

Somatropina (Genotropin[®]) w leczeniu
ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu
u dorosłych oraz młodzieży po
zakończeniu terapii promującej
wzrastanie

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2019

Autorzy

██████████
██████████
██████████
██████████

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez ██████████.

Zamawiający

████████████████████
████████████████████
████████████████████
████████

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.1.1 Etiologia i patogenezą	9
2.1.2 Rozpoznawanie.....	10
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny	13
2.1.4 Epidemiologia	17
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	19
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
2.1.7 Wybór populacji docelowej	23
2.1.7.1 Liczebność populacji docelowej	23
3 Interwencja	24
3.1 Charakterystyka interwencji	24
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	26
3.1.2 Przeciwwskazania.....	27
3.1.3 Przedawkowanie	27
3.1.4 Działania niepożądane	27
3.2 Status refundacyjny w Polsce	28
3.2.1 Warunki refundacji dla somatropiny	29
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla somatropiny.....	29
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTM/T	31
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	33
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	35
3.3 Komparatory.....	35
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	35
4 Efekty zdrowotne	37
4.1 Rodzaj i jakość dowodów	38
5 Podsumowanie	39
6 Aneks	40
6.1 Refundowane produkty lecznicze zawierające somatropinę	40
Spis rysunków	42
Spis tabel	43
Bibliografia	44

Wykaz skrótów i akronimów

AO-GHD	niedobór hormonu wzrostu o początku w wieku dorosłym (ang. <i>adult-onset GHD</i>)
AOTMiT/AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji/Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMC	zawartość minerałów w kościach (ang. <i>bone mineral content</i>)
BMD	gęstość mineralna kości (ang. <i>bone mineral density</i>)
BM	indeks masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CO-GHD	niedobór hormonu wzrostu o początku w dzieciństwie (ang. <i>childhood-onset GHD</i>)
GH	hormon wzrostu (ang. <i>growth factor</i>)
GHD	somatotropinowa niedoczynność przysadki, niedobór hormonu wzrostu (ang. <i>growth factor deficiency</i>)
GHRH	hormon pobudzający przysadkę mózgową do wydzielania hormonu wzrostu, somatoliberyna (ang. <i>growth hormone-releasing hormone</i>)
GHRP	peptyd uwalniający hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone releasing peptide</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IGF-1	insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. <i>insulin-like growth factor 1</i>)
IGHBP-3	białko typu 3 wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1) (ang. <i>insulin-like growth factor-binding protein 3</i>)
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
rGH	rekombinowany hormon wzrostu (ang. <i>recombinant growth hormone</i>)
RP	Rada Przejrzystości
■	■
RTG	badanie rentgenowskie (zdjęcie rentgenowskie)
SMR	standaryzowany współczynnik umieralności (ang. <i>standardized mortality ratio</i>)
TK	tomografia komputerowa
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHR	wskaźnik talia: biodra (ang. <i>waist-hip ratio</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych somatropiny (Genotropin®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Niedobór hormonu wzrostu jest wynikiem somatotropinowej niedoczynności przysadki mózgowej. **Somatotropinowa niedoczynność przysadki mózgowej**, GHD (ang. *somatotropin hypopituitarism/growth factor deficiency*; ICD-10: E23.0) to ograniczone wydzielanie hormonu wzrostu przez komórki somatotropinowe przysadki mózgowej, co w konsekwencji prowadzi do upośledzenia wzrastania w wyniku nieodpowiedniej dla płci i wieku ilości hormonu wzrostu (Szczeklik 2016). Do niedawna rozpatrywano tę chorobę tylko w populacji niskorosłych dzieci. Natomiast obecnie uważa się, że GHD u dorosłych jest równie ważna pod względem klinicznym. W porównaniu do GHD u dzieci, u dorosłych definiuje się tylko ciężką postać GHD (Lewiński 2018).

GHD u osób dorosłych można podzielić ze względu na wiek, w którym choroba się ujawniła. Wyróżnia się:

- GHD o początkach w wieku dziecięcym (CO-GHD, ang. *childhood-onset growth factor deficiency*),
- GHD o początkach w wieku dorosłym (AO-GHD, ang. *adult-onset growth factor deficiency*) (Lewiński 2018).

Przyczyny somatotropinowej niedoczynności przysadki mózgowej mogą mieć charakter wrodzony (wrodzonym niedobór hormonu wzrostu) lub nabyty (nabyty niedobór hormonu wzrostu). Do przyczyn wrodzonych zalicza się głównie różne uwarunkowania (mutacje genów) oraz wrodzoną aplazję lub hipoplazję przysadki mózgowej lub podwzgórza. Nabyte przyczyny niedoboru hormonu wzrostu to głównie guzy w obszarze przysadki mózgowej i podwzgórza, urazy głowy, wodogłowie i inne. Jednak według danych najwięcej pacjentów cierpi na tzw. „idiopatyczny niedobór hormonu wzrostu”. Są to przypadki, w których wskazanie przyczyny niedoboru hormonu wzrostu jest niemożliwe, ponieważ jest ona nieznana lub nie do ustalenia (Szczeklik 2016, Lewiński 2018).

Diagnoza somatotropinowej niedoczynności przysadki mózgowej u osób dorosłych opiera się w głównej mierze na odpowiednim rozpoznaniu objawów klinicznych GHD, a także określeniu wydzielania hormonu wzrostu. Badania u osób dorosłych wykonuje się tylko w przypadku, gdy pacjent kwalifikuje się do jednej z trzech grup ryzyka. Do określenia wydzielania hormonu wzrostu służą testy biochemiczne lub specjalne testy stymulujące, za pomocą których, dzięki odpowiednim stymulacjom, możliwe jest ustalenie poziomu hormonu wzrostu. Wykonanie testów stymulacyjnych jest konieczne głównie ze względu na pulsacyjny rytm wydzielania hormonu wzrostu (Lewiński 2018).

