4 (7,5)	0,1
	1,5	7		36,1 (7,2)	0,8
	3	2		40,9 (0,3)	5,6
	3,5	6		37,8 (6,3)	2,5
	5	3		39,1 (7,8)	3,8
	6	2		38,5 (1,6)	3,2

Gospodarka węglowodanowa

W badaniu Ferone 2017 punktami końcowymi oceniającymi gospodarkę węglowodanową w czasie terapii preparatem Omnitrope były: poziom glukozy na czczo oraz stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

Prawidłowy wynik hemoglobiny glikowanej (poziom HbA1c) dla osoby zdrowej powinien być równy lub mniejszy niż 5,9%. Zastosowana 7-letnia terapia preparatem Omnitrope nie była związana ze wzrostem tego parametru. Poziom hemoglobiny glikowanej w całym okresie obserwacji był prawidłowy (tj. poniżej 5,9%). Należy zaznaczyć, iż wraz z wydłużeniem okresu leczenia obserwowano obniżenie stężenia HbA1c o około 1%.

Prawidłowy wynik poziomu glukozy we krwi mieści się w granicach 70–99 mg/dl (3,9 do 5,5 mmol/l). W analizowanym 7-letnim okresie leczenia wszystkie odnotowane wartości poziomu glukozy we krwi były prawidłowe, nieprzekraczające 5 mmol/l.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – gospodarka węglowodanowa (Ferone 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	N	Średnia wartość początkowa (zakres)	Średnia wartość końcowa (zakres)	Średnia zmiana
Średnie stężenie HbA1c [%]	1	29	5,61 (5,06; 6,13)	5,84 (5,32; 6,39)	0,23
	2	26		5,74 (5,06; 6,42)	0,13
	3	25		5,42 (4,55; 6,29)	-0,19
	4	21		5,35 (4,26; 6,48)	-0,26
	5	15		4,58 (3,29; 5,87)	-1,03
	6	10		4,61 (3,35; 5,90)	-1,00
	6,5	9		4,74 (3,52; 6,00)	-0,87
Średnie stężenie glukozy na czczo [mmol/l]	1	39	4,68 (3,90; 5,48)	4,68 (3,90; 5,45)	0,00
	2	34		4,73 (3,77; 5,69)	0,05
	3	25		4,60 (3,66; 5,53)	-0,08
	4	19		4,99 (3,97; 6,03)	0,31
	5	18		4,60 (3,66; 5,53)	-0,08
	6	10		4,86 (4,18; 5,53)	0,18
	6,5	8		4,73 (4,08; 5,40)	0,05

Skróty: HbA1c – hemoglobina glikowana

Gospodarka lipidowa

W badaniu Ferone 2017 oceniano poszczególne czynniki ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w oparciu o ocenę gospodarki lipidowej: poziom cholesterolu frakcji LDL i HDL na czczo oraz współczynnik HDL/LDL. Okres obserwacji wyniósł 5 lat.

Wartości prawidłowe analizowanych parametrów wynoszą odpowiednio:

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

W czasie trwania badania nie odnotowano znaczących zmian względem wartości wyjściowych w ocenie obu parametrów. W przypadku oceny tzw. „złego cholesterolu” LDL, w okresie leczenia wynoszącym do 5 lat, obserwowano jego nieznaczne obniżenie względem wartości wyjściowych.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – gospodarka lipidowa (Ferone 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	N	Średnia wartość początkowa (zakres)	Średnia wartość końcowa (zakres)	Średnia zmiana
Poziom cholesterolu frakcji LDL na czczo [mmol/l]	1	23	3,52 (2,36; 4,69)	3,50 (2,44; 4,53)	-0,02
	2	17		3,26 (2,32; 4,23)	-0,26
	3	13		3,40 (2,32; 4,49)	-0,12
	4	9		3,44 (2,50; 4,37)	-0,08
	5	5		3,12 (2,60; 3,64)	-0,40
Poziom cholesterolu frakcji HDL na czczo [mmol/l]	1	34	1,39 (0,95; 1,83)	1,43 (0,93; 1,93)	0,04
	2	27		1,49 (1,07; 1,93)	0,10
	3	21		1,47 (1,03; 1,91)	0,08
	4	16		1,67 (1,11; 2,23)	0,28
	5	13		1,45 (0,95; 1,97)	0,06
Współczynnik HDL/LDL	1	23	2,66 (1,67; 3,66)	2,82 (1,53; 4,11)	0,17
	2	17		2,29 (1,60; 2,99)	-0,36
	3	13		2,66 (1,52; 3,81)	0,00
	4	9		2,39 (1,35; 3,43)	-0,26
	5	5		2,71 (1,50; 3,93)	0,05

Skróty: LDL – lipoproteiny niskiej gęstości („zły cholesterol”), HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości („dobry cholesterol”)

Skuteczność praktyczna preparatu Genotropin

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano rejestr danych KIMS (*Pfizer International Metabolic Database*) spełniający założone kryteria włączenia. Gromadzenie danych w rejestrze przebiegało w latach 1994-2012 i objęło pacjentów dorosłych zarówno przyjmujących terapię zastępczą rhGH (w postaci preparatu Genotropin), jak i chorych niepoddanych wcześniejszemu leczeniu.

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki publikacji dla rejestru KIMS dot. istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak: jakość życia w skali QoL-AGHDA (publikacje Gutierrez 2008, Kołtowska-Haggstrom 2006) oraz ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (publikacja Schneider 2011).

Przeżycie całkowite

W badaniach dotyczących skuteczności praktycznej preparatu Genotropin nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

Jakość życia

W publikacji Gutierrez 2008 poddano analizie liczbę pacjentów, u których stwierdzono nieprawidłowe wyniki w skali QoL-AGHDA, definiowane jako uzyskanie powyżej 4 oraz 5 punktów, odpowiednio u mężczyzn i kobiet. Wyniki przedstawiono po 1 roku, 3 oraz 6 latach terapii preparatem Genotropin.

W badaniu odnotowano stopniowe zmniejszanie odsetka pacjentów, u których odnotowano obniżoną jakość życia. Po 6 latach terapii odsetek chorych z obniżoną jakością życia w skali QoL-AGHDA zmniejszył się o 30% w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem terapii.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia w skali QoL-AGHDA (Gutierrez 2008)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	Wartość początkowa n/N (%)	Wartość końcowa n/N (%)	Średnia zmiana [%]
Nieprawidłowe wyniki w skali QoL-AGHDA	1	4039/5263 (76,7)	1738/3195 (54,4)	-22,3
	3		1142/2283 (50,0)	-26,7
	6		467/1001 (46,7)	-30,0

Skróty: QoL-AGHDA – The Quality of Life In Adult Growth Hormone Deficiency Assessment

W badaniu Kołtowska-Haggstrom 2006 oceniono średnią liczbę punktów w skali AGHDA po 1 roku, 2 oraz 8 latach terapii preparatem Genotropin. Mniejsza liczba punktów w skali AGHDA świadczy o lepszej jakości życia. Wyniki dla omawianego punktu końcowego zostały przedstawione dla różnych kohort pacjentów z 4 krajów europejskich (Anglia/Walia, Szwecja, Holandia i Hiszpania). W tabeli przedstawiono zbiorcze wyniki dla wszystkich populacji pacjentów (po 8 latach wyniki dostępne wyłącznie dla Szwecji).

Niezależnie od analizowanego okresu obserwacji po zastosowaniu terapii rhGH odnotowywano poprawę jakości życia (obniżenie punktacji) względem wartości wyjściowych. Po roku terapii osiągnięto redukcję o średnio 5 punktów w skali AGHDA. W kolejnych latach obserwowano dalszy spadek liczby punktów. Po 8 latach nastąpiła redukcja o 4,3 punktu względem wartości początkowej (dotyczy populacji szwedzkiej). Zastosowanie terapii preparatem Genotropin wpłynęło na poprawę jakości życia pacjentów z GHD, a wartości końcowe dla populacji szwedzkiej (po 8 latach dostępne były dane jedynie dla tej populacji) świadczą o prawidłowej jakości życia.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia w skali QoL-AGHDA (Kołtowska-Haggstrom 2006)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	N	Średnia wartość początkowa	N	Średnia wartość końcowa	Średnia zmiana
Jakość życia w skali QoL-AGHDA	1	1686	12,3	1117	7,5	-4,8
	2	1686	12,3	955	6,8	-5,5
	8*	484	8,1	24	3,8	-4,3

Skróty: QoL-AGHDA – The Quality of Life In Adult Growth Hormone Deficiency Assessment

* wyniki po 8 latach dostępne wyłącznie dla Szwecji

Również w publikacji Spielhagen 2011 wynik w skali QoL-AGHDA uległ zmniejszeniu (-2,8 punktu w populacji kobiet i -2,6 w populacji mężczyzn) w trakcie 10-letniego okresu obserwacji. Wynik ten świadczy o poprawie jakości życia pacjentów poddanych terapii preparatem Genotropin.

Pozostałe istotne klinicznie punkty końcowe

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

W publikacji Schneider 2011 poddano ocenie dziesięcioletnie ryzyko sercowo-naczyniowe za pomocą systemów oceny ryzyka: PROCAM (*Prospective Cardiovascular Munster Study*), Framingham oraz ESC SCORE po terapii preparatem Genotropin. Wszystkie zastosowane algorytmy uwzględniają takie czynniki ryzyka jak wiek, płeć i palenie tytoniu. Dodatkowo algorytmy Framingham i ESC SCORE obejmują cholesterol całkowity i skurczowe ciśnienie krwi, podczas gdy algorytm PROCAM obejmuje cholesterol LDL i historię rodzinną chorób serca. Z kolei algorytmy Framingham i PROCAM biorą pod uwagę również cholesterol HDL. Algorytmy PROCAM i Framingham określają procentowe 10-letnie ryzyko zawału serca, natomiast algorytm ESC SCORE procentowe 10-letnie ryzyko śmiertelnych incydentów sercowo-naczyniowych.

W porównaniu do wartości wyjściowych, po 1 roku terapii rhGH nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w ryzyku wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Po 2 latach terapii istotną statystycznie redukcję ryzyka zaobserwowano dla algorytmów PROCAM oraz ESC SCORE ($p < 0,001$). Po 4 latach terapii ryzyka dla każdego z algorytmów osiągnęły wartości zbliżone do tych przed rozpoczęciem leczenia.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności – ryzyko sercowo-naczyniowe (Schneider 2011)

Punkt końcowy	Algorytm	Okres obserwacji [lata]	N	Średnia wartość początkowa [%] (95% CI)	Średnia wartość końcowa [%] (95% CI)	Istotność statystyczna względem wartości początkowych, p*
10-letnie ryzyko	PROCAM	1	344	4,6 (3,8; 5,3)	3,8 (3,2; 4,4)	p=0,103
		2			2,4 (2,0; 2,7)	p<0,001

Punkt końcowy	Algorytm	Okres obserwacji [lata]	N	Średnia wartość początkowa [%] (95% CI)	Średnia wartość końcowa [%] (95% CI)	Istotność statystyczna względem wartości początkowych, p*
sercowo-naczyniowe		4			3,6 (2,7; 4,4)	p=0,083
	Framingham	1		6,0 (5,1; 6,8)	5,7 (4,9; 6,6)	p=0,623
		2			4,8 (3,9; 5,7)	p=0,057
		4			5,8 (4,8; 6,9)	p=0,771
	ESC SCORE	1		2,3 (1,9; 2,6)	2,0 (1,6; 2,3)	p=0,233
		2			0,8 (0,6; 0,9)	p<0,001
		4			2,0 (1,4; 2,5)	p=0,366

* obliczenia analityków Agencji

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania RCT

Zgony

Zgony raportowano w badaniu Sathivageeswaran 2007. W trakcie trwania badania wystąpił 1 przypadek zgonu. Pacjent z grupy rhGH zmarł z powodu ostrego odoskrzelowego zapalenia płuc, które nie było związane z otrzymywanym leczeniem. Nie wykazano istotnie statystycznie wyższego ryzyka zgonu w grupie rhGH niż w grupie PLC.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony (Sathivageeswaran 2007)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	rhGH n/N (%)	PLC n/N (%)	OR (95% CI)*
Zgony	52	1/16 (6)	0/18 (0)	8,37 (0,17; 424,85) p=0,289

Skróty: rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu; PLC – placebo

* obliczenia analityków Agencji

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane były raportowane w badaniu Bex 2002 w trakcie 24-miesięcznego okresu obserwacji. W grupie rhGH znamienne wyższe niż w grupie nieleczony było ryzyko wystąpienia zatrzymania płynów w organizmie, bólu stawów, obrzęku oraz parestezji. Większość przypadków zatrzymania płynów w organizmie w grupie rhGH miała miejsce w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Dla ryzyka wystąpienia bólu mięśni oraz zaburzeń oddychania nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (Bex 2002)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji [mies.]	rhGH n/N (%)	Brak leczenia n/N (%)	RR (95% CI)*	NNH (95% CI)*
Zatrzymanie płynów w organizmie	24	51/68 (75)	5/32 (16)	4,80 (2,12; 10,86) p<0,001	2 (2; 3)
Ból stawów		36/68 (53)	4/32 (13)	4,24 (1,65; 10,88) p=0,003	3 (2; 5)
Obrzęk		28/68 (41)	1/32 (3)	13,18 (1,87; 92,60) p=0,01	3 (2; 5)
Parestezje		21/68 (31)	1/32 (3)	9,88 (1,39; 70,27) p=0,022	4 (3; 7)
Ból mięśni		14/68 (21)	1/32 (3)	6,59 (0,91; 47,95) p=0,063	-
Zaburzenia oddychania		32/68 (47)	16/32 (50)	0,94 (0,61; 1,44) p=0,782	-

Skróty: rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu

* obliczenia analityków Agencji

Badanie PATRO dla preparatu Omnitrope

Zgony

Dane dotyczące zgonów raportowanych w trakcie leczenia preparatem Omnitrope przedstawiono w posterze konferencyjnym Beck-Peccoz 2018p.

Na 1236 pacjentów włączonych do analizy bezpieczeństwa odnotowano 16 zgonów (1,3% pacjentów). Żaden z odnotowanych zgonów nie był związany z terapią hormonem wzrostu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu PATRO (publikacje Ferone 2017, Beck-Peccoz 2018p, Beck-Peccoz 2018a) raportowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAEs) oraz SAEs prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem.

W publikacji Ferone 2017 SAEs wystąpiły u 10 pacjentów, ale żadne z nich nie były związane z zastosowanym leczeniem. U 1 pacjenta po 2 latach terapii zastępczej rhGH wystąpił rak podstawnkomórkowy. W najbardziej aktualnym posterze konferencyjnym Beck-Peccoz 2018p do badania PATRO, SAEs odnotowano u 321 spośród 1236 pacjentów (26%). Podobną częstość wystąpienia SAEs odnotowano w abstrakcie konferencyjnym (Beck-Peccoz 2018a) – 24,6% (SAEs u 305 pacjentów).

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane (badanie PATRO)

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji	rhGH n/N (%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	Ferone 2017	45,4 ± 24,3 mies.	0/67 (0)
	Beck-Peccoz 2018p	ok. 9 lat i 3 mies.	18/1236 (1,5)
	Beck-Peccoz 2018a	ok. 9 lat i 2 mies.	18/1241 (1,5)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ferone 2017	45,4 ± 24,3 mies.	10/67 (14,9)
	Beck-Peccoz 2018p	ok. 9 lat i 3 mies.	321/1236 (26,0)
	Beck-Peccoz 2018a	ok. 9 lat i 2 mies.	305/1241 (24,6)

Skróty: rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu

Zdarzenia niepożądane

W badaniu PATRO (publikacje Ferone 2017, Beck-Peccoz 2018p, Beck-Peccoz 2018a) raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs) oraz AEs prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem.

W publikacji Ferone 2017 AEs wystąpiły łącznie u 37 pacjentów, z czego u 3 nich zakwalifikowano je jako związane ze stosowaną terapią. W najbardziej aktualnych publikacjach dot. badania PATRO (poster Beck-Peccoz 2018p i abstrakt Beck-Peccoz 2018a) zaobserwowano podobną częstość występowania zarówno AEs prawdopodobnie związanych z leczeniem, jak i AEs ogółem.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (badanie PATRO)

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji	rhGH n/N (%)
Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	Ferone 2017	45,4 ± 24,3 mies.	3/67 (4,5)
	Beck-Peccoz 2018p	ok. 9 lat i 3 mies.	88/1236 (7,1)
	Beck-Peccoz 2018a	ok. 9 lat i 2 mies.	85/1241 (7,0)
Zdarzenia niepożądane	Ferone 2017	45,4 ± 24,3 mies.	37/67 (55,2)
	Beck-Peccoz 2018p	ok. 9 lat i 3 mies.	801/1236 (64,8)
	Beck-Peccoz 2018a	ok. 9 lat i 2 mies.	771/1241 (63,5)

Skróty: rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu

W publikacji Ferone 2017 przedstawiona została poszerzona analiza bezpieczeństwa. Raportowano zdarzenia niepożądane (AEs), które wystąpiły u ≥2 pacjentów. Do najczęściej występujących AEs raportowanych w badaniu zaliczono bóle stawów, zmęczenie oraz bezsenność.

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 2 pacjentów (Ferone 2017)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji [mies.]	rhGH n/N (%)
Ból stawów (artralgia)	45,4 \pm 24,3	6/67 (9,0)
Astenia (zmęczenie)		5/67 (7,5)
Bezsenna		4/67 (6,0)
Ból głowy		3/67 (4,5)
Ból pleców		2/67 (3,0)
Hipokaliemia		2/67 (3,0)
Skurcze mięśni		2/67 (3,0)
Myalgia (ból mięśni)		2/67 (3,0)
Parestezja		2/67 (3,0)
Zwiększenie masy ciała		2/67 (3,0)

Skróty: rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu

W posterze konferencyjnym Beck-Peccoz 2018p przedstawiono informacje dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs) w zależności od stopnia ich nasilenia (tj. łagodne, umiarkowane, poważne).

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że terapia preparatem Omnitrope związana była z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym w 53,2% do umiarkowanego w 30,9%. Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych o poważnym nasileniu nie przekroczyła 10%.

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia (Beck-Peccoz 2018p)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	rhGH n/N (%)
AEs o łagodnym stopniu nasilenia	ok. 9 lat i 3 mies.	657/1236 (53,2)
AEs o umiarkowanym stopniu nasilenia		382/1236 (30,9)
AEs o poważnym stopniu nasilenia		116/1236 (9,4)

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analicyści Agencji odnaleźli abstrakt konferencyjny Beck-Peccoz 2018, którego wyniki zostały włączone do AKL wnioskodawcy po uzupełnieniu analiz względem wymagań minimalnych.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Omnitrope:

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych na podstawie ChPL Omnitrope (zgłaszanych bardzo często [$\geq 1/10$]) należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

W ChPL Omnitrope w ramach części dotyczącej specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania somatropiny poruszano następujące kwestie:

- 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.

- 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.
- 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.

Według ChPL Omnitrope brak jest danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania somatropiny u kobiet w okresie ciąży. W związku z tym somatropina nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem produktów leczniczych zawierających somatropinę u kobiet karmiących piersią ani badań dotyczących wpływu produktu Omnitrope na płodność.

URPL

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej URPL.

EMA

Odnaleziono dokument z 2 marca 2012 r., którego celem była długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii hormonem wzrostu. W dniu 9 grudnia 2010 r. Francuska Agencja Leków (AFSSAPS) powiadomiła Komisję Europejską, Europejską Agencję Leków i wszystkie państwa członkowskie o nieopublikowanych wynikach badania SAGhE, które wskazały na istotny wzrost śmiertelności ze wszystkich przyczyn u dzieci leczonych rhGH. Wyniki wskazywały na zwiększoną śmiertelność przy stosowaniu wyższych dawek oraz z powodu chorób układu krążenia (krwotok podpajęczynówkowy lub śródmózgowy) i guzów kości. Biorąc pod uwagę powyższe Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) rozpatrzył wszystkie przedstawione dane i zgodził się, że wyniki badania SAGhE należy potraktować, jako potencjalny sygnał dotyczący bezpieczeństwa oraz uznał, że zasadne jest ujednoczenie istniejących obecnie przeciwwskazań dla wszystkich leków zawierających somatotropinę w przypadkach, kiedy obecne są jakiegokolwiek dowody na aktywności guza. Komitet uznał również, że w informacji o produkcie należy podkreślić zalecenie dotyczące nieprzekraczania maksymalnej zalecanej dawki dobowej.

Ponadto odnaleziono dokument EMA z 5 października 2012 r. dotyczący omówienia przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Farmakoterapii (PRAC) potencjalnych sygnałów zagrożeń dotyczących somatropiny (w tym preparatu Omnitrope). Podczas rutynowych czynności związanych z wykrywaniem zagrożeń przez EMA wykryło sygnał o możliwym wystąpieniu drgawek po zastosowaniu somatropiny (228 przypadków zgłoszonych do bazy EudraVigilance). Sprawozdawca potwierdził, że sygnał wymaga wstępnej analizy i ustalenia priorytetów przez PRAC. Zatem podmioty odpowiedzialne za wszystkie produkty zawierające somatropinę powinny zostać poproszone o wykonanie przeglądu zgłoszeń przypadków drgawek.

FDA

Odnaleziono 3 komunikaty bezpieczeństwa na stronie internetowej FDA.

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

4 sierpnia 2011 r. wydano kolejny komunikat, w którym FDA zweryfikowała wyniki badania SAGhE i ustaliła, iż zwiększone ryzyko zgonu po zastosowaniu terapii rhGH jest niejednoznaczne. Zgodnie z zamieszczonym przez FDA komunikatem, pracownicy służby zdrowia powinni nadal przepisywać rhGH, z kolei pacjenci przyjmować nadal rhGH, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.

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

Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 7 marca 2019 r. odnaleziono dane na temat 31 053 zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia preparatem Omnitrope (somatropina). Najczęściej występujące zdarzenia dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (11761); zaburzeń układu nerwowego (5690); zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (4209) oraz wyników badań laboratoryjnych (2912).

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie efektywności klinicznej i praktycznej stosowania leku Omnitrope u pacjentów dorosłych (dorośli oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie) z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu (GHD) względem placebo/braku leczenia. Obecnie w Polsce preparat Omnitrope jest refundowany w ramach programów lekowych B.42. (Leczenie niskorosłych dzieci z Zespołem Turnera); B.41. (Leczenie Zespołu Prader – Willi); B.38. (Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek); B.19. (Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki); B.64. (Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży), jednak żaden z tych programów nie obejmuje populacji osób dorosłych (wyjątek stanowią pacjenci zakwalifikowani w wieku pediatrycznym do Programu Lekowego B.41. – Leczenie Zespołu Prader-Willi, którzy po ukończeniu 18 r.ż. kontynuują terapię na zasadach określonych w programie do czasu spełnienia któregośkolwiek z kryteriów wyłączenia.).

Wnioskodawca nie odnalazł randomizowanych prób klinicznych dla preparatu Omnitrope. W związku z tym przedstawione zostały 3 badania RCT oceniające efektywność kliniczną preparatu Genotropin (produkt referencyjny dla leku Omnitrope, na podstawie którego został zarejestrowany). W ramach skuteczności praktycznej produktu Omnitrope przedstawione zostały wyniki obserwacyjnego, nadal trwającego badania PATRO, prowadzonego w populacji pacjentów z GHD otrzymujących leczenie hormonem wzrostu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Ponadto w AKL wnioskodawcy przedstawiono dane nt. skuteczności praktycznej preparatu Genotropin, gdzie oceniano m.in. istotne klinicznie punkty końcowe (jakość życia, ryzyko sercowo-naczyniowe), które nie były przedmiotem oceny w ramach badania PATRO.

Efektywność kliniczna – rhGH vs placebo/brak leczenia

W badaniach RCT dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii rhGH w postaci preparatu Genotropin analizowano głównie surogatowe punkty końcowe (wyjątek stanowi jakość życia w skali QoL-AGHDA). Analizowane okresy obserwacji wynosiły od roku do 2 lat.

Terapia rhGH w porównaniu z brakiem leczenia przyczyniła się do znamiennej poprawy jakości życia pacjentów z GHD. W zakresie stężenia IGF-1, który jest markerem odzwierciedlającym poziom hormonu wzrostu w organizmie, wykazano istotny statystycznie wzrost tego parametru w grupie rhGH w stosunku do placebo/braku leczenia. Leczenie hormonem wzrostu wpłynęło również na zmiany w składzie ciała (ocena zawartości tkanki tłuszczowej oraz pomiar beztłuszczowej masy ciała). W badaniu Bex 2002 wykazano znamienne statystycznie spadki zawartości tkanki tłuszczowej u mężczyzn i wzrost beztłuszczowej masy ciała u kobiet na korzyść terapii rhGH. W badaniu Sneppen 2002 istotną statystycznie zmianę osiągnięto jedynie wobec beztłuszczowej masy ciała w grupie rhGH w porównaniu z PLC. W badaniu Sathivageeswaran 2007 ocenie podlegała gospodarka węglowodanowa (poziom glukozy na czczo, poziom insuliny oraz stężenie hemoglobiny glikowanej). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w żadnym z ocenianych wskaźników gospodarki węglowodanowej. W badaniach przedstawiono również wyniki odnośnie parametrów dot. kości (gęstość mineralna kości oraz zawartość mineralna kości). Wykazano znamienne statystycznie wzrost gęstości mineralnej całego kośćca w grupie rhGH w porównaniu z placebo. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zmianie zawartości mineralnej kości.

We włączonych badaniach RCT zgony raportowano jedynie w badaniu Sathivageeswaran 2007. W trakcie trwania badania wystąpił 1 przypadek zgonu, który nie był powiązany ze stosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane raportowano jedynie w badaniu Bex 2002. W grupie rhGH w porównaniu z brakiem leczenia odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zatrzymania płynów w organizmie, bólu stawów, obrzęku oraz parestezji. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Efektywność praktyczna preparatu Omnitrope

Dane dot. efektywności praktycznej leku Omnitrope pochodzą z obserwacyjnego badania PATRO, w którym oceniano długoterminowe efekty leczenia (skuteczność i bezpieczeństwo) w populacji pacjentów z GHD otrzymujących leczenie hormonem wzrostu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W niniejszym badaniu ocenie podlegały jedynie surogatowe punkty końcowe. Najnowsze dane pochodzą z ponad 9-letniego okresu obserwacji.

Po pierwszym roku terapii odnotowano wzrost stężenia IGF-1 względem wartości początkowych. W czasie trwania 7-letniego okresu leczenia wartości IGF-1 pozostawały stabilne. Długoterminowa terapia preparatem Omnitrope wpłynęła również na zmianę parametrów antropometrycznych (masa ciała, wskaźnik BMI oraz obwód talii). Leczenie hormonem wzrostu spowodowało obniżenie masy ciała pacjentów oraz spadek wskaźnika BMI niemal we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, jednak nie uzyskano wartości prawidłowych tego parametru. Wyniki dla obwodu talii były zróżnicowane (uzyskiwano zarówno wzrost jak i redukcję tego parametru w zależności od okresu obserwacji). W początkowym okresie terapii odnotowano wzrost beztłuszczowej masy ciała, natomiast po 5 latach leczenia – spadek. We wszystkich analizowanych okresach obserwacji odnotowano wzrost procentowej zawartości tkanki tłuszczowej. Analizie podlegała również gospodarka węglowodanowa (poziom glukozy na czczo oraz stężenie hemoglobiny glikowanej). Po 7-letniej terapii zaobserwowano obniżenie stężenia HbA1c o około 1%. Poziom glukozy w trakcie trwania leczenia utrzymywał się w zakresie wartości prawidłowych. Wyniki dot. gospodarki lipidowej (poziom frakcji LDL i HDL na czczo) pokazały, że w czasie trwania badania nie odnotowano znaczących zmian względem wartości wyjściowych w ocenie obu parametrów.

W badaniu PATRO obserwowano zgon u 16 spośród 1236 pacjentów otrzymujących preparat Omnitrope (1,3% pacjentów). Zgony nie były związane ze stosowaną terapią. SAEs wystąpiły u ok. 25% pacjentów, SAEs prawdopodobnie związane z leczeniem u 1,5% pacjentów. AEs wystąpiły u ok. 64% pacjentów, natomiast AEs prawdopodobnie związane z leczeniem u 7% pacjentów. Wśród AEs, które wystąpiły u ≥ 2 pacjentów najczęściej raportowano bóle stawów, zmęczenie oraz bezsenność. U większości pacjentów raportowano AEs o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia.

Skuteczność praktyczna preparatu Genotropin

Dane dot. skuteczności praktycznej preparatu Genotropin pochodzą z rejestru KIMS. Gromadzenie danych w rejestrze przebiegało w latach 1994-2012. Przedstawione w niniejszej AWA wyniki odnoszą się do istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak jakość życia w skali QoL-AGHDA oraz ocena ryzyka sercowo-naczyniowego, których nie oceniano w ramach rejestru PATRO dla leku Omnitrope.

W publikacji Gutierrez 2008 w czasie trwania terapii obserwowano stopniowe zmniejszanie się odsetka pacjentów, u których na początku wykazywano obniżoną jakość życia. Po 6 latach terapii odsetek chorych z obniżoną jakością życia zmniejszył się o 30% w porównaniu do wartości początkowych. W badaniu Kołowska-Haggstrom 2006 odnotowano redukcję punktacji w skali QoL-AGHDA, co oznacza poprawę jakości życia (redukcja o 4,3 punktu po 8 latach względem wartości początkowej).

W publikacji Schneider 2011 oceniano 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe za pomocą systemów oceny ryzyka PROCAM, Framingham oraz ESC SCORE. Po 2 latach terapii istotną statystycznie redukcję ryzyka zaobserwowano dla algorytmów PROCAM (redukcja o 2,2 p.p.) oraz ESC SCORE (redukcja o 1,5 p.p.). Warto zaznaczyć, że po 4 latach terapii ryzyko było zbliżone do wartości początkowych. Świadczy to o korzystnym wpływie w początkowym okresie leczenia, a w miarę upływu czasu efekt jest niwelowany.

Wyniki z badań RCT są zbieżne z wynikami badania obserwacyjnego dla preparatu Omnitrope w zakresie wzrostu stężenia IGF-1. W badaniach RCT obserwowano spadek procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, natomiast w badaniu PATRO dla preparatu Omnitrope w każdym z analizowanych okresów obserwacji odnotowano wzrost zawartości tkanki tłuszczowej. W tym zakresie wyniki badania obserwacyjnego są niespójne z wynikami badań RCT. Dla beztłuszczowej masy ciała również zaobserwowano rozbieżności pomiędzy typami badań (w badaniach RCT obserwowano wzrost, natomiast w badaniu obserwacyjnym spadek o ponad 12 kg po 5 latach terapii). Tożsame wyniki uzyskano wobec poprawy jakości życia pacjentów w badaniach RCT i badaniach obserwacyjnych dla preparatu Genotropin (warto zaznaczyć, że badania RCT również dotyczyły produktu Genotropin). Różnice istotne klinicznie dot. jakości życia zaobserwowano w badaniu obserwacyjnym na podstawie rejestru KIMS.

Profil bezpieczeństwa był zbliżony w badaniach RCT i badaniu PATRO dla produktu Omnitrope. W grupie rhGH odnotowywano niski odsetek zgonów oraz podobne zdarzenia niepożądane (ból stawów, parestezje). Większość odnotowanych AEs miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i nie była związana z zastosowanym leczeniem.

Wnioskodawca w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnalazł 6 przeglądów systematycznych. 5 z nich (Bryant 2002, Davidson 2004, Hazem 2012, Xue 2013, CADTH 2014) charakteryzowało się wysoką, a 1 (Klefter 2009) niską jakością metodologiczną według skali AMSTAR. W opracowaniach wtórnych odnotowano znamienne statystycznie wzrost gęstości mineralnej kości, zawartości mineralnej kości, a także poprawę składu ciała (redukcja tkanki tłuszczowej) oraz poprawę jakości życia, co jest zbieżne z wynikami odnalezionych badań RCT i obserwacyjnych. Profil bezpieczeństwa również był zbliżony do wyników badań pierwotnych (obserwowano podobne zdarzenia niepożądane i częstość ich występowania). Należy mieć na uwadze, że odnalezione komunikaty bezpieczeństwa oraz opinie ekspertów wskazują na możliwość zwiększonego ryzyka zgonu po zastosowaniu somatropiny u pacjentów z chorobą nowotworową.

Warto zaznaczyć, że we wszystkich przedstawionych badaniach ocenie podlegały głównie surogatowe punkty końcowe, jednak w ramach przeprowadzonych analiz wnioskodawca odnalazł i przedstawił wyniki badań wykazujących związek punktów zastępczych z klinicznie istotnymi punktami końcowymi dotyczącymi śmiertelności oraz incydentów sercowo-naczyniowych.

W badaniu Gailard 2012 badano związek pomiędzy IGF-1 SDS (1, 2, 3 rok leczenia), a standaryzowanym współczynnikiem śmiertelności (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). IGF-1 SDS w zakresie >1 i <2 wiąże się z redukcją ryzyka zgonu o 18%, natomiast w zakresie ≥ 2 z redukcją o 21%.

Wyniki brytyjskiego badania Atkins 2014 dowiodły, że zmiany składu ciała dotyczące zwiększenia masy tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenia beztłuszczowej masy ciała są istotnie statystycznie związane z ryzykiem zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych było większe w przypadku występowania sarkopenii (utrata masy mięśniowej) (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.

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.

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 chorób sercowo-naczyniowych (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).

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. Niemal we wszystkich punktach końcowych, które oceniano: choroba wieńcowa, zawał serca, nagła śmierć, niewydolność serca (u mężczyzn) i udar mózgu (u kobiet) uzyskano istotne statystycznie, liniowe korelacje pomiędzy masą ciała, a liczbą ocenianych punktów końcowych w danej grupie.

W opracowaniu Larsson 1984 stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy wystąpieniem udaru mózgu oraz zawału mięśnia sercowego, a wskaźnikami talia-biodra, samym obwodem talii oraz grubością fałdu skórniego. Ponadto w kanadyjskim badaniu Lemieux 2000 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.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności leczenia somatropiną (Omnitrope) stosowaną w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*, GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w ramach wykazu leków dostępnych w programach lekowych.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię, tj. somatropinę (rhGH) w postaci roztworu do wstrzykiwań porównano z brakiem aktywnego leczenia (tj. z naturalnym przebiegiem choroby).

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta), która ze względu na wnioskowane warunki objęcia refundacją (program lekowy) jest tożsama z perspektywą NFZ. Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej, która oprócz bezpośrednich kosztów medycznych uwzględnia koszty pośrednie niedoboru GHD (tj. koszty utraconej produktywności z powodu nieobecności w pracy).

Horyzont czasowy

Przyjęto 20-letni horyzont czasowy.

Dyskontowanie

5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Model

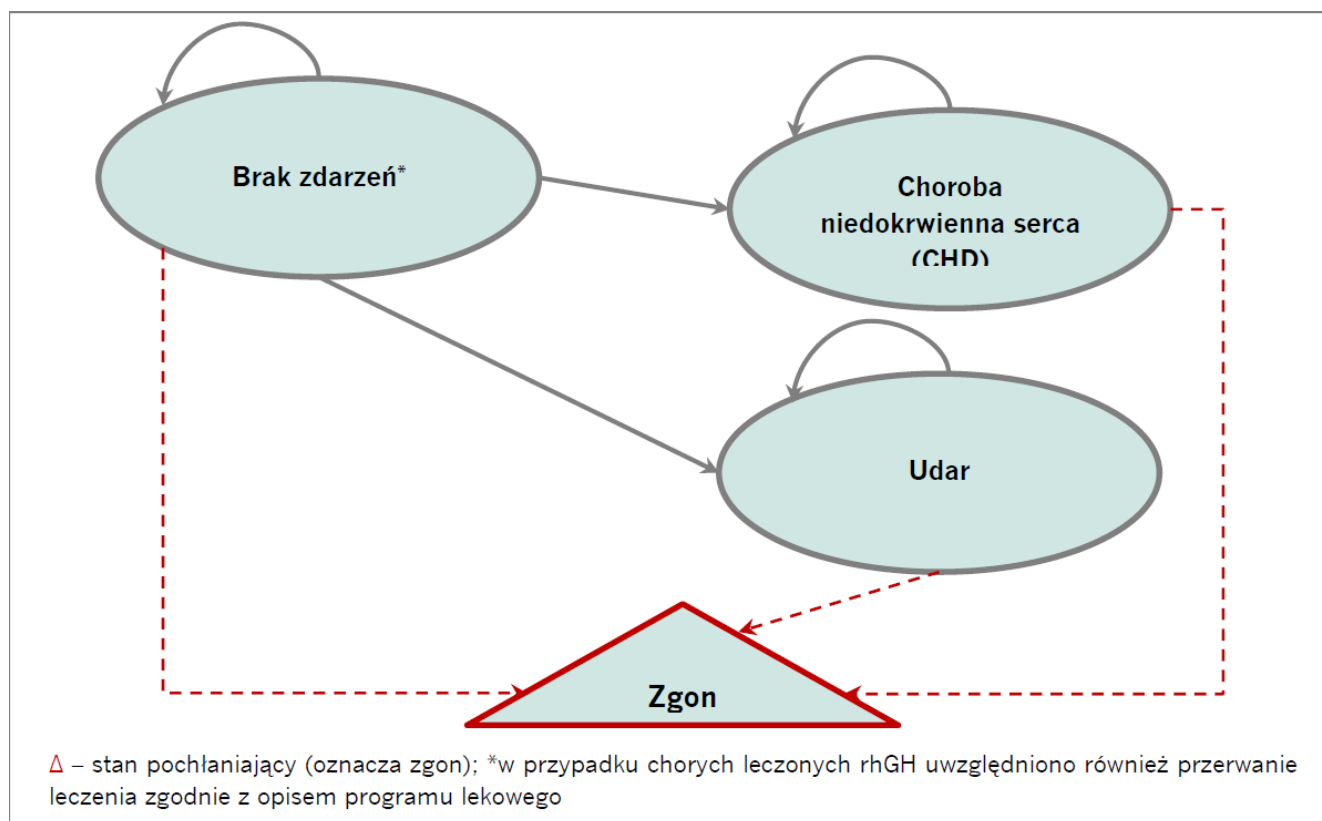
W AE wykorzystano model decyzyjny Markowa z 20-letnim horyzontem czasowym wykonany w programie TreeAge Pro. Wykorzystaną metodą obliczeniową jest jednopoziomowa symulacja Monte Carlo (mikrosymulacja). Długość cyklu wynosi 1 rok, zastosowano również korektę połowy cyklu. Modelowanie rozpoczyna się w momencie kwalifikacji pacjenta do wnioskowanego programu lekowego. W jednym cyklu może wystąpić tylko jedno zdarzenie.

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia:

- brak zdarzeń – leczenie rhGH – w stanie tym znajduje się pacjent objęty leczeniem somatropiną, u którego nie wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe;
- brak zdarzeń – brak leczenia rhGH – w stanie tym znajduje się pacjent nie objęty leczeniem aktywnym, u którego nie wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe; stan ten dotyczy zarówno chorych, którzy zakończyli leczenie somatropiną jak i chorych nie leczonych w ogóle;
- choroba wieńcowa (CHD) – w stanie tym znajduje się pacjent, u którego wystąpiły zdarzenia sercowe; u leczonych chorych terapia rhGH zostaje przerwana;
- udar – w stanie tym znajduje się pacjent, u którego wystąpiły zdarzenia naczyniowe; u leczonych chorych terapia rhGH zostaje przerwana;
- zgon.

Przejście pomiędzy stanami możliwe jest zgodnie ze schematem przedstawionym na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Uproszczony schemat modelu (źródło: AE wnioskodawcy)



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwo zachorowania na CHD lub udar (w zależności od wieku i płci) u pacjentów leczonych somatropiną przyjęto na podstawie rejestru KIMS, natomiast w przypadku chorych nieleczonych oparto się na danych ze szwedzkich szpitali.

W modelu uwzględniono jakość życia mierzoną za pomocą kwestionariusza QoL-AGHDA przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu (baseline) i po 1 roku terapii.

Na podstawie danych dotyczących częstości występowania działań niepożądanych (które mogą być jedną z przyczyn przerwania leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego) przyjęto, że wszystkie przerwania będą mieć miejsce w ciągu dwóch pierwszych cykli leczenia. Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia (4,5%) przyjęto na podstawie uwzględnionego w AKL badania Bex 2002.

Prawdopodobieństwo zgonu przyjęto na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego przekształcając krzywą przeżycia dla populacji ogólnej z wykorzystaniem standaryzowanego współczynnika umieralności (ang. standardized mortality ratio, SMR), wyrażającego względną zmianę ryzyka zgonu w populacji chorych z GHD w stosunku do populacji ogólnej. Uzyskany w wyniku metaanalizy SMR wyniósł 1,24 (95%CI: 1,06; 1,42) w populacji pacjentów leczonych somatropiną i 2,4 (95%CI: 1,46; 3,34) w populacji pacjentów nieleczonych.

Uwzględnione koszty

Koszt somatropiny

Koszt leku przyjęto na podstawie danych z wniosku refundacyjnego, a zużycie somatropiny na podstawie zużycia w rejestrze KIMS (w podziale na płeć, wiek i wyjściową jakość życia). Na podstawie badania Kołowska-Haggstrom 2006 przyjęto, że średnia wyjściowa jakość życia wynosi 12,3 pkt na skali QoL-AGHDA. W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie somatropiny w rejestrze KIMS w zależności od płci, wieku i wyjściowej jakości życia. Pogrubieniem zaznaczono uwzględnione w modelu dawkowanie somatropiny.

Tabela 36. Średnie zużycie somatropiny w zależności od grupy wiekowej, płci i wyjściowej wartości kwestionariusza QoL-AGHDA na podstawie danych z bazy KIMS

Wiek	Dawka (mg/dzień)							
	Mężczyźni				Kobiety			
QoL-AGHDA	12+	7-11	2-6	<2	12+	7-11	2-6	<2
18-30	0,30	0,24	0,54	0,41	0,22	0,25	0,18	0,26
31-54	0,26	0,23	0,30	0,34	0,36	0,33	0,44	0,43
55-65	0,23	0,23	0,28	0,28	0,29	0,28	0,25	0,30
65+	0,39	0,25	0,24	0,18	0,25	0,21	0,25	0,23

W ramach analizy wrażliwości testowano jedną wielkość dawkowania dla wszystkich chorych bez podziału na płeć i wiek, otrzymaną jako średnia dla osób z wyjściową jakością życia >12 QoL-AGHDA (0,29 mg/d) oraz najniższe i najwyższe raportowane zużycie (0,22 mg/d; 0,39 mg/d).

Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego:

- Koszt kwalifikacji do PL i weryfikacji leczenia: przyjęto na poziomie świadczenia „Kwalifikacja do leczenia hormonem wzrostu lub insulinopodobnym czynnikiem wzrostu – 1 oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod świadczenia 5.08.07.0000005) z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe), załącznik nr 1(1k) do zarządzenia Nr 3/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 17 stycznia 2018 r.
- Koszt podania leku: do kosztów realizacji programu doliczono koszt pierwszej wizyty w ramach, której pacjent zostanie przeszkolony odnośnie samodzielnego podawania leku. (świadczenie: Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, kod świadczenia: 5.08.07.0000004)
- Koszt monitorowania: skalkulowano roczny ryczałt za diagnostykę w taki sposób, aby uwzględnić procedury uwzględnione we wnioskowanym programie lekowym.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono wielkość ryczałtu diagnostycznego dla programu lekowego „Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) hormonem wzrostu”, który jest wyższy niż to wynika z kalkulacji wnioskodawcy dla wnioskowanego programu lekowego.

Ponieważ leczenie somatropiną nie jest aktualnie refundowane w populacji dorosłych pacjentów, przyjęto, że chorzy nieleczeni nie generują dodatkowych kosztów dla płatnika związanych z monitorowaniem leczenia. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, zgodnie z którym pacjent jest pod stałą opieką poradni endokrynologicznej i raz w roku wykonuje badania kontrolne.

Koszt choroby niedokrwiennej

Uwzględniono na podstawie publikacji Jaworski 2012 dotyczącej analizy rzeczywistych kosztów leczenia choroby niedokrwiennej w Polsce. W publikacji koszty leczenia wyrażono w euro, w związku z czym najpierw przeliczono wartości z euro na zł po kursie z 2012 roku, a następnie przemnożono przez współczynnik inflacji.

Koszty udaru

Uwzględniono na podstawie AWA Jardiance 2017, w której obliczono koszt leczenia udaru mózgu niezakończzonego zgonem w roku wystąpienia epizodu i w latach kolejnych.

Koszty absenteizmu

Utratę produktywności określono metodą kapitału ludzkiego. Na podstawie danych GUS za rok 2016 obliczono wielkość PKB przypadającą na jednego mieszkańca, a następnie wycenę 1 godziny pracy. Dane dotyczące liczby dni nieobecności w pracy uwzględniono na podstawie publikacji Saller 2006 i Svenson 2004 opartych na rejestrze KIMS. Na podstawie ww. publikacji oszacowano, że roczna średnia liczba dni nieobecności w pracy z powodu GHD wyniosła 25,8 w populacji nieleczonych pacjentów i 7,4 dnia w populacji pacjentów leczonych somatropiną.

Koszty nieuwzględnione

Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ zdaniem wnioskodawcy nie wymagają one dodatkowego leczenia oprócz dostosowania dawki somatropiny. Nie uwzględniono również kosztów leczenia towarzyszącego, które nie stanowi kosztu różnicującego pomiędzy ramionami.

Użyteczności stanów zdrowia

Średnie wyjściowe wartości QoL-AGHDA oraz średnie efekty leczenia (redukcja wyniku QoL-AGHDA po roku leczenia) dla każdej podgrupy przyjęto na podstawie publikacji Bolin 2013, w której obliczono je na podstawie danych dla pacjentów z rejestru KIMS. Dane z kwestionariusza QoL-AGHDA w publikacji Bolin 2013 mapowano na EQ-5D.

Efekty leczenia rhGH (poprawa jakości życia) obserwowane są wyłącznie w pierwszym roku leczenia.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	rhGH	PLC	rhGH	PLC
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [zł]		1 557		1 557
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	8,62	6,68	8,62	6,68
Efekt inkrementalny [QALY]	1,95		1,95	
ICUR [zł/QALY]				
Perspektywa społeczna				
Koszt leczenia [zł]		83 403		83 403
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	8,62	6,68	8,62	6,68
Efekt inkrementalny [QALY]	1,95		1,95	
ICUR [zł/QALY]				

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ:

- Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml –
- Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml –

¹ 139 953 zł/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analiza jednokierunkowa

W żadnym z testowanych wariantów ICUR nie przekroczył progu opłacalności.

Największy wzrost wartości ICUR przy uwzględnieniu RSS następowała przy zmianie następujących parametrów (w nawiasie podano procentową zmianę względem analizy podstawowej):

- 2-letni horyzont czasowy [redacted]
- Dolne wartości przedziałów ufności dla standaryzowanych współczynników umieralności [redacted];
- Najwyższe raportowane zużycie somatropiny [redacted];

Natomiast największy spadek wartości ICUR przy uwzględnieniu RSS następowała przy zmianie następujących parametrów:

- Najniższe raportowane zużycie somatropiny [redacted]
- Dożywni horyzont czasowy [redacted];
- Górne wartości przedziałów ufności dla standaryzowanych współczynników umieralności [redacted]

Analiza probabilistyczna

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej (100 000 symulacji) można stwierdzić, że prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora nie będzie kosztowo-efektywne wynosi przy uwzględnieniu RSS około [redacted] z perspektywy NFZ i około [redacted] z perspektywy społecznej.

Poniżej przedstawiono wykres punktowy.

Rysunek 2. Wykres scatter plot. Analiza PSA w wariancie z RSS



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto horyzont czasowy wynoszący 20 lat. W ramach analizy testowano horyzont 2-letni oraz dożywotni (51 lat). Ponieważ w praktyce klinicznej pacjenci mogą być młodszy niż przyjęto w analizie podstawowej (49 lat) może być zasadne przyjęcie horyzontu dożywotniego jako założenia podstawowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analiza została wykonana techniką użyteczności kosztów, ponieważ w AKL wykazano istotną statystycznie przewagę somatropiny nad brakiem leczenia. Ponieważ w badaniach RCT porównujących skuteczność leku Omnitrope do placebo nie badano istotnych klinicznie punktów końcowych (za wyjątkiem jakości życia), w modelu uwzględniono parametry skuteczności dotyczące ryzyka zachorowania na chorobę niedokrwinną serca oraz udar pochodzące z rejestru KIMS, a więc dotyczące leku Genotropin. Lek Genotropin stanowi lek referencyjny dla leku Omnitrope, zatem podejście takie wydaje się być uprawnione.

Średni wyjściowy wiek chorych w modelu wynosi 49 lat (na podstawie rejestru KIMS), a horyzont w analizie podstawowej wynosi 20 lat. Ponieważ wnioskowany program lekowy dotyczy również młodzieży, która zakończyła terapię promującą wzrastanie, wydaje się prawdopodobne, że w praktyce wyjściowy wiek pacjentów będzie niższy niż w AE wnioskodawcy, a ponieważ terapia hormonem wzrostu jest terapią przewlekłą bardziej zasadne może być przyjęcie horyzontu dożywotniego jako założenia podstawowego. Horyzont czasowy jest jednym z mocniej wpływających na wyniki analizy założeniem, jednak przyjęcie horyzontu dożywotniego nie zmienia wnioskowania z analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Zgodnie z zarządzeniem nr 30/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2019 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej (nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r.) koszt kwalifikacji do PL będzie rozliczany jako „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod świadczenia: 5.08.07.0000023), zatem zmianie uległa nazwa i kod rozliczanego świadczenia, jednak wycena pozostaje bez zmiany w stosunku do założeń wnioskodawcy. Pozostałe świadczenia uwzględnione przez wnioskodawcę w modelu nie uległy zmianie.

W modelu przyjęto zużycie somatropiny w zależności od wieku, płci i wyjściowej jakości życia. W ramach analizy wrażliwości testowano jedną wielkość dawkowania dla wszystkich chorych bez podziału na płeć i wiek, - 0,29 mg/d, 0,22 mg/d lub 0,39 mg/d. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził dodatkowy wariant oszacowania zakładający stosowanie maksymalnej dopuszczalnej w ramach wnioskowanego

programu lekowego dawki dobowej leku wynoszącej 0,8 mg. Przyjęcie założenia o maksymalnym dawkowaniu skutkuje wzrostem ICUR w perspektywie NFZ o ok. [redacted] w wariancie z RSS i o około [redacted] w wariancie bez RSS, [redacted]. W ChPL Omnitrope widnieje zapis, że: „dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę”, co sugeruje, że jest możliwe, że maksymalna dawka dobową przekroczy maksymalną dawkę dobową testowaną przez wnioskodawcę w modelu (0,39 mg), jednak wartość przyjętą na podstawie rejestru wydaje się być wiarygodnym założeniem.

W analizie przekształcono krzywą przeżycia dla populacji ogólnej z wykorzystaniem standaryzowanego współczynnika umieralności (SMR). Przyjęte wartości SMR [1,24 (95%CI: 1,06; 1,42) w populacji pacjentów leczonych somatropiną i 2,4 (95%CI: 1,46; 3,34) w populacji pacjentów nieleczonych] świadczą o 2-krotnie niższym ryzyku zgonu w populacji pacjentów leczonych niż w populacji nieleczonych oraz o zbliżonym ryzyku zgonu w populacji leczonej do populacji generalnej. Uwzględnione w analizie SMR przyjęto w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego. SMR dla populacji nieleczonych uwzględniono na podstawie zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z metaanalizą Pappachan 2015, w którym metaanalizie poddano wyniki 4 badań obserwacyjnych kohortowych (wielkość badanej populacji od 172 do 1411 osób). SMR dla populacji leczonej somatropiną przyjęto na podstawie badań kohortowych włączonych do przeglądu Pappachan 2015 (Van Burden 2011, Gaillard 2012) i dodatkowo zidentyfikowanego badania (Burman 2013). Sposób oszacowania SMR w niniejszej analizie należy uznać za wiarygodny, a dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano górne i dolne przedziały ufności dla uzyskanych SMR.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez testowanie wpływu na wynik przyjęcia zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej była przeprowadzona analiza wrażliwości. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów w funkcjonowaniu modelu.

Analiza konwergencji została przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących stosowania somatropiny w populacji dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, w ramach którego odnaleziono analizę ekonomiczną Bolin 2013 oraz 3 przeglądy zawierające wyniki modelowania ekonomicznego, które dotyczyły populacji dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu: Bansback 2002, Bryant 2002 oraz NICE 2003. Przeglądy Bansback 2002i Bryant 2002 zostały wykonane na potrzeby NICE, a zatem w publikacji NICE odniesiono się do obu ww. przeglądów.

Niniejsza analiza została opracowana na podstawie Bolin 2013, co skutkuje przyjęciem podobnych założeń w obu analizach. Różnice dotyczą uwzględnionych w modelach danych kosztowych oraz stóp dyskonta (w Bolin 2013 przyjęto 3% zarówno dla kosztów, jak i dla efektów).

W modelu ocenianym przez NICE modelowano przypadki zachorowalności i śmiertelności za pomocą równań Framingham i uznano, że śmiertelność miała bardzo mały wpływ na szacowane współczynniki efektywności. W Bansback 2002 nie uwzględniano również kosztów pośrednich związanych z absencją w pracy. Podkreślano natomiast, że somatropina może być kosztowo efektywna w populacji pacjentów, u których nastąpi poprawa jakości życia mierzona za pomocą QoL-AGHDA o co najmniej 7 punktów. Warto zwrócić uwagę, że w rejestrze KIMS poprawę jakości życia o ≥ 7 punktów odnotowano wyłącznie u pacjentów z wyjściową jakością życia ≥ 12 punktów, a więc w grupie, dla której dane uwzględniono w niniejszym modelu. Jednocześnie wnioskowany program lekowy nie uzależnia możliwości włączania pacjentów od wyjściowej jakości życia. Możliwe jest zatem, że jakość życia pacjentów będzie w praktyce klinicznej lepsza (< 7 punktów), a ICUR przedstwiony w niniejszej AWA niedoszacowany.




Nieuwzględnienie w niniejszym modelu śmiertelności (współczynnik SMR=1 zarówno w populacji leczonej jak i nieleczonych) i absencji w pracy daje wynik ICUR [redacted] zbliżony do wyników otrzymanych przez autorów *Bansback 2002* – wyższy niż w analizie podstawowej, jednak w dalszym ciągu świadczący o opłacalności kosztowej somatropiny w porównaniu do braku leczenia w analizowanym wskazaniu.

Walidacja zewnętrzna odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych (> 20 lat) badań klinicznych w analizowanej populacji (w modelu przyjęty horyzont czasowy wynosi 20 lat).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

 Prawdopodobieństwo, że somatropina będzie technologią efektywną kosztowo przy uwzględnieniu RSS wynosi  z perspektywy NFZ i  z perspektywy społecznej.

W modelu zidentyfikowano założenia niepewne dotyczące np. średniego wieku wyjściowego pacjentów oraz horyzontu czasowego analizy. Założenia te były jednak testowane w ramach analizy wrażliwości, a ich zmiana nie powoduje zmiany wniosku z analizy ekonomicznej. W rekomendacji refundacyjnej NICE 2003 podkreślano, że somatropina może być kosztowo efektywna w populacji pacjentów, u których nastąpi poprawa jakości życia mierzona za pomocą QoL-AGHDA o co najmniej 7 punktów, co w rejestrze KIMS odnotowano wyłącznie w grupie pacjentów z wyjściową jakością życia ≥ 12 punktów. Jednocześnie wnioskowany program lekowy nie uzależnia możliwości włączania pacjentów od wyjściowej jakości życia.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem przedłożonej AWB jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w przypadku ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Omnitrope (somatropina), stosowanego w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) została pominięta. Dodatkowo, jako jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości, wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na budżet z perspektywy społecznej, która uwzględnia koszty utraconej produktywności z powodu GHD.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym produkt leczniczy Omnitrope nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego w leczeniu GHD;
- nowy, który zakłada refundację ze środków NFZ leku Omnitrope zgodnie z wnioskowanym programem lekowym.

Jako komparator przyjęto brak leczenia. W modelu wnioskodawcy założono, że pacjenci będą stopniowo wchodzić do nowego programu lekowego, i dopiero w drugim roku analizy 100% chorych kwalifikujących się do programu lekowego zacznie korzystać z leczenia somatropiną, ze względu na brak innych, skutecznych terapii we wnioskowanym wskazaniu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W ramach oszacowania populacji docelowej wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny literatury w bazie Medline, w celu wyszukania publikacji zawierających dane epidemiologiczne dotyczących współczynników zapadalności i chorobowości na GHD. Odnaleziono trzy publikacje: Sassolas 1999, Stockholm 2006 i Bryant 2002 przedstawiające dane na temat rozpowszechniania GHD w populacji francuskiej, duńskiej, brytyjskiej oraz hiszpańskiej. Nie odnaleziono żadnych publikacji przedstawiających takie dane w populacji polskich pacjentów. Do oszacowania wielkości populacji w wariantach minimalnym i maksymalnym wnioskodawca skorzystał również z opinii ekspertów klinicznych.

Wielkość populacji docelowej w scenariuszu podstawowym wnioskodawca oszacował wykorzystując następujące wskaźniki:

- zapadalność na GHD dla populacji bez względu na wiek (1,76 na 100 000 osób) wg publikacji Stockholm 2006. Ponieważ zapadalność dla populacji osób dorosłych była niższa (1,65/100 000 osób), konserwatywnie przyjęto wskaźnik zapadalności dla populacji ogólnej;
- częstość występowania ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (85,27%) w ogólnej populacji chorych na GHD wg danych z publikacji Sassolas 1999.

Na podstawie tych odsetków oraz całkowitej populacji w Polsce wg danych GUS (38,2 mln, 38,14 mln i 38,07 mln osób odpowiednio w 2019, 2020 i 2021 roku) obliczono populację docelową w kolejnych 3 latach analizy (573 osób w I roku, 572 w II roku i 571 w III roku). W modelu wnioskodawcy założono, że w przypadku objęcia leku Omnitrope refundacją, w pierwszym roku analizy do programu lekowego przystąpi jedynie 59% założonej populacji docelowej (338 pacjentów), a dopiero od drugiego roku nasylenie rynku osiągnie 100%.

W ramach wariantu maksymalnego populację docelową (1609 - 1604 osoby) oszacowano wykorzystując:

- populację tylko osób dorosłych w Polsce wg GUS (od 31,45 mln osób w 2019 r. do 31,35 mln w 2021 r.);
- rozpowszechnienie GHD u osób dorosłych (0,02%) wg publikacji Bryant 2002;
- odsetek pacjentów z GHD kwalifikujących się do programu lekowego [] na podstawie opinii eksperta;
- odsetek pacjentów z ciężkim GHD w grupie chorych na GHD (85,27%) wg Sassolas 1999.

W wariacie minimalnym populację docelową przyjęto wg opinii ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę, którzy oszacowali ją na poziomie 300 pacjentów w każdym z 3 lat analizy.

Koszty

Uwzględniono koszty tożsame do analizy ekonomicznej, tj. uwzględniono koszt:

- produktu leczniczego Omnitrope (wg wniosku refundacyjnego w wariacie z RSS oraz bez RSS);
- związany z realizacją programu lekowego (koszt kwalifikacji, monitorowania, diagnostyki, podania leków);
- koszty w przypadku braku leczenia;
- koszty leczenia udaru i choroby niedokrwiennej serca. Ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oparto na długoterminowych danych z rejestru KIMS (dla chorych leczonych) oraz z rejestru szwedzkich szpitali (dla chorych nieleczonych).

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych somatropiny (ból stawów, obrzęk, łagodne nadciśnienie, zespół cieśni kanału nadgarstka), ponieważ wg wnioskodawcy wymagają one jedynie dostosowania dawki leku. Pominięto również koszty leczenia towarzyszącego (leków obniżających stężenie lipidów, przeciw nadciśnieniowych, hydrokortyzonu), które, wg ekspertów klinicznych, jest stosowane zarówno u chorych leczonych rhGH jak i u chorych nieleczonych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	573	572	571
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[]		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	338	573	573

* szacowana liczba pacjentów, którzy kupują lek Omnitrope we własnym zakresie.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Omnitrope wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu RSS wyniosą ok. [] zł w pierwszym roku, ok. [] zł w drugim roku i ok. [] zł w trzecim roku refundacji. Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS wyniosą w kolejnych latach ok. [] zł, [] zł i [] zł.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]					
	bez RSS			z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]					
	bez RSS			z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty pozostałe*	0	15 744	27 010	0	15 744	27 010
Koszty sumaryczne	0	15 744	27 010	0	15 744	27 010
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne						

*Obejmują koszty programu lekowego (podania leków, kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania), leczenia CHD i udaru

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 3-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Aktualnie brak jest leków stosowanych w omawianym wskazaniu.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przyjęto 100% przejęcie rynku przez wnioskowany lek.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Uwzględniono te same komparatory.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek nie jest aktualnie refundowany w ocenianym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Określone we wniosku refundacyjnym wielkości dostaw wnioskowanego leku są wystarczające do pokrycia zapotrzebowania obliczonego w scenariuszu podstawowym i minimalnym.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

nd - nie dotyczy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W założeniach przyjętych w modelu wnioskodawcy największą niepewność stanowi oszacowana populacja docelowa, która będzie leczona w ramach proponowanego programu lekowego. Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących ocenianej populacji w Polsce, wnioskodawca postanowił skorzystać z danych epidemiologicznych przedstawionych w międzynarodowych publikacjach oraz opinii, ankietowanych ekspertów klinicznych.

W analizie wnioskodawcy wnioskowaną populację oszacowano w zależności od wariantu od 300 pacjentów (wg opinii ekspertów klinicznych) do ok. 1600 pacjentów rocznie (szacunek oparty na podstawie wskaźnika chorobowości podanego w publikacji brytyjskiego Stowarzyszenia Endokrynologii). Dane są jednak znacznie niższe od danych przytoczonych przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT, którzy oszacowali wnioskowaną populację na ok. 4000 osób.

Z danych otrzymanych z NFZ wynika, że w 2018 roku w rejestrze płatnika publicznego widniało ponad 2700 dorosłych chorych ze zdiagnozowaną niedoczynnością przysadki. Należy jednak wziąć pod uwagę, pewne ograniczenia dotyczące tych danych. Z jednej strony wśród tych chorych są pacjenci, którzy nie będą mogli być zakwalifikowani do nowego programu lekowego (np. z powodu GHD w stopniu lekkim lub współistniejącej choroby nowotworowej), a z drugiej strony jak przyznają eksperci kliniczni ankietowani przez wnioskodawcę, wielu dorosłych chorych cierpiących na GHD, nie jest ujętych w żadnych rejestrach ze względu na brak leczenia osób powyżej 18 lat. W związku rozbieżnością danych analitycy Agencji, w ramach obliczeń własnych, przedstawili dodatkowy wariant uwzględniający liczebność populacji oszacowaną przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT.

Pewną niepewnością obarczone jest również przyjęte w modelu wnioskodawcy dawkowanie somatropiny. W wariantcie podstawowym przyjęto zużycie somatropiny w zależności od wieku, płci i wyjściowej jakości życia. W ramach analizy wrażliwości testowano jedną wielkość dawkowania dla wszystkich chorych bez podziału na płeć i wiek, - 0,29 mg/d, 0,22 mg/d lub 0,39 mg/d. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził dodatkowy wariant oszacowania zakładający stosowanie maksymalnej dopuszczalnej w ramach wnioskowanego programu lekowego dawki dobowej leku wynoszącej 0,8 mg. Należy zwrócić uwagę, że przyjęcie maksymalnej dawki istotnie zwiększa koszty ponoszone przez płatnika publicznego (o ok. █████ w wariantcie bez RSS i o ok. █████ w wariantcie z RSS).

W modelu uwzględniono koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował scenariusze skrajne uwzględniające minimalną (300 pacjentów w każdym roku analizy) oraz maksymalną liczebność populacji (odpowiednio 1609, 1607 i 1604 pacjentów w I, II i III roku analizy). Dodatkowo wnioskodawca przedstawił również wyniki scenariuszy zakładających:

- jedną wielkość dawkowania leku (0,29 mg/dzień) średnia wyjściowa dawka dla wszystkich chorych bez podziału na płeć czy wiek,
- różne warianty dawkowania somatropiny (0,22 - 0,8 mg/dzień),

- wielkość ryczału diagnostycznego (1784,64 zł) rozliczanego w programie lekowym "Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) hormonem wzrostu",
- koszt monitorowania, jako koszt wizyt endykronologicznych (220 zł) w przypadku braku aktywnego leczenia na podstawie opinii eksperta,
- średni wiek chorych (48 lat) na podstawie badań klinicznych (Bex 2002, Sneppen 2002),
- rozkład płci: 45% kobiet i 55% mężczyzn, na podstawie badań klinicznych (Bex 2002, Sneppen 2002),
- odsetek chorych przerywających leczenie somatropiną (4,39%) na podstawie badania bazującego na rejestrze KIMS (Abs 1999),
- dolną i górną granicę przedziału ufności standaryzowanego współczynnika umieralności (SMR) obliczoną na podstawie metaanalizy dostępnych danych (Pappachan 2015, Gaillard 2012, Burman 2013, Van Bunderen 2011),
- uwzględnienie perspektywy społecznej (uwzględniającej koszty utraconej produktywności z powodu GHD u pacjentów leczonych rhGH oraz u chorych nieleczonych),
- wysycenie populacji docelowej w 1. lub 3. roku trwania programu lekowego.

Największy wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego występuje w scenariuszu:

- uwzględniając maksymalną populację oszacowaną przez wnioskodawcę (wzrost wydatków o ██████ w porównaniu do scenariusza podstawowego, zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS),
- uwzględniając podawanie maksymalnej, dopuszczalnej w programie lekowym dawki somatropiny (wzrost wydatków o ok. ██████ w wariantcie bez RSS i o ok. ██████ w wariantcie z RSS).

Natomiast najmniejszy wzrost wydatków NFZ zaobserwowano w przypadku scenariusza:

- uwzględniającego perspektywę społeczną analizy (wydatki mniejsze o ok. ██████ w odniesieniu do wariantu podstawowego analizy przy nieuwzględnieniu RSS, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS, występują oszczędność),
- w którym przyjęto minimalną liczebność populacji docelowej (wydatki mniejsze o ok. ██████ w porównaniu do scenariusza podstawowego analizy).

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ

Wariant	Bez RSS [zł]			Z RSS [zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz minimalny	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz maksymalny	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie 0,22 mg/d	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie 0,29 mg/d	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie 0,8 mg/d	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Ryczałt diagnostyczny (1784,64 zł)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt monitorowania przy braku leczenia (220 zł)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wejściowy wiek chorych w modelu (48 lat)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Rozkład płci na podst. badań klinicznych	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia wg KIMS	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SMR (1,06; 1,46)	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wariant	Bez RSS [zł]			Z RSS [zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
SMR (1,42; 3,34)						
Perspektywa społeczna						
Wysycenie populacji w 1 roku						
Wysycenie populacji w 3 roku						

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ponieważ istnieją duże rozbieżności pomiędzy przyjętą populacją docelową w scenariuszu maksymalnym analizy wnioskodawcy (ok. 1600 pacjentów), a populacją oszacowaną przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT (ok. 4000 osób), w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji postanowili przedstawić obliczenia uwzględniające większą populację.

Wyniki obliczeń własnych wskazują, że uwzględnienie populacji oszacowanej przez ekspertów klinicznych skutkuje wzrostem wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego o około [redacted] zł w I roku [redacted] zł w II roku i [redacted] w III roku w wariantcie uwzględniającym RSS. W wariantcie bez RSS będzie to wzrost odpowiednio o [redacted] zł w I, II i III roku analizy.

Tabela 43. Wyniki obliczeń własnych – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ

Wariant	Bez RSS [mln zł]			Z RSS [mln zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz podstawowy wg wnioskodawcy						
Scenariusz maksymalny wg wnioskodawcy						
Scenariusz maksymalny wg analityków AOTMiT						

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego, niezależnie od uwzględnienia bądź nieuwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka.

Prognozowane wydatki NFZ związane z objęciem refundacją leku Omnitrope to ok. [redacted] zł w pierwszym roku analizy, ok. [redacted] zł w drugim roku i ok. [redacted] zł w trzecim roku refundacji uwzględniając RSS. W przypadku nieuwzględnienia RSS wydatki inkrementalne NFZ wynikające z objęcia refundacją wnioskowanego leku wyniosą odpowiednio [redacted] zł, [redacted] zł i [redacted] zł.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na koszty inkrementalne mają różne warianty liczebności populacji docelowej oraz dawkowania somatropiny. W wariantcie minimalnym populacji wzrost wydatków NFZ jest mniejszy o ok. [redacted] w porównaniu do wariantu podstawowego, natomiast w wariantcie maksymalnym następuje wzrost inkrementalnych wydatków o ok. [redacted]. Przyjęcie maksymalnej dopuszczalnej w programie lekowym dawki somatropiny skutkuje wzrostem wydatków inkrementalnych o ok. [redacted] w wariantcie bez RSS i o ok. [redacted] w wariantcie z RSS.

Duży wpływ na wyniki AWB ma również uwzględnienie perspektywy społecznej analizy, czyli kosztów utraconej produktywności z powodu GHD. Wyniki tego scenariusza wskazują, że w wariantcie z RSS nastąpi spadek inkrementalnych wydatków płatnika publicznego, natomiast w wariantcie bez RSS inkrementalne wydatki będą o połowę mniejsze w porównaniu do wariantu podstawowego analizy.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do przyjętej liczebności populacji docelowej. Ponieważ wnioskodawca nie odnalazł żadnych danych dla populacji polskiej, szacunki opartą na danych epidemiologicznych przedstawionych w publikacjach międzynarodowych (wariant podstawowy i maksymalny) oraz opinii ekspertów klinicznych (wariant minimalny). Ograniczeniem analizy jest fakt, iż dane epidemiologiczne zawarte w publikacjach pochodzą sprzed ok. 20 lat. Zarówno dane otrzymane z NFZ, jak i szacunki ekspertów ankietowanych przez AOTMiT wskazują, że przyjęta przez wnioskodawcę populacja docelowa może być

zaniżona. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż dane NFZ obejmują również pacjentów, którzy nie będą spełniać kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z wygaśnięcia ochrony patentowej z końcem 2018 roku dla produktu leczniczego Humira (adalimumab) i prognozowanym wprowadzeniem do refundacji odpowiedników biopodobnych dla tego leku. We wrześniu 2017 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi wydał pozytywną opinię przyznającą pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Cyltezo, który jest biopodobnym produktem leczniczym do leku Humira. W związku z zapisami ustawy refundacyjnej urzędowa cena zbytu limitowej dawki dobowej odpowiednika nie może być wyższa niż 75% tej ceny za LDD jednego leku refundowanego w danym wskazaniu.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności ok. 6,35 mln zł w okresie 3 lat (2019-2021).

. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej dla wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Warto również zauważyć, że od 1.01.2019 roku objęto refundacją pierwszy (Imraldi), a od 1.03.2019 kolejne (Hyrimoz, Amgevita) odpowiedniki dla leku Humira, w związku z czym należałoby zaproponować nowe źródło oszczędności, które pokryłoby wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją leku Omnitrope.

Tabela 44. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Kategoria kosztów	Wielkość wydatków z RSS [mln zł]	Wielkość wydatków bez RSS [mln zł]
	lata 2019-2021	
Koszty inkrementalne – wariant podstawowy bez RSS		
Redukcja kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania	-6,35	
Różnica		

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi do wnioskowanego PL w podziale na poszczególne części tego programu. Jeżeli nie zaznaczono inaczej, nie otrzymano uwag od ekspertów klinicznych do wnioskowanego PL.

Kryteria kwalifikacji

W opinii ekspertów klinicznych kryterium dotyczące stężenia IGF-1 powinno zezwalać na kwalifikowanie pacjentów z prawidłowym poziomem tego parametru, ponieważ zgodnie z międzynarodowymi rekomendacjami klinicznymi prawidłowe stężenie IGF-1 nie wyklucza ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych. Proponowane przez jednego z ekspertów brzmienie pkt. 2 jest następujące: „stężenie IGF-I poniżej zakresu wartości prawidłowych lub w dolnym przedziale zakresu referencyjnego”.

Monitorowanie leczenia

W wytycznych Endocrine Society z 2011 r. zaleca się, by poddawać ocenie pacjentów co 1-2 miesiące oraz pół roku po zakończeniu leczenia. We wnioskowanym PL ocenę przeprowadza się po 1 miesiącu w celu ustalenia dawki optymalnej, a następnie co pół roku. Skutkuje to mniejszą częstością wizyt kontrolnych niż sugerowana przez wytyczne.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Omnitrope (somatropina) w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych pacjentów, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.03.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Omnitrope, somatropin, growth hormone deficiency. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących leczenia somatropiną dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu – 4 pozytywne (HAS 2011, SMC 2010, CADTH 2009 i NICE 2003) oraz 2 pozytywne pod warunkiem obniżenia ceny (PBAC 2017 i PTAC 2010). Rekomendacja nowozelandzka PTAC 2010 dotyczyła produktu leczniczego Genotropin, a więc produktu referencyjnego dla Omnitrope. W rekomendacji NICE 2003 zalecono stosowanie somatropiny u osób dorosłych z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, które mają obniżoną jakość życia (co najmniej 11 pkt wg kwestionariusza QoL-AGHDA).

Większość rekomendacji uzasadniała pozytywną ocenę udowodnioną większą skutecznością somatropiny względem placebo. Autorzy rekomendacji zwracali również uwagę na brak różnic w skuteczności i profilu bezpieczeństwa produktów Omnitrope i Genotropin.

Szczegółowy opis rekomendacji przedstawiono poniżej.

Tabela 45 Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla Omnitrope w leczeniu GHD

Organizacja, rok (Kraj)	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC 2017 (Australia)	<u>Rekomendacja dotyczy wszystkich leków zawierających somatropinę</u> PBAC rekomenduje wpisanie somatropiny na listę leków refundowanych w leczeniu pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, oraz u których wystąpiło znaczne pogorszenie jakości życia. Wg autorów rekomendacji somatropina zapewnia niektórym pacjentom znaczącą poprawę skuteczności w porównaniu ze standardową opieką. W listopadzie 2016 r. PBAC odroczył decyzję o umieszczeniu tego leku w wykazie, aby uzyskać dalszą analizę porównawczą zakresu korzyści klinicznych zapewnianych przez somatropinę, a w 2017 roku zalecił dostosowanie ceny leku tak aby eliminowała niepewność co do jego kosztowej opłacalności.
HAS 2011 (Francja)	<u>Rekomendacja dotyczy leku Omnitrope</u> HAS rekomenduje wprowadzenie leku na listę produktów refundowanych m.in w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych. Produkt jest biologicznie podobny "biopodobny" do leku Genotonorm. Pacjenci z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu w wieku dorosłym są zdefiniowani jako pacjenci ze znaną patologią przysadki i niedoborem co najmniej jednego hormonu przysadki, który nie jest prolaktyną. Pacjenci ci powinni przejść pojedynczy test dynamiczny w celu zdiagnozowania lub wykluczenia niedoboru hormonu wzrostu.
PTAC 2010 (Nowa Zelandia)	<u>Rekomendacja dotyczy leku Genotropin</u> PHARMAC pozytywnie zaopiniował finansowanie somatropiny u pacjentów dorosłych i młodzieży cierpiącej na niedobór hormonu wzrostu pod warunkiem obniżenia ceny leku przez producenta.
SMC 2010 (Szkocja)	<u>Rekomendacja dotyczy leku Omnitrope u dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem GH</u> Zalecenia zawarte w rekomendacji NICE z 2003 roku dotyczące stosowania somatropiny u dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem GH zostały zatwierdzone przez Radę Technologii Zdrowia dla Szkocji. Dostępne badania dowodzą, że produkt leczniczy Omnitrope ma porównywalną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa co produkt referencyjny Genotropin.

Organizacja, rok (Kraj)	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	<p>Pacjenci z ciężkim niedoborem GH w wieku dorosłym definiuje się jako pacjentów ze znaną patologią podwzgórzowo-przysadkową i niedoborem co najmniej jednego hormonu, który nie jest prolaktyną. Pacjenci powinni przejść pojedynczy test dynamiczny w celu zdiagnozowania lub wykluczenia niedoboru GH. U pacjentów z izolowanym niedoborem GH z CO GHD, zaleca się dwa testy dynamiczne, z wyjątkiem tych, którzy mają niskie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) (SDS <-2).</p>
<p>CADTH 2009 (Kanada)</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy leku Genotropin i Omnitrope u dorosłych pacjentów z niedoborem GH</u> Komitet rekomenduje umieszczenie leku na liście produktów refundowanych. Nie ma dowodów na różnice w farmakodynamice i farmakokinetyce pomiędzy Omnitrope a innymi produktami leczniczymi zawierającymi somatropinę.</p>
<p>NICE 2003 (Anglia i Walia)</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy zarówno Omnitrope jak i Genotropin</u> Somatotropina jest rekomendowana w leczeniu dorosłych pacjentów z GHD o ile spełniają oni następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mają ciężki niedobór GH, definiowany jako szczytowa odpowiedź GH poniżej 9 mU/l (3 ng/ml) podczas testu tolerancji insuliny lub krzyżowo potwierdzonego progu GH w równoważnym teście, • mają obniżoną jakość życia (QoL), określoną jako co najmniej 11 pkt wg kwestionariusza QoL-AGHDA, • obecnie otrzymują leczenie z powodu innych niedoborów hormonu przysadki. <p>Komitet uznał, że poprawa jakości życia była ważnym, jeśli nie jedynym, wyznacznikiem klinicznej i opłacalności leczenia GH u dorosłych pacjentów.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Omnitrope 5 mg

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Belgia	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Bułgaria	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 18.03.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Omnitrope 10 mg**Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Belgia	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Bułgaria	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	Bez ograniczeń	Nie
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUTOSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 18.03.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Omnitrope jest obecnie refundowany w 8 krajach UE i EFTA na 31 wskazanych (preparat w dawce 5 mg jest refundowany w 8 państwach, natomiast w dawce 10 mg w 7 państwach – państwem różniącym jest Łotwa), w tym w 1 kraju o poziomie PKB zbliżonym do Polski (preparat 5 mg jest refundowany na Łotwie).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.01.2019 r., znak PLR.4600.1412.2018.14.MN, PLR.4600.1413.2018.14.MN (data wpływu do AOTMiT 21.01.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990050161,
- Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990072897,

w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)".

Produkt leczniczy Omnitrope nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji w populacji osób dorosłych.

Produkty lecznicze zawierające somatropinę (Omnitrope, Genotropin) refundowane są obecnie w ramach programów lekowych: B.42. - Leczenie niskorosłych dzieci z zespołem turnera (ZT) (ICD-10 Q 96); B.41. - Leczenie zespołu Prader – Willi (ICD10 Q87.1); B.38. - Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (ICD-10 N18); B.19. - Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10 E23). Dodatkowo jedynie lek Omnitrope jest refundowany również w ramach programu lekowego 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).

Problem zdrowotny

Somatotropinowa niedoczynność przysadki (SNP), czyli niedobór hormonu wzrostu (GHD, growth hormone deficiency) jest skutkiem upośledzenia wydzielania GH przez komórki somatotropowe przysadki. Może wystąpić zarówno w wieku dziecięcym (CO- -GHD), jak i u dorosłych (AO-GHD). Ciężki niedobór hormonu wzrostu określany jest jako $GH < 3$ ng/ml w teście glikemii poinsulinowej (wg GHRS - Growth Hormone Research Society).

Przyczyną nabytych postaci GHD są najczęściej guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, urazy czaszkowo-mózgowe (okołoporodowe oraz występujące w późniejszym okresie), malformacje naczyniowe, procesy zapalne w obrębie jamy czaszki, stany po radioterapii czy chemioterapii. Niektóre wrodzone zmiany organiczne w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej mogą być również uwarunkowane genetycznie.

Rozpoznanie choroby następuje na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego oraz po wykonaniu testu insulinowego, dla którego alternatywą są testy z GHRH i argininą lub glukagonem. U pacjentów z CO-GHD proponuje się przyjęcie wyższych granicznych stężeń GH niż w przypadku pacjentów z AO-GHD ($< 5,0$ mg/l lub $< 6,0$ mg/l).

Okres życia człowieka między uzyskaniem wzrostu końcowego a 25–30 r.ż. uważa się za niezwykle istotny dla dojrzewania tkanek. Wykazano, że w tym czasie następuje zamknięcie nasad kostnych, osiąga się dorosłą sylwetkę ciała, masę mięśniową (zwłaszcza u mężczyzn), ostateczny rozmiar wchodu miednicy (u kobiet), pełną płodność, szczytową masę kostną oraz homeostazę psychiczną. Przerwanie leczenia rhGH w chwili uzyskania wzrostu ostatecznego wpływa negatywnie na przebieg procesów fizjologicznych związanych z tą fazą. U młodych dorosłych z nieleczonym CO-GHD stwierdza się zwiększenie zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, zauważalne już po 12 tygodniach od przerwania leczenia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (rhGH). Ponadto zmiany w składzie ciała mogą powodować wystąpienie chorób układu krążenia i udaru.

Leczenie polega na podawaniu preparatu rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH) w dawce 0,5-0,7 j/kg m.c./tydzień w codziennych iniekcjach podskórnych za pomocą specjalnych wstrzykiwaczy. Terapię powinno się rozpoczynać od najniższych dawek, a następnie stopniowo zwiększać, w zależności od odpowiedzi wzrostowej oraz stężeń IGF-1.

Alternatywne technologie medyczne

Zarówno wg opinii ankietowanych ekspertów klinicznych jak i z odnalezionych wytycznych wynika, że nie ma alternatywnych terapii GHD poza podawaniem rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH). W związku z tym, iż obecnie w Polsce nie ma refundowanych żadnych leków w leczeniu niedoborów hormonu wzrostu u dorosłych, jako komparator wnioskodawca przyjął placebo/brak leczenia.

podkreślano, że somatropina może być kosztowo efektywna w populacji pacjentów, u których nastąpi poprawa jakości życia mierzona za pomocą QoL-AGHDA o co najmniej 7 punktów, co w rejestrze KIMS odnotowano wyłącznie w grupie pacjentów z wyjściową jakością życia ≥ 12 punktów. Jednocześnie wnioskowany program lekowy nie uzależnia możliwości włączania pacjentów od wyjściowej jakości życia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Omnitrope wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu RSS wyniosą ok. [redacted] trzecim roku refundacji. Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS wyniosą w kolejnych latach ok. [redacted].

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do przyjętej liczebności populacji docelowej, która wg analizy wrażliwości ma największy wpływ na zmiany kosztów inkrementalnych. Ponieważ wnioskodawca nie odnalazł żadnych danych dla populacji polskiej, szacunki oparł na danych epidemiologicznych przedstawionych w publikacjach międzynarodowych (wariant podstawowy i maksymalny) oraz opinii ekspertów klinicznych (wariant minimalny). W związku z niepewnością dotyczącą oszacowanej liczebności populacji docelowej, analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych przedstawili dodatkowy wariant maksymalny analizy, uwzględniając dane dostarczone przez ankietowanych ekspertów klinicznych. Wyniki tego scenariusza wskazują na wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego o blisko [redacted] względem wyników wnioskodawcy, niezależnie od uwzględnienia bądź nieuwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii ekspertów klinicznych dozwolone powinno być kwalifikowanie pacjentów z prawidłowym stężeniem IGF-1, ponieważ zgodnie z międzynarodowymi rekomendacjami klinicznymi prawidłowe stężenie IGF-1 nie wyklucza ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych.

Częstość wizyt kontrolnych również budzi zastrzeżenia, ponieważ we wnioskowanym PL oceny dokonuje się po 1 miesiącu, a następnie co pół roku. Wytyczne Endocrine Society z 2011 r. zalecają natomiast ocenę co 1-2 miesiące oraz pół roku po zakończeniu leczenia.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących leczenia somatropiną dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu – 4 pozytywne (HAS 2011, SMC 2010, CADTH 2009 i NICE 2003) oraz 2 pozytywne pod warunkiem obniżenia ceny (PBAC 2017 i PTAC 2010). Rekomendacja nowozelandzka PTAC 2010 dotyczyła produktu leczniczego Genotropin, a więc produktu referencyjnego dla Omnitrope. Większość rekomendacji uzasadniała pozytywną ocenę udowodnioną większą skutecznością somatropiny względem placebo. Autorzy rekomendacji zwracali również uwagę na brak różnic w skuteczności i profilu bezpieczeństwa produktów Omnitrope i Genotropin. W rekomendacji NICE 2003 zalecono stosowanie somatropiny u osób dorosłych z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, które mają obniżoną jakość życia (co najmniej 11 pkt wg kwestionariusza QoL-AGHDA).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. (§ 2. Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> do przeglądu systematycznego nie został włączony abstrakt Beck-Peccoz 2018 [The PATRO adults study of Omnitrope for the treatment of adult patients with growth hormone deficiency: Latest results on safety. Endocrine Reviews 2018; Conference (2 Supplement 1): no. Ref ID: 1440], który zawiera najbardziej aktualne dane nt. pacjentów biorących udział w badaniu PATRO.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>2. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenia kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Model ekonomiczny nie umożliwia obliczenia ceny progowej.</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>3. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia) oraz analiza wpływu na budżet nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej i w analizie wpływu na budżet nie testowano wariantu zakładającego stosowanie maksymalnej dopuszczalnej w ramach wnioskowanego programu lekowego dawki dobowej leku wynoszącej 0,8 mg. W ChPL Omnitrope widnieje zapis, że: „dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę”, co sugeruje, że jest możliwe, że maksymalna dawka dobową przekroczy maksymalną dawkę dobową testowaną przez wnioskodawcę w modelu (0,39 mg).</p>	TAK	Uzupełniono.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- Nie podano informacji o konflikcie interesów ekspertów klinicznych ankietowanych w ramach tworzenia analizy.

Analiza problemu decyzyjnego:

- brak

Analiza kliniczna:

- brak

Analiza ekonomiczna:

- w AE przyjęto nieodpowiedni horyzont czasowy. Wyjaśnienie: ponieważ w praktyce klinicznej pacjenci mogą być młodsi niż przyjęto w analizie podstawowej (49 lat) może być zasadne przyjęcie horyzontu dożywnotnego jako założenia podstawowego.

Analiza wpływu na budżet:

- Nie wyjaśniono założenia wnioskowania o 3 letni okres refundacji

14. Źródła

Badania pierwotne	
Beck-Peccoz 2018a	Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray RD, et al. PATRO Adults Study Of Omnitrope® For The Treatment Of Adult Patients With Growth Hormone Deficiency: Latest Results On Safety. <i>Endocrine Reviews</i> , Volume 39, Issue 2 Supplement, April 2018
Beck-Peccoz 2018b	Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray RD, et al. Latest safety outcomes from the PATRO Adults study of Omnitrope® for the treatment of adult patients with growth hormone deficiency. <i>ECE 2018</i> , Barcelona, Spain, 19–22 June 2018. <i>Endocrine Abstracts</i> (2018) 56 P749. DOI: 10.1530/endoabs.56.P749.
Bex 2002	Bex M., Abs R, Maiter D et al. The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2-year open randomized controlled multicenter trial. <i>J Bone Miner Res.</i> ;17:1081–1094.
Ferone 2017	Ferone D., Profka E, Gasco V et al. Long-term safety and efficacy of Omnitrope® in adults with growth hormone deficiency: Italian interim analysis of the PATRO Adults study. <i>J Endocrinol Invest.</i> Jun; 40(6): 669-678, erratum 679-681.
Gutierrez 2008	Gutiérrez LP, Kołtowska-Häggström M, Jönsson PJ et al. Registries as a tool in evidence-based medicine: example of KIMS (Pfizer International Metabolic Database). <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf.</i> 2008 Jan;17(1):90-102.
Kołtowska-Haggstrom 2006	Koltowska-Häggström M, Mattsson AF, Monson JP et al. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? <i>Eur J Endocrinol.</i> 2006 Jul;155(1):109-19.
Sathivageeswaran 2007	Sathivageeswaran M., Burman P, Lawrence D et al. Effects of GH on cognitive function in elderly patients with adult-onset GH deficiency: a placebo-controlled 12-month study. <i>Eur J Endocrinol.</i> Apr;156(4):439-47.
Schneider 2011	Schneider HJ, Klotsche J, Wittchen HU et al; German KIMS board and of the DETECT study. Effects of growth hormone replacement within the KIMS survey on estimated cardiovascular risk and predictors of risk reduction in patients with growth hormone deficiency. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2011 Dec;75(6):825-30.
Sneppen 2002	Sneppen SB., Hoec HC, Kollerup G et al. Bone mineral content and bone metabolism during physiological GH treatment in GH-deficient adults--an 18-month randomised, placebo-controlled, double blinded trial. <i>Eur J Endocrinol.</i> Feb;146(2):187-95.
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
AACE 2009	American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients – 2009 update
CADTH 2004	CADTH, rekomendacja Omnitrope; https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/advice/cdr_advice_Omnitrope-December-18-2009.pdf
Casanueva 2009	Felipe F. Casanueva et al. New Guidelines for the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Adults 2009
Endocrine Society 2011	Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. <i>Clin Endocrinol Metab.</i> June 2011, 96(6):1587–1609
GHRM 2007	Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. DOI: 10.1530/EJE-07-0631
Has Sante 2011	Transparency committee opinion Omnitrope somatropin. 7 December 2011
NICE 2003	Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. Technology appraisal guidance Published: 27 August 2003
Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego GHD 2018	Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po Zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie. <i>Endokrynologia Polska</i> Tom/Volume 69; Numer/Number 5/2018 ISSN 0423–104X
PBAC 2017	July 2017 pbac meeting – positive recommendations. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-07/positive-recommendations-2017-07.pdf
PS/ENA 2008	Guidelines for the treatment of growth hormone excess and growth hormone deficiency in adults. <i>J. Endocrinol. Invest.</i> 31: 820-838, 2008
PTAC 2010	PHARMAC. Funding of somatropin treatment for growth hormone deficient adults and adolescents will commence on 1 April 2010
SMC 2010	SMC, rekomendacja dla produktu Omnitrope; https://www.scottishmedicines.org.uk/files/somatropin_Omnitrope_FINAL_January_2010_for_website.pdf

Pozostałe publikacje

Atkins 2014	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. <i>JAGS</i> 2014, 62:253–260.
AWA OT-4351-22/2014	Analiza weryfikacyjna dla leku Omnitrope (somatropinum) we wskazaniu: Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR; ICD-10 R 62.9).
Bansback 2002	Bansback N, Brazier J, Chilcott J et al. Clinical and cost effectiveness of recombinant human growth hormone (somatropin) in adults. 10 April 2002. School of Health and Related Research (ScHARR).
Bolin 2013	Bolin K, Sandin R, Koltowska-Häggström M et al. The cost-effectiveness of growth hormone replacement therapy (Genotropin®) in hypopituitary adults in Sweden. <i>Cost Effectiveness and Resource Allocation</i> 2013, 11:24.
Bryant 2002	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. <i>Health Technology Assessment</i> 2002; 6(19): 1-106.
ChPL Genotropin	Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Genotropin
ChPL Omnitrope	Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Omnitrope
EPAR Omnitrope	Raport EMA dotyczący produktu Omnitrope. 02 March 2012 EMA/164541/2012. Dostęp 07.03.2019
Gaillard 2012	Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad AC et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. <i>European Journal of Endocrinology</i> (2012); 166: 1069–1077.
Hubert 1983	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. <i>Circulation</i> 1983; 67: 968–977.
Larsson 1984	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. <i>Br. Med. J. (Clin Res Ed)</i> 1984;288(6428):1401–1404.
NICE 2003	NICE guidelines. Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. Technology appraisal guidance Published: 27 August 2003 nice.org.uk/guidance/ta64
Oświęcimska 2016	Joanna Oświęcimska, Wojciech Rocznik, Agata Mikołajczak, Agnieszka Szymłak. Niedobór hormonu wzrostu u dzieci i młodych dorosłych. <i>Postepy Hig Med Dosw (online)</i> , 2016; 70: 928-937
Sassolas 1999	Sassolas G, Chazot FB, Jaquet P et al. GH deficiency in adults: an epidemiological approach. <i>Eur J Endocrinol.</i> 1999 Dec;141(6):595-600.
Stochholm 2006	Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2006 Jul;155(1):61-71.
Veronese 2017	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. <i>J Bone Miner Res.</i> 2017 May; 32(5): 1126–1135.

15. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Omnitrope (somatropina) stosowanego w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, [REDACTED], 2018

Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Omnitrope (somatropina) stosowanego w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, [REDACTED], 2018

Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Omnitrope (somatropina) stosowanego w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, [REDACTED], 2018

Zał. 4. Analiza wpływu na budżet dla leku Omnitrope (somatropina) stosowanego w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, [REDACTED], 2018

Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Omnitrope (somatropina) stosowanego w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, [REDACTED], 2018

Zał. 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla leku Omnitrope (somatropina) zgodnie z uwagami AOTMiT.