



## Rekomendacja nr 17/2019

z dnia 1 kwietnia 2019 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Omnitrope (somatropina) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- 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,

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

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na trzech badaniach klinicznych z randomizacją (Sneppen 2002, Sathivageeswaran 2007, Bex 2002), w których oceniano efektywność kliniczną preparatu Genotropin (leku referencyjnego dla leku Omnitrope). Ponadto przedstawiono wyniki badania PATRO Adults study dotyczące analizy skuteczności praktycznej preparatu Omnitrope oraz publikacje prezentujące dane z rejestru KIMS w którym oceniano długoterminowe efekty leczenia preparatem Genotropin.

Terapia rhGH w porównaniu do braku leczenia/placebo wykazywała różnice istotnie statystycznie na korzyść rhGH w odniesieniu do jakości życia, wzrostu stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 względem wartości początkowych, zmiany składu ciała na podstawie zmiany zawartości tkanki tłuszczowej i pomiaru beztłuszczowej masy ciała



oraz wzrostu gęstości mineralnej kości. W grupie pacjentów leczonych rhGH raportowano znamienne wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: wystąpienie zatrzymania płynów w organizmie, bólu stawów, obrzęku oraz parestezji, niż w grupie PLC.

Należy mieć jednak na uwadze, że wnioskowanie na podstawie wyników analizy klinicznej jest ograniczone z uwagi na fakt, że m.in. ocenę skuteczności leczenia badano głównie przy wykorzystaniu zastępczych punktów końcowych.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce braku leczenia z perspektywy NFZ jest droższe i skuteczniejsze, ale opłacalne kosztowo.

Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku sięga kilku milionów. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990050161 - proponowana cena zbytu netto: [REDACTED]
- Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990072897 - proponowana cena zbytu netto: [REDACTED]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatny, lek dostępny w ramach programu lekowego, w ramach grupy limitowej 1077.0 Somatropinum. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Somatotropinowa niedoczynność przysadki (SNP), czyli niedobór hormonu wzrostu (GHD, ang. *growth hormone deficiency*) jest skutkiem upośledzenia wydzielania GH przez komórki somatotropowe przysadki. Może wystąpić zarówno w wieku dziecięcym (ang. *childhood-onset growth hormone deficiency* – CO-GHD), jak i u dorosłych (ang. *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*).

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.

Okres życia człowieka między uzyskaniem wzrostu końcowego a 25–30 r.ż. uważa się za niezwykle istotny dla dojrzewania tkanek. 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.

Częstość występowania somatotropinowej niedoczynności przysadki (SNP) w populacji w wieku rozwojowym szacuje się na około 1:4 000–1:10 000 osób. Według 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W oparciu o odnalezione wytyczne oraz opinie ekspertów klinicznych można wskazać, że podstawową terapią w leczeniu GHD jest stosowanie rhGH (ang. *recombinant human growth hormone*; ludzki, rekombinowany hormon wzrostu). Dodatkowo wskazuje się na konieczność zindywidualizowania dawkowania rhGH.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 20), obecnie finansowane ze środków publicznych są produkty lecznicze zawierające somatropinę (Omnitrope, Genotropin) 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).

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Omnitrope (somatropina) we wnioskowanym wskazaniu wskazał brak leczenia.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Omnitrope zawiera substancję czynną somatropinę.

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.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), jest wskazany do leczenia:

- u niemowląt, dzieci i młodzieży:
  - 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;
- u dorosłych - 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.

Wnioskowane wskazanie odpowiada wskazaniom rejestracyjnym ocenianego leku.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z placebo (PLC) w analizowanym wskazaniu oparto o 3 badania RCT:

- Sneppen 2002 - randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie, w schemacie grup równoległych z kontrolą placebo. Do badania włączono 36 pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu (średnia wieku 43 lata u mężczyzn i 41 lat u kobiet), w tym 17 do grupy rhGH, gdzie przez pierwsze 4 tygodnie rhGH podawano w dawce 0,02 IU/kg/d, a następnie w dawce 0,03 IU/kg/d oraz 19 pacjentów do grupy PLC. Okres obserwacji wynosił 18 miesięcy. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, selektywne raportowanie, inny czynnik oraz niejasne dla domen: zaślepienie uczestników personelu medycznego, zaślepienie oceny efektów, niekompletność danych;
- Sathivageeswaran 2007 – jednośrodkowe badanie z randomizacją, w schemacie grup równoległych, kontrolowane placebo, z podwójnym zaślepieniem. Do badania włączono 34 pacjentów w wieku od 60 do 80 lat z GHD zdiagnozowanym w wieku dorosłym (AO-GHD), w tym 16 do grupy rhGH, gdzie średnia dawka wynosiła 0,16 mg/d oraz 18 pacjentów do grupy PLC. Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników personelu medycznego, zaślepienie oceny efektów, niekompletność danych, selektywne raportowanie, inne czynniki;
- Bex 2002 - wieloośrodkowe badanie z randomizacją typu otwartego, porównujące rhGH z brakiem leczenia. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: grupa rhGH – 68 oraz grupa kontrolnej – 32 (średnia wieku dla wszystkich pacjentów). W grupie genotropin, przez pierwsze 4 tygodnie rhGH podawano w dawce 0,02 IU/kg/d ( $\approx 6,7 \mu\text{g}/\text{kg}$ ), a następnie w dawce 0,03 IU/kg/d ( $\approx 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) z maksymalną dawką 4 IU/d ( $\approx 1,33 \text{ mg}$ ), natomiast w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych dawka była stopniowo zmniejszana o 0,5 IU/d ( $\approx 0,17 \text{ mg}$ ). Okres obserwacji wynosił 24 miesiące. Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration na niskie dla domen: metoda randomizacji, niekompletność danych, selektywne raportowanie, inny czynnik, wysokie dla domen: zaślepienie uczestników personelu medycznego, zaślepienie oceny efektów oraz niejasne dla domen: ukrycie kodu randomizacji.

Do analizy skuteczności praktycznej preparatu Omnitrope włączono jedno obserwacyjne, postmarketingowe (wieloośrodkowe, trwające) badanie bez grupy kontrolnej PATRO Adults study, którego wyniki opublikowano m.in. w Ferone 2017 oraz Beck-Peccoz (2012, 2018a, 2018p). Do badania włączono pacjentów powyżej 15 r. ż. otrzymujących lek Omnitrope w terapii zastępczej GHD. W analizie 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).

Natomiast analizę skuteczności praktycznej preparatu Genotropin oparto o rejestr danych KIMS (publikacje: Gutierrez 2008, Kołtowska-Haggstrom 2006, Schneider 2011). 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 analizie klinicznej w celu oceny wyników zastosowano parametry:

- MD (ang. *mean difference*) – średnia różnic;
- RR (ang. *risk ratio*) – ryzyko względne.

Punkt końcowy dotyczący jakości życia odnosił się do oceny w skali QoL-AGHDA (ang. *The Quality of Life In Adult Growth Hormone Deficiency Assessment*). 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, gdzie wysoki wynik oznacza niską jakość życia.

Ponadto 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.

#### Skuteczność kliniczna

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

Analiza punktu końcowego dotyczącego jakości życia względem wartości początkowej wg skali QoL-AGHDA wykazała istotnie statystycznie różnice dla porównania rhGH vs PLC na korzyść rhGH (Bex 2002). Różnica średnich wynosiła MD=-4,5 (95%CI: -4,8; -4,2).

Analiza surogatowych punktów końcowych wykazała statystycznie różnice na korzyść rhGH w porównaniu z PLC w zakresie:

- wzrostu stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGH-1 względem wartości początkowych:
  - Bex 2002:
    - w populacji mężczyzn różnica średnich wynosiła MD=4,51 (95%CI: 3,47; 5,55);
    - w populacji kobiet różnica średnich wynosiła MD=4,03 (95%CI: 2,43; 5,63);
  - Sneppen 2002 – różnica średnich wynosiła MD=92,3 (95%CI: 45,2; 139,4);
  - Sathivageeswaran 2007 - różnica średnich wynosiła MD=119 (95%CI: 78,57; 159,43).
- zmiany składu ciała na podstawie zmiany zawartości tkanki tłuszczowej (BF, ang. *body fat*) oraz pomiaru beztłuszczowej masy ciała (LBM, ang. *lean body mass*):
  - spadek zawartości tkanki tłuszczowej (BF) w populacji mężczyzn - różnica średnich wynosiła MD=-4,29 (95%CI: -6,35; -2,23) (Bex 2002);
  - wzrost beztłuszczowej masy ciała (LBM):
    - różnica średnich w populacji kobiet wynosiła MD=5,54 (95%CI: 2,38; 8,70) (Bex 2002);
    - różnica średnich w łącznej populacji kobiet i mężczyzn wynosiła MD=2,31 (95%CI: 0,87; 3,75);
- wzrostu gęstości mineralnej kości (BMD, ang. *bone mineral density*) – różnica średnich wynosiła MD=1,89 (95%CI: 1,34; 2,44).

Odnotowano brak znamienych statystycznie różnic w zakresie:

- zmiany składu ciała:
  - procentowej zawartości tkanki tłuszczowej u kobiet (Bex 2002);

- beztłuszczowej masy ciała u mężczyzn (Bex 2002);
- procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (Sneppen 2002);
- zmiany gospodarki węglowodanowej (poziom glukozy na czczo, poziom insuliny, stężenie hemoglobiny glikowanej);
- zmiany zawartości mineralnej kości u kobiet i mężczyzn (Bex 2002).

#### *Skuteczność praktyczna preparatu Omnitrope*

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

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 jakiegokolwiek dane w dokumentacji (e-CRF). Liczba pacjentów włączona do populacji SAF wynosiła 67 osób.

#### Stężenie IGF-1 w surowicy

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.

#### Parametry antropometryczne (masa ciała, wskaźnik BMI, obwód talii)

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).

Stosowanie rhGH wiązało się 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/m<sup>2</sup>). Jednak długoterminowe leczenie hormonem wzrostu nie skutkowało uzyskaniem prawidłowych wartości BMI (<25 kg/m<sup>2</sup>).

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.

#### Skład ciała (procentowa zawartość tkanki tłuszczowej – BF oraz beztłuszczowa masa ciała – LBM)

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%).

#### Gospodarka węglowodanowa (poziom glukozy na czczo, stężenie hemoglobiny glikowanej – HbA1c)

Poziom hemoglobiny glikowanej w całym okresie obserwacji był prawidłowy (tj. poniżej 5,9%). Jednak wraz z wydłużeniem okresu leczenia obserwowano obniżenie stężenia HbA1c o około 1%.

W analizowanym 7-letnim okresie leczenia wszystkie odnotowane wartości poziomu glukozy we krwi były prawidłowe, nieprzekraczające 5 mmol/l.

#### Gospodarka lipidowa

W czasie trwania badania nie odnotowano znaczących zmian względem wartości wyjściowych w zakresie poziomu cholesterolu frakcji LDL i HDL na czczo oraz współczynnika HDL/LDL. W okresie leczenia wynoszącym do 5 lat obserwowano nieznaczne obniżenie LDL względem wartości wyjściowych.

#### *Skuteczność praktyczna preparatu Genotropin*

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

#### Jakość życia

W publikacji Gutierrez 2008 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.

Wyniki przedstawione w badaniu Kołtowska-Haggstrom 2006 wykazały, że niezależnie od analizowanego okresu obserwacji po zastosowaniu terapii rhGH odnotowywano poprawę jakości życia (obniżenie punktacji) względem wartości wyjściowych.

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.

#### Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

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. Po 4 latach terapii ryzyka dla każdego z algorytmów osiągnęły wartości zbliżone do tych przed rozpoczęciem leczenia.

#### *Bezpieczeństwo*

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii w badaniu Bex 2002 wykazały w grupie rhGH znamienne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż w grupie PLC w zakresie:

- prawie 5-krotnie wyższe ryzyko zatrzymania płynów w organizmie (RR (95% CI)= 4,80 (2,12; 10,86));
- ponad 4-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia bólów stawów (RR (95% CI)= 4,24 (1,65; 10,88));
- ponad 13-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia obrzęku (RR (95% CI)= 13,18 (1,87; 92,60));
- prawie 10-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia parastezji (RR (95% CI)= 9,88 (1,39; 70,27)).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia bólu mięśni oraz zaburzeń oddychania (Bex 2002).

W badaniu Sathivageeswaran 2007 odnotowano jeden przypadek zgonu niezwiązanego z leczeniem rhGH. Przyczyną zgonu było ostre odoskrzelowe zapalenie płuc.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

W badaniu PATRO (Beck-Peccoc 2018p) odnotowano 16 zgonów (1,3% pacjentów), niezwiązanym z terapią hormonem wzrostu.

W publikacji Ferone 2017 ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, 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 podstawnokomórkowy. W najbardziej aktualnym posterze konferencyjnym Beck-Peccoc 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).

W publikacji Ferone 2017 zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły łącznie u 37 pacjentów, z czego u 3 nich zakwalifikowano je jako związane ze stosowaną terapią (do najczęściej występujących AEs raportowanych w badaniu zaliczono bóle stawów, zmęczenie oraz bezsenność). 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. Na podstawie uzyskanych wyników w posterze konferencyjnym Beck-Peccoz 2018p 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%.

Zgodnie z ChPL Omnitrope do najczęściej występujących działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Odnaleziono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku zawierającego somatropinę na stronach Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) oraz WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre).

Na stronie EMA odnaleziono dokumenty z datą publikacji:

- 2 marca 2012 r. – dotyczący długoterminowej oceny 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 powyższe pod uwagę Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał za zasadne ujednoczenie istniejących obecnie przeciwwskazań dla wszystkich leków zawierających somatotropinę w przypadkach, kiedy obecne są jakiegokolwiek dowody na aktywność guza. Wskazano także na zasadność podkreślenia w informacji o produkcie zalecenia dotyczącego nieprzekraczania maksymalnej zalecanej dawki dobowej;
- 5 października 2012 r. – wskazujący na możliwość występowania drgawek po zastosowaniu somatropiny.

Odnaleziono 3 komunikaty bezpieczeństwa na stronie internetowej FDA:

- z 22 grudnia 2010 r. - 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;
- z 4 sierpnia 2011 r. – komunikat weryfikujący wyniki badań SAGhE. Wskazano, 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;
- z sierpnia 2015 r. – komunikat informujący o ryzyku wystąpienia nadwrażliwości po zastosowaniu preparatu Omnitrope.

Na stronie WHO odnaleziono zestawienie dotyczące liczby działań niepożądanych dla preparatu 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).

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania somatropiny.

### Ograniczenia

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- w badaniach nie przedstawiono testowanej hipotezy. W ocenie wnioskodawcy, we wszystkich przypadkach, testowaną hipotezą była hipoteza *superiority*, która umożliwia 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);
- w ocenie efektywności klinicznej porównywanych interwencji nie zastosowano reguły ITT (ang. *intention-to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem) w przypadku badania Sneppen 2002 oraz badania Sathivageeswaran 2007. W przypadku badania Bex 2002 analiza ITT nie została zachowana tylko w ocenie skuteczności (2 pacjentów z grupy rhGH utracono z badania z powodu naruszenia protokołu);
- 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, co wiąże się z ryzykiem uzyskania wyników nieprecyzyjnych;
- 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 przeprowadzoną przez wnioskodawcę.

Ponadto na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- brak 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;
- 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 zbliżone z kryteriami włączenia do wnioskowanego PL).
- u pacjentów włączonych do badań RCT niedobór hormonu wzrostu musiał występować przynajmniej 1 rok, co nie stanowi kryterium włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy użyteczności kosztów (CUA), z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy), która jest tożsama z perspektywą płatnika ze względu na wnioskowane warunki objęcia refundacją. Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej, która oprócz bezpośrednich kosztów medycznych uwzględnia koszty pośrednie niedoboru GHD. Przyjęto 20-letni horyzont czasowy. W analizie porównano somatropinę (rhGH) z brakiem aktywnego leczenia.

W modelu ekonomicznym uwzględniono jakość życia, koszt leków, koszty związane z realizacją programu lekowego (koszt kwalifikacji do programu lekowego, koszt podania leków, koszt monitorowania), koszty choroby niedokrwiennej, koszty udaru. Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie rhGH w miejsce braku leczenia z perspektywy NFZ jest [redacted] Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR)

Wartość ICUR dla porównania rhGH w ramach programu lekowego w miejsce terapii PLC [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wartość ceny zbytu netto dla opakowania Omnitrope, przy których koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), z perspektywy NFZ wynosi:

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

Przeprowadzana analiza wrażliwości wykazała, że:

- największy wzrost wartości ICUR nastąpił przy uwzględnieniu 2-letniego horyzontu czasowego – [REDACTED] względem wariantu podstawowego;
- największy spadek wartości ICUR nastąpił przy uwzględnieniu najniższego raportowanego zużycia somatropiny – [REDACTED] względem wariantu podstawowego.

Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana [REDACTED]

[REDACTED] Należy wskazać, że żaden z testowanych w ramach analizy wrażliwości wariantów nie powoduje zmiany wnioskowania z analizy.

#### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- w modelu przyjęto średni wiek chorych na poziomie 49 lat, a horyzont w analizie podstawowej wynosi 20 lat. Wnioskowany program lekowy dotyczy również młodzieży, która zakończyła terapię promującą wzrastanie, wydaje się prawdopodobne, że w praktyce wyjściowy wiek pacjentów będzie niższy niż w analizie wnioskodawcy, a ponieważ terapia hormonem wzrostu jest terapią przewlekłą bardziej zasadne może być przyjęcie horyzontu dożywnotnego jako założenia podstawowego;
- w rejestrze KIMS poprawę jakości życia o  $\geq 7$  punktów odnotowano wyłącznie u pacjentów z wyjściową jakością życia  $\geq 12$  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 przedstawiony w analizie niedoszacowany.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z przedstawieniem randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad obecnie stosowaną praktyką nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej*

podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Omnitrope (somatropina) stosowanej w ramach proponowanego programu lekowego w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 3 lata z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie rhGH po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 338, 572 oraz 571 osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt produktu leczniczego, koszt związany z wykonaniem programu lekowego (koszt kwalifikacji, monitorowania, diagnostyki, podania leków), koszty w przypadku braku leczenia oraz koszty leczenia udaru i choroby niedokrwiennej serca.

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się z perspektywy NFZ z inkrementalnymi kosztami w wysokości:

- z uwzględnieniem RSS:
  - [redacted] w I roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji;
  - [redacted] w III roku refundacji;
- bez uwzględnienia RSS:
  - [redacted] w I roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wydatki inkrementalne płatnika publicznego w porównaniu z wynikami analizy podstawowej wystąpił w przypadku uwzględnienia maksymalnej liczebności populacji oraz w przypadku uwzględnienia maksymalnej, dopuszczalnej w programie lekowym dawki somatropiny.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Uwzględnienie większej populacji (ok. 4000 osób) powoduje [redacted]

#### *Ograniczenia analizy*

Wątpliwości budzi oszacowana liczebność populacji. W analizie populację oszacowano w zależności od wariantu od 300 pacjentów do ok. 1600 pacjentów. Natomiast zgodnie z szacunkami ekspertów klinicznych populacja ta może wynosić ok. 4000 osób. Wobec powyższego można przypuszczać, że liczba pacjentów może być wyższa niż wskazano w analizie, a wydatki płatnika niedoszacowane.

Ponadto 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.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zgodnie z opiniami 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.

Ponadto wytyczne Endocrine Society 2011 zalecają kontrolę pacjentów co 1-2 miesiące oraz pół roku po zakończeniu leczenia. W ocenianym programie ocenę przeprowadza się po 1 miesiącu w celu ustalenia dawki optymalnej, a następnie co pół roku.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 publikacji dotyczących praktyki klinicznej w leczeniu GHD:

- Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego GHD 2018 (Polska);
- Endocrine Society 2011 (USA);
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2009 (USA);
- Pituitary Society/ European Neuroendocrine Association (PS/ENA) 2008 (międzynarodowe);
- Growth Hormone Research Society (GHRS) 2007 (międzynarodowe).

Odnalezione wytyczne wskazują, że rozpoznanie GHD opiera się na wynikach testów stymulujących (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 (2011) pacjenci powinni być oceniani co 1-2 miesiące, a także pół roku po zakończeniu leczenia.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Omnitrope w leczeniu GHD:

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2017 (Australia) – rekomendacja pozytywna dotycząca wszystkich leków zawierających somatropinę w leczeniu pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, oraz u których wystąpiło znaczne pogorszenie jakości życia. Dodatkowo zalecono dostosowanie ceny leku celem eliminowania niepewności co do jego kosztowej opłacalności;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2011 (Francja) – rekomendacja pozytywna dot. leku Omnitrope we wskazaniu m.in. leczenie niedoboru wzrostu u pacjentów dorosłych;
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2010 (Nowa Zelandia) - rekomendacja pozytywna dot. leku Genotropin w leczeniu pacjentów dorosłych i młodzieży cierpiącej na niedobór hormonu wzrostu pod warunkiem obniżenia ceny leku przez producenta;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2010 (Szkocja) - rekomendacja pozytywna dot. leku Omnitrope u dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem GH;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2009 (Kanada) – rekomendacja pozytywna dot. leków Genotropin i Omnitrope u dorosłych pacjentów z niedoborem GH;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2003 (Wielka Brytania) - rekomendacja pozytywna dot. leków Genotropin i Omnitrope u dorosłych pacjentów z niedoborem GH. W rekomendacji zalecono stosowanie somatropiny u osób dorosłych z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, które mają obniżoną jakość życia (co najmniej 11 pkt wg kwestionariusza QoL AGHDA).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Omnitrope jest refundowana w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Bułgaria, Francja, Holandia, Łotwa, Niemcy, Wielka Brytania, w tym jednym kraju o poziomie PKB zbliżonym do Polski (Łotwa). Na Łotwie lek Omnitrope jest refundowany tylko w dawce 5 mg.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 21.01.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4600.1412.2018.14.MN, PLR.4600.1413.2018.14.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 20/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Omnitrope (somatropina) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Omnitrope (somatropina) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”.
2. Raport nr OT.4331.4.2019. 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. Data ukończenia: 21 marca 2019 r.