Kontrolowanie wydzielania hormonu wzrostu, a także diagnozowanie somatotropinowej niedoczynności przysadki mózgowej wiąże się z możliwością zapobiegania ewentualnym poważnym konsekwencjom wynikającym z niedoboru hormonu wzrostu. Do najpoważniejszych skutków związanych z niedoborem hormonu wzrostu zalicza się głównie zwiększoną częstotliwość zgonów w wyniku powikłań sercowo-naczyniowych, złamania

kości z powodu osteoporozy, a także ogólne pogorszenie jakości życia. W ostatnich latach szczególną uwagę zwrócono również na możliwość rozwoju zaburzeń metabolicznych związanych z GHD u pacjentów leczonych wcześniej rekombinowanym hormonem wzrostu po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (Lewiński 2018).

Ze względu na brak danych epidemiologicznych GHD w Polsce, nieznane są dane dotyczące częstości występowania GHD oraz zachorowalność. W celu określenia tych parametrów konieczne jest oszacowanie danych na podstawie epidemiologii tej choroby w innych krajach Europy. Założenie częstości AO-GHD podobnej jak w innych krajach europejskich przy liczbie osób dorosłych w Polsce pozwala oszacować zachorowalność w Polsce na poziomie 400 osób rocznie. Natomiast zachorowalność na ciężką postać GHD wśród osób wcześniej leczonych rekombinowanym hormonem wzrostu można oszacować, korzystając z liczby pacjentów w wieku dziecięcym leczonych obecnie na GHD, na poziomie 50 pacjentów kwalifikujących się do leczenia rocznie (Lewiński 2018).

Dotychczas w Polsce problem GHD u osób dorosłych nie był analizowany ani uświadamiany. Osoby dorosłe nie były ewidencjonowane i diagnozowane, a przede wszystkim nie były leczone co wynikało z braku odpowiednich standardów postępowania w przypadku rozpoznania ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych (Lewiński 2018).

Aktualne postępowanie medyczne opiera się głównie na terapii substytucyjnej rekombinowanym hormonem wzrostu. Analizowana interwencja (somatropina) to hormon wzrostu otrzymywany z bakterii metodą rekombinacji DNA. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej również wskazują na jedyną możliwość leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu - terapię z użyciem zastępczego hormonu wzrostu. Ponadto, w analizowanym wskazaniu nie są refundowane żadne substancje czynne, a więc nie ma alternatywnej praktyki klinicznej w Polsce, którą zastąpiłaby analizowana interwencja (Lewiński 2018).

Z uwagi na brak innych możliwości leczenia somatotropinowej niedoczynności przysadki poza terapią rekombinowanym hormonem wzrostu uznano, że odpowiednim komparatorem dla somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie będzie placebo.

Somatropina jest aktualnie dostępna w ramach programów lekowych:

- leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (B.19),
- leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNK) (B.38),
- leczenie zespołu Pradera-Williego (B.41),
- leczenie niskorosłych dzieci z zespołem Tumera (ZT) (B.42),
- leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (B.64) (Obwieszczenie MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r.).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla somatropiny w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego o stosowanie somatropiny (Genotropin®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania somatropiny (Genotropin®) w leczeniu

ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w porównaniu do placebo.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli i młodzież z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu po zakończeniu terapii promującej wzrost
Interwencja (I)	Somatropina w dawkowaniu zgodnym z ChPL Genotropin®
Komparator (C)	Placebo
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none">• umieralność,• jakość życia,• bezpieczeństwo terapii,• gospodarka lipidowa,• stan układu mięśniowo-szkieletowego,• parametry antropometryczne,• metabolizm glukozy.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną,• badania wtórne,• w uzasadnionych przypadkach badania obserwacyjne. oraz w ocenie skuteczności praktycznej: <ul style="list-style-type: none">• badania obserwacyjne.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych somatropiny (Genotropin®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania somatropiny w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Somatotropinowa niedoczynność przysadki mózgowej, niedobór hormonu wzrostu, GHD (ang. *somatotropin hypopituitarism/growth factor deficiency*; ICD-10: E23.0 - Niedoczynność przysadki) to wydzielanie przez komórki somatotropinowe przedniego płata przysadki mózgowej niewystarczającej dla płci i wieku ilości hormonu wzrostu (GH), prowadzące do upośledzenia wzrastania (Szczeklik 2016, Oświęcimska 2016).

Do niedawna niedobór hormonu wzrostu był problemem zdrowotnym definiowanym tylko w populacji dzieci. Obecnie somatotropinowa niedoczynność przysadki mózgowej jest postrzegana jako ważna z punktu widzenia klinicznego jednostka chorobowa, wymagająca prawidłowej diagnozy i leczenie substytucyjnego, również u osób dorosłych (Lewiński 2018, Oświęcimska 2016).

Dotychczas uważano, że problem niedoboru hormonu wzrostu dotyczy tylko populacji dziecięcej, ze względu na przekonanie, że GH jest potrzebny tylko podczas wzrostu organizmu. Dlatego też, problem GHD w populacji osób dorosłych nie był uświadamiany i analizowany w społeczeństwie polskim. W związku z tym brakuje informacji dotyczących epidemiologii, etiologii oraz historii naturalnej niedoboru hormonu wzrostu w populacji osób dorosłych w Polsce (Lewiński 2018).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

W wydzielaniu hormonu wzrostu (GH) pośredniczą hormony podwzgórzowe:

- somatoliberyna (GHRH, ang. *growth hormone releasing hormone*) - pobudza syntezę i wydzielanie hormonu wzrostu,
- somatostatyna - inhibitor wydzielania hormonu wzrostu (Lewiński 2018).

Niedobór hormonu wzrostu może wynikać z zaburzonej czynności przysadki mózgowej lub podwzgórza. Mogą to być zarówno zaburzenia wrodzone jak i nabyte. Najwięcej jednak przypadków jest o podłożu idiopatycznym („idiopatyczny niedobór hormonu wzrostu”), co znaczy, że przyczyny wystąpienia choroby są nieznane lub nie do ustalenia (Szczeklik 2016, Oświęcimska 2016).

Tab. 2. Podział przyczyn somatotropinowej niedoczynności przysadki ze względu na rodzaj niedoboru hormonu wzrostu (Szczeklik 2016).

Przyczyny somatotropinowej niedoczynności przysadki (GHD)	
wrodzony niedobór hormonu wzrostu (GH)	nabyty niedobór hormonu wzrostu (GH)
<ul style="list-style-type: none">• uwarunkowany genetycznie:<ul style="list-style-type: none">◦ mutacje lub delecje genu Pit-1◦ delecje lub mutacje genu GH1• wrodzona aplazja albo hipoplazja przysadki lub podwzgórza:<ul style="list-style-type: none">◦ bezmózgowie - wada letalna◦ przodomózgowie	<ul style="list-style-type: none">• guzy okolicy przysadkowo-podwzgórzowej• histiocytoza z komórek Langerhansa• uraz głowy• wodogłowie• zespół pustego siodła

Przyczyny somatotropinowej niedoczynności przysadki (GHD)	
jednokomorowe	
o hipoplazja nerwów wzrokowych	
agenезja przegrody	
przezroczystej i ciała	
modzelowatego, zaburzenia	
struktury i czynności	
podwzgórza oraz przysadki	

Według danych KIMS (ang. *Pfizer International Metabolic Database*, dawniej *Phramacia*) opublikowanych w 2009 roku do najbardziej powszechnych przyczyn występowania somatotropinowej niedoczynności przysadki u dorosłych są guzy przysadki (44%) oraz czaszkogardlak (11%). Do rzadziej występujących przyczyn GHD zaliczono: radioterapię nowotworów mózgu (7%), urazy mózgu i zespół Sheehana (po 3%) oraz limfocytowe zapalenie przysadki (1%). Ponadto wśród wszystkich pacjentów około 16% stanowiły przypadki o podłożu idiopatycznym (Brabant 2009).

W badaniu HypoCCS (ang. *The Hypopituitary Control and Complications Study*, Eli Lilly) przyczyny GHD były podobne do opisanych powyżej. U 38,6% pacjentów stwierdzono jako przyczynę guzy przysadki mózgowej, u 8,4% pacjentów czaszkogardlaka, u 2,8% GHD był wynikiem krwotoku, natomiast u 19,3% pacjentów GHD miała podłoże idiopatyczne (Webb 2009).

Podsumowując, najczęstszymi przyczynami niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych są guzy przysadki oraz czaszkogardlaki.

Ponadto, u coraz większej liczby pacjentów odnotowuje się wystąpienie urazu głowy lub napromieniowanie z przyczyn innych niż guzy przysadkowe jako przyczynę GHD, a także diagnozuje się GHD o podłożu idiopatycznym. Szacuje się, że częstość wystąpienia GHD u pacjentów z gruczolakiem przysadki wynosi około 50% oraz wzrasta do 80% u pacjentów po zabiegu neurochirurgicznym. Zaburzone wydzielanie GH może również występować u pacjentów wcześniej leczonych na akromegalię (Lewiński 2018).

2.1.2 Rozpoznawanie

GHD u dorosłych można podzielić na typy w zależności od momentu (wieku) wystąpienia choroby:

- GHD o początku w wieku dziecięcym (z ang.: *childhood-onset growth hormone deficiency* - CO-GHD),
- GHD o początku w wieku dorosłym (z ang.: *adults-onset growth hormone deficiency* - AO-GHD) (Lewiński 2018).

Diagnozę somatotropinowej niedoczynności przysadki mózgowej prowadzi się w oparciu o objawy kliniczne GHD oraz zmniejszone wydzielanie hormonu wzrostu (<3 ng/ml) w odpowiednich testach stymulujących po wcześniejszym wyrównaniu niedoboru kortyzolu, tyroksyny i hormonów płciowych, w przypadku ich wystąpienia (Lewiński 2018).

Badania pomocnicze w rozpoznawaniu GHD dzieli się na badania przesiewowe i obrazowe. Do badań przesiewowych zalicza się:

- testy stymulujące wydzielanie hormonu wzrostu przez przysadkę - prawidłowy wyrzut GH przez przysadkę po stymulacji nie wyklucza GHD spowodowanej zaburzeniami czynności podwzgórza; jedynie wyrzut $>10 \mu\text{g/l}$ w trakcie snu fizjologicznego pozwala wnioskować o prawidłowym funkcjonowaniu osi podwzgórzowo-przysadkowej w zakresie wydzielania GH,
- oznaczanie stężenia IGF-1 i IGFBP-3 w surowicy (metoda alternatywna) (Szczeklik 2016).

Natomiast badania obrazowe to:

- określenie wieku kostnego na podstawie RTG niedominującej ręki i nadgarstka - GHD towarzyszy zwykle opóźnione pojawienie się jąder kostnienia, a wiek kostny zgodny z biologicznymi przemawia raczej za niskorosłością pochodzenia rodzinnego lub, u dziewcząt, za rozpoznaniem zespołu Turnera,
- rozpoznanie GHD zobowiązuje do wykonania TK lub MR głowy w celu wykluczenia nowotworu i zaburzeń rozwojowych OUN (Szczeklik 2016).

Zasady, którymi należy się kierować przy rozpoznawaniu somatotropinowej niedoczynności przysadki ustalone w ramach porozumienia GHRS (ang. *Growth Hormone Research Society*), Towarzystwa Endokrynologii Pediatricznej (ESPE, ang. *European Society for Pediatric Endocrinology*), Towarzystwa Lawsona-Wilkinsa (ang. *Lawson Wilkins Society*), Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (ESE, ang. *European Society of Endocrinology*) oraz Towarzystw Endokrynologicznych Japonii (ang. *Japan Endocrine Society*) i Australii (ang. *Endocrine Society of Australia*) z konferencji w Sydney w Australii opisano w zakresie podstawowych kwestii oceny choroby.

Specyfikacja grup ryzyka pacjentów oceny wydzielania hormonu wzrostu

Według obecnych wytycznych wyróżnia się trzy grupy pacjentów wymagających oceny wydzielania hormonu wzrostu. Pierwszą grupę stanowią pacjenci z udokumentowanymi nieprawidłowościami w obrębie przysadki i podwzgórza, o podłożu hormonalnym, morfologicznym i/lub genetycznym, kolejną grupę stanowią natomiast pacjenci po napromieniowaniu lub po leczeniu guzów wewnątrzczaszkowych. Trzecia grupa to pacjenci po urazie czaszki lub krwawieniu podpajęczynówkowym. W ostatniej grupie zaleca się ocenę wydzielania hormonu wzrostu po 12 miesiącach od wystąpienia urazu lub krwawienia (Lewiński 2018).

W przypadku niejednoznacznych wyników testu obserwacja kliniczna powinna być kontynuowana oraz powinno się rozważyć kolejne badanie. Nie ma wskazań do przeprowadzenia testów u pacjentów z AO-GHD niespełniających któregokolwiek z wyżej wymienionych kryteriów. Konieczna jest natomiast ponowna ocena wydzielania hormonu wzrostu u młodzieży po osiągnięciu zakładanych celów terapii prowadzonej w dzieciństwie, tj. po zakończeniu procesu wzrastania i dojrzewania (Lewiński 2018).

Zasady przeprowadzania testów stymulujących i zasady ich standaryzacji

Celem badań dynamicznych jest ocena wydzielania GH po stymulacji farmakologicznej. Przeprowadzenie testów stymulujących jest konieczne ze względu na:

- pulsacyjny rytm wydzielania GH, co uniemożliwia prawidłową interpretację podstawowego stężenia GH na podstawie pojedynczego wyniku laboratoryjnego,
- istnienie wielu czynników stymulujących wydzielanie GH (sen, ćwiczenia fizyczne, stres psychiczny, wzrost ilości aminokwasów po posiłku, względna hipoglikemia), jak również czynników zmniejszających wydzielanie GH (hiperglikemia i podwyższony poziom wolnych kwasów tłuszczowych),
- zmienione wydzielanie GH pod wpływem różnych stanów patologicznych (Lewiński 2018).

Zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu obserwuje się u pacjentów z akromegalią, stanami niedoboru białka, jadłowstrętem psychicznym, przewlekłą niewydolnością nerek, czy ektopowym wydzielaniem GHRH (hormonu pobudzającego przysadkę mózgową do wydzielania GH). Głód i wyniszczenie organizmu również mogą powodować zwiększenie poziomu GH. Natomiast zmniejszone wydzielanie GH związane może być z otyłością oraz niedoczynnością lub nadczynnością tarczycy (Lewiński 2018).

Ponadto wyróżnia się kilka stymulacji wykorzystywanych w testach stymulacyjnych, m. in.: bezpośrednia stymulacja komórek somatotropowych (po użyciu GHRH lub innych substancji wykazujących taką aktywność), indukcja absolutnej glikemii (po podaniu insuliny), wywołanie względnej hipoglikemii (po podaniu glukagonu), stymulacja receptorów α -adrenergicznych (po podaniu klonidyny), hamowanie stymulacji β -adrenergicznej (propranolol), stymulacja receptorów dopaminergicznych (po zastosowaniu L-DOPA, apomorfiny, bromokryptyny) i inne (Lewiński 2018).

Według rekomendacji GH Research Society (wraz z European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, Endocrine Society of Australia) z 2007 roku w celu diagnozy GHD u dorosłych wystarczające jest przeprowadzenie jednego testu stymulującego oraz nie jest konieczne przeprowadzanie testów u pacjentów z obniżonym poziomem co najmniej trzech innych hormonów przysadkowych czy obniżonym stężeniem IGF-1 w surowicy. Natomiast poprzednie rekomendacje GH Research Society z 1997 roku oraz aktualizacje (Endocrine Society) z 2011 roku sugerują wykonanie dwóch testów stymulujących w celu potwierdzenia rozpoznania izolowanej GHD u osoby dorosłej (Lewiński 2018, GH Research Society 2007, GH Research Society 1997).

U pacjentów, u których zdiagnozowano GHD w dzieciństwie, wydzielanie GH powinno być ocenione po zakończeniu terapii promującej wzrost, co najmniej miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki rekombinowanego hormonu wzrostu (rGH), według takich samych zasad (Lewiński 2018).

U pacjentów z morfologicznymi zmianami w obszarze podwzgórze-przysadka mózgową lub po radioterapii w dzieciństwie, u których nie stwierdzono ciężkiej postaci GHD po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, zaleca się ponowną ocenę wydzielania GH po kilku latach ze względu na możliwość przejawu ciężkiego niedoboru GH w późniejszym czasie (Lewiński 2018).

Do diagnozy pacjentów dorosłych zazwyczaj stosuje się test insulinowy. W przypadku przeciwwskazań do testu insulinowego inne testy alternatywne powinny być zastosowane. Testy łączące zastosowanie argininy i GHRH, argininy i GHRP (peptyd uwalniający GH) lub

test z glukagonem są uważane za najbardziej wiarygodne. Według rekomendacji Endocrine Society z 2011 roku test tolerancji insulinowej oraz test GHRH to dwie najbardziej specyficzne i czułe metody oceny GHD u dorosłych. Jednak w przypadku przeciwwskazań do testu insulinowego i/lub niedostępności GHRH zaleca się przeprowadzenie testu z glukagonem. Wspomniane testy pozwalają odróżnić GHD od zmniejszonego poziomu hormonu wzrostu wynikającego z fizjologicznego zmniejszenia wydzielania GH podczas tzw. somatopauzy. W celu diagnozy GHD u pacjentów z zaburzeniami podwzgórza nie powinno się stosować testów z GHRH, ponieważ oceniają one maksymalną zdolność wydzielniczą tylko przysadki mózgowej. Natomiast u pacjentów po radioterapii czaszki lub u pacjentów z zapaleniem lub zmianami naciekowymi w obszarze przysadki oprócz normalnego testu GHRH zalecane jest wykonanie dodatkowo testu insulinowego (Lewiński 2018)

Rozpoznanie ciężkiej postaci GHD na podstawie testów stymulujących

Ciężką postać GHD u dorosłych w różnych testach stymulujących można stwierdzić na podstawie ustalonych następujących punktów odcięcia:

- dla testu insulinowego i testu z glukagonem - 3,0 ng/ml,
- dla testu z GHRH i arginina:
 - pacjenci z BMI poniżej 25 kg/m² - 11,0 ng/ml,
 - pacjenci z BMI w zakresie 25-30 kg/m² - 8,0 ng/ml,
 - pacjenci z BMI powyżej 30 kg/m² - 4,0 ng/ml.

U młodzieży z GHD rozpoznanym w dzieciństwie po zakończeniu terapii promującej wzrastanie zalecane jest stosowanie wartości progowej 6,0 ng/ml w teście insulinowym i teście z glukagonem, a następnie przeprowadzenie ponownej oceny w wieku około 25 lat według progów dla osób dorosłych (Lewiński 2018).

Działanie biochemiczne markerów hormonu wzrostu i interpretacja wyników

Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) jest mediatorem obwodowym działania hormonu wzrostu, a jego synteza kontrolowana jest przez GH. Aktywność IGF-1 jest wielokierunkowa i składa się ze stymulacji procesów wzrostu, migracji i różnicowania komórek.

Stężenie IGF-1 mierzy się rano, na czczo, a uzyskiwane wyniki porównywane są z zakresami referencyjnymi odpowiednimi dla wieku i płci. Niski poziom IGF-1 sugeruje niedobór GH przy jednoczesnym wykluczeniu innych czynników, które mogłyby powodować obniżenie poziomu IGF-1 (np.: niedożywienie, choroba wątroby lub niedoczynność tarczycy). Jednocześnie, inaczej niż u dzieci, u osób dorosłych prawidłowe stężenie IGF-1 nie wyklucza diagnozy GHD. Aktywność IGF-1 jest modulowana przez białka wiążące w szczególności przez białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-3), którego synteza zależy od GH (Lewiński 2018).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny

Somatotropinowa niedoczynność przysadki może występować zarówno u dzieci jak i dorosłych (Oświęcimska 2016).

U dorosłych tylko ciężki typ GHD definiuje się jako jednostkę chorobową, w przeciwieństwie do klasyfikacji zastosowanej u dzieci, według której rozpoznaje się również „częściową” GHD (Lewiński 2018).

Objawy somatotropinowej niedoczynności przysadki (głównie w wieku dziecięcym) można podzielić ze względu na rodzaj GHD - patrz tabela poniżej.

Tab. 3. Objawy somatotropinowej niedoczynności przysadki (głównie w wieku dziecięcym) według rodzaju GHD (Szczekliki2016)

Objawy somatotropinowej niedoczynności przysadki (głównie w wieku dziecięcym)	
wrodzony niedobór hormonu wzrostu (GH)	nabyty niedobór hormonu wzrostu (GH)
<ul style="list-style-type: none">• objawowa hiperglikemia w okresie noworodkowym,• niedorozwój prącia u chłopców,• deficyt wzrostu występujący od pierwszych lat życia,• nadmierne gromadzenie podskórnej tkanki tłuszczowej w starszym wieku, przy istotnym niedoborze wzrostu,• dziecięce proporcje i wyraz twarzy,• wysoki tembr głosu,• często towarzyszące opóźnione występowanie lub brak cech dojrzewania płciowego	<ul style="list-style-type: none">• w dzieciństwie zmniejszenie dynamiki wzrastania lub jego całkowite zahamowanie (budzi podejrzenie nowotworu okolicy podwzgórzowo-przysadkowej),• jednoczesne zwiększenie masy ciała może być objawem niedoczynności tarczycy lub hiperkortyzolemii

Wśród symptomów (objawów podmiotowych) wskazujących na niedobór hormonu wzrostu u dorosłych wyróżnia się m. in.:

- osłabienie i łatwa męczliwość,
- uczucie ciągłego zmęczenia,
- słaby nastrój,
- zmniejszenie energii witalnej (życiowej),
- pogorszenie kontaktów towarzyskich ze zwiększeniem tendencji do izolacji,
- zaburzenia reakcji emocjonalnych,
- poczucie pogorszenia jakości życia,
- brak poczucia zdrowia (Lewiński 2018).

Do objawów przedmiotowych niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych zalicza się:

- redukcję masy i zmniejszenie siły mięśniowej oraz sprawności fizycznej,
- zwiększenie masy tkanki tłuszczowej, zwiększenie grubości fałdu skóry i tkanki tłuszczowej w nadbrzuszu, zwiększenie stosunku talia: biodra (WHR, ang. *waist-hip ratio*),
- skórę bladą, suchą, cienką, mało elastyczną z licznymi zmarszczkami pionowymi i poziomymi na czole,

- cienkie, jedwabiste i miękkie włosy, owłosienie głowy przerzedzone,
- meszek na przedramionach, przerzedzone owłosienie okolicy łonowej i dołów pachwowych,
- znacznie zmniejszone pocenie w wyniku zmian w gruczołach potowych,
- często nadciśnienie i cechy niewydolności serca (krażenia) (Lewiński 2018).

Niektóre objawy kliniczne niedoboru hormonu wzrostu w organizmie można stwierdzić dopiero po wykonaniu dodatkowych testów. Do takich objawów zalicza się głównie:

- zaburzenia metabolizmu lipidowego sprzyjające rozwojowi miażdżycy, na co wskazuje wzrost całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL i trójglicerydów przy jednoczesnej redukcji cholesterolu HDL,
- zmiany zanikowe lewej komory mięśnia sercowego,
- zmniejszona gęstość mineralna kości (osteoporoza, T-score < -2,5 SD),
- zaburzenia czynności nerek (zmniejszona filtracja kłębuszkowa i przepływ nerkowy) (Lewiński 2018).

W ostatnich latach zaobserwowano również możliwość rozwoju zaburzeń metabolicznych związanych z GHD wśród pacjentów dorosłych, leczonych w dzieciństwie rekombinowanym hormonem wzrostu (rGH), po zakończeniu terapii promującej wzrost (Lewiński 2018).

Oprócz głównego efektu stymulującego wzrost kości, chrząstki i tkanki łącznej hormon wzrostu pełni również inne funkcje w organizmie:

- ma działanie lipolityczne, wywołuje hydrolizę trójglicerydów, w wyniku której uwalniane są wolne kwasy tłuszczowe do krwi,
- intensyfikuje procesy utleniania lipidów i powstawania ketonów,
- ma bezpośredni wpływ na metabolizm węglowodanów; działa antagonistycznie w stosunku do insuliny, poprzez pośredni wpływ na IGF-1,
- prowadzi do wzrostu glukozy we krwi poprzez hamowanie transportu glukozy do tkanek i utlenianie glukozy oraz jednoczesne zwiększanie glukoneogenezy w wątrobie,
- stymuluje syntezę białek w mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym, ułatwia transport aminokwasów i ich wbudowywanie w cząsteczki białka,
- powoduje zatrzymywanie jonów sodu oraz wzrost zawartości wody w organizmie (Lewiński 2018).

Dlatego też, niedobór GH powoduje różnego typu zaburzenia metaboliczne, m. in.: zaburzenia metabolizmu lipidów, węglowodanów i białek oraz ma wpływ na utrzymaniu równowagi wodno-elektrolitowej.

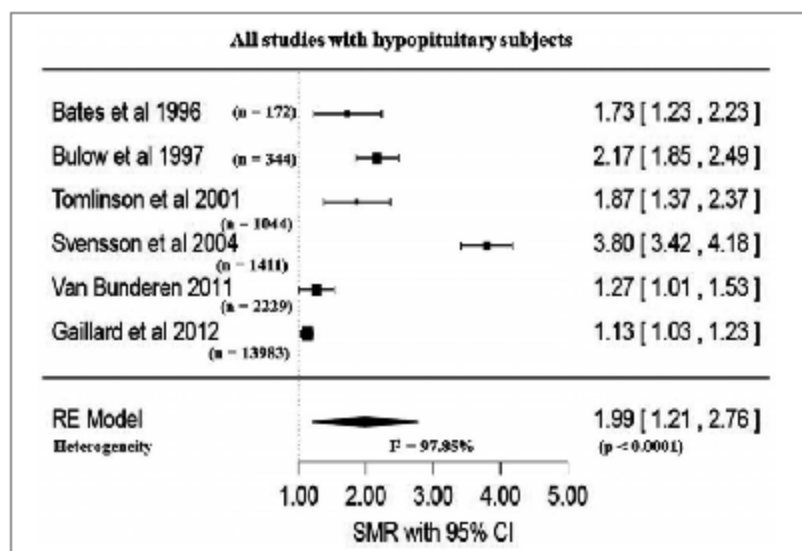
U pacjentów z GHD z zaburzeniami metabolizmu lipidów zwykle występuje otyłość i zwiększenie tkanki tłuszczowej o 10%. W tej grupie pacjentów obserwuje się również podwyższony poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów oraz zmniejszony poziom cholesterolu HDL. Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów cierpią na insulinooporność związaną najprawdopodobniej z akumulacją

tłuszczów w organizmie. Ponadto w tej grupie pacjentów odnotowuje się zwiększony poziom insuliny na czczo, zwiększoną częstość występowania cukrzycy typu 2 lub podwyższony poziom hemoglobiny glikozyłowanej u osób bez cukrzycy skorelowany z wyższym wskaźnikiem masy ciała (BMI). Z kolei, pacjenci z zaburzeniami metabolizmu białek mają obniżoną biosyntezę białek, a także zmniejszony transport aminokwasów do komórek. (Lewiński 2018).

Najpoważniejsze konsekwencje długotrwałej, ciężkiej postaci GHD u osób dorosłych związane są ze zwiększoną częstotliwością zgonów w wyniku powikłań sercowo-naczyniowych, ze złamaniami kości z powodu osteoporozy, a także z pogorszeniem jakości życia (Lewiński 2018).

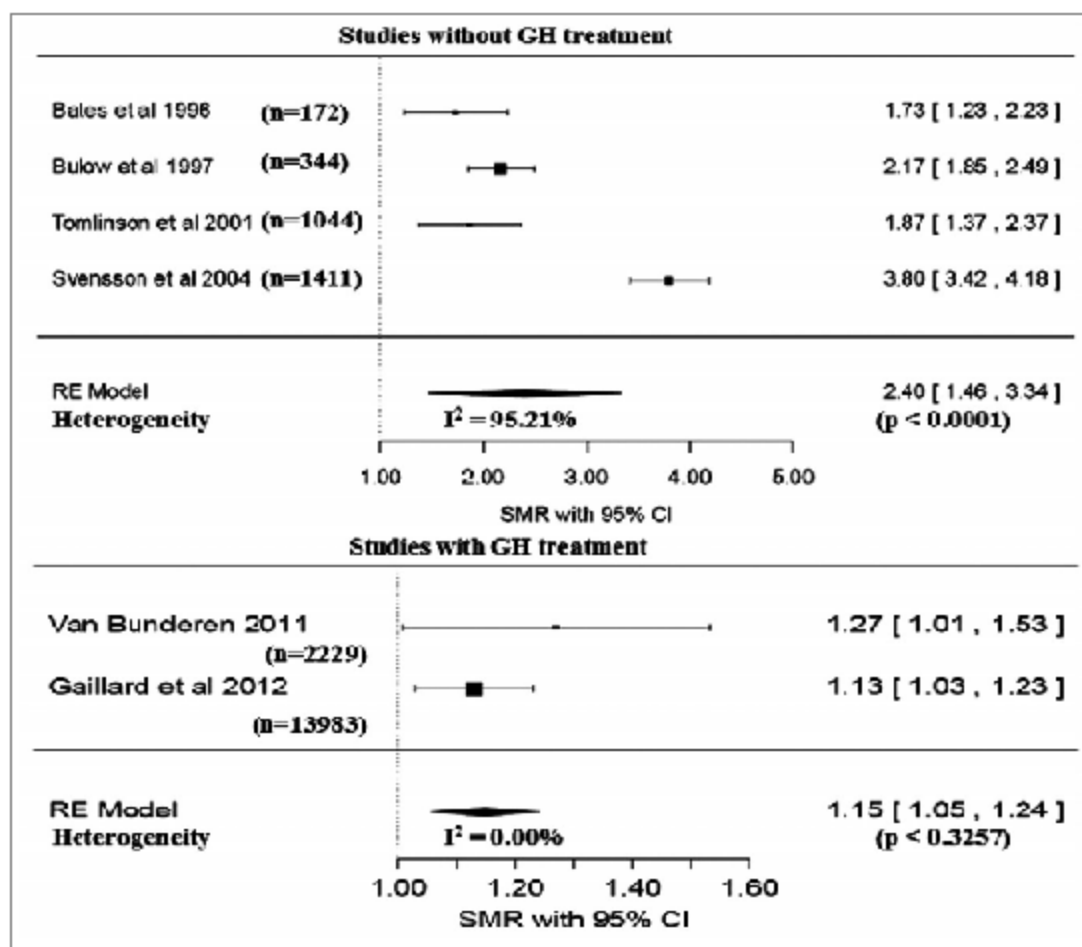
Standaryzowane współczynniki umieralności (SMR) oszacowane w badaniach przeprowadzonych w populacji dorosłych pacjentów z niedoczynnością przysadki przedstawiono na poniższym wykresie.

Rys. 1. Standaryzowany współczynnik umieralności (SMR) u pacjentów dorosłych z niedoczynnością przysadki (Pappachan 2015).



Wartość standaryzowanego współczynnika umieralności (SMR) równa 1,99 wskazuje na zwiększoną śmiertelność pacjentów dorosłych cierpiących na niedoczynność przysadki mózgowej (patrz Rys. 1). Ponadto, zauważalna jest różnica w śmiertelności pacjentów poddanych terapii hormonem wzrostu w stosunku do tych nieleczonych, na co wskazuje około dwukrotnie mniejsza wartość SMR w populacji pacjentów leczonych hormonem wzrostu (patrz Rys. 2) (Pappachan 2015).

Rys. 2. Standaryzowany współczynnik umieralności (SMR) w populacji pacjentów z niedoczynnością przysadki poddanych lub nie leczeniu hormonem wzrostu (Pappachan 2015).



Powikłania sercowo-naczyniowe wynikają głównie z zaburzeń w metabolizmie węglowodanów i lipidów. U pacjentów z ciężką postacią GHD obserwuje się zmniejszenie masy mięśniowej lewej komory, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, dysfunkcję rozkurczową oraz zmniejszenie rezerwy czynnościowej serca. GHD w zakresie wpływu na układ kostny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem złamań, a także ze zmniejszeniem mineralnej gęstości kości (BMD, ang. *bone mineral density*) oraz zawartości składników mineralnych w kościach (BMC, ang. *bone mineral content*) (Lewiński 2018).

Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych konsekwencji dla zdrowia i życia, ciężka postać GHD u osób dorosłych kwalifikuje do leczenia substytucyjnego rekombinowanym hormonem wzrostu (rGH) (Lewiński 2018).

2.1.4 Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące liczby pacjentów dorosłych z somatotropinową niedoczynnością przysadki mózgowej opierają się głównie na kilku badaniach prowadzonych w różnych miejscach w ciągu minionych lat.

W 1990 roku w Hiszpanii prowadzono badania dotyczące częstości występowania (chorobowość) różnych niedoczynności przysadki u osób dorosłych. Szacowano wówczas, że

łącznie 45,5 na 100 tysięcy osób cierpi na niedoczynność przysadki (w różnej postaci). Zachorowalność, czyli liczba nowych przypadków w skali roku wynosiła 4,2 zachorowania na 100 tysięcy osób (Regal 2001). W ostatnich latach, badania te poddano ocenie w tej samej populacji (osób dorosłych w Hiszpanii). Zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania niedoczynności przysadki do 37,5 na 100 tysięcy osób oraz podwójny spadek zachorowalności (2,07 na 100 tysięcy osób) (Fernandez-Rodriguez 2013).

Dane z Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem niedoczynności przysadki (ICD-10: E23.0) w latach 2012-2018 przedstawiono w poniższej tabeli. Dane wskazują na wzrost liczby pacjentów z rozpoznaniem niedoczynności przysadki na przestrzeni kilku ostatnich lat zarówno wśród osób w wieku dziecięcym (poniżej 18 roku życia) jak i osób dorosłych (powyżej 18 roku życia) (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Omnitrope 2019).

Tab. 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E23.0 (Niedoczynność przysadki) w latach 2012-2018 według danych z Narodowego Funduszu Zdrowia (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Omnitrope 2019)

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

Obecnie dane dotyczące epidemiologii występowania GHD u dorosłych w Polsce nie są znane. W celu oszacowania zachorowalności na GHD w Polsce skorzystano z danych epidemiologicznych dostępnych dla innych krajów.

Badacze z Danii (1980-1999) i Francji (1994-1995) skupili się głównie na zachorowalności na somatotropinową niedoczynność przysadki, która ujawniła się w wieku dorosłym (AO-GHD). W Danii zachorowalność na tę chorobę wśród mężczyzn wyniosła 1,9 na 100 tysięcy osób oraz 1,4 na 100 tysięcy u kobiet (Stochholm 2006). Łączna zachorowalność we Francji była szacowana na 1,2 na 100 tysięcy osób (Sassolas 1999).

W celu oszacowania zachorowalności na GHD w Polsce założono częstość AO-GHD w populacji polskiej podobną jak w innych krajach Europy oraz liczbę osób dorosłych w Polsce równą 31,5 miliona (na podstawie danych z Głównego Urzędu Statystycznego z 2016 roku). **Na podstawie powyższych założeń oszacowano zachorowalność w wieku dorosłym w Polsce na poziomie 400 przypadków rocznie.** Należy jednak uwzględnić fakt, że nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do leczenia rekombinowanym hormonem wzrostu (Lewiński 2018).

W przypadku pacjentów z CO-GHD leczonych w dzieciństwie rekombinowanym hormonem wzrostu, niektórzy pacjenci nie mają wskazań do kontynuowania leczenia, ze względu na różne kryteria diagnozowania GHD u dzieci oraz ciężkiej postaci GHD u dorosłych. Dlatego

wymagane jest ponowne zbadanie wydzielania hormonu wzrostu po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (Lewiński 2018).

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania trwałego GHD szacowane w przedstawianych badaniach różnią się, wskazując na wysoką częstość występowania GHD równą 70% lub dużo mniejszą równą 30% (Johansson 1997, Attanasio 2002). Dane przedstawiane w literaturze, dotyczące występowania trwałego GHD są rozbieżne, co może wynikać z różnic w diagnozowaniu chorych w wieku dorosłym i dzieci lub różnic w charakterystykach populacji, w której przeprowadzono analizy (Lewiński 2018).

Częstość występowania ciężkiego GHD po zakończeniu terapii promującej wzrastanie wśród pacjentów z izolowanym CO-GHD leczonych w dzieciństwie rekombinowanym hormonem wzrostu w Klinice Endokrynologii i Chorób Metabolicznych ICZMP szacuje się na poziomie 12% (Smyczyńska 2014). Jednocześnie u wszystkich pacjentów ze zmianami morfologicznymi w obszarze przysadki mózgowej diagnozowano GHD. **Biorąc pod uwagę liczbę dzieci obecnie leczonych na GHD, można szacować, że około 50 pacjentów z ciężką postacią GHD rocznie będzie kwalifikowało się do leczenia również w wieku dorosłym (Lewiński 2018).**

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

W leczeniu niedoborów wzrostu u dzieci stosuje się rekombinowany hormon wzrostu (rGH). Hormon podaje się podskórnie w codziennych wstrzyknięciach. Terapię prowadzi się do zakończenia procesu wzrastania lub do zmniejszenia się rocznego przyrostu długości ciała <2cm. Leczenie rGH jest w Polsce w pełni refundowane u dzieci z różnymi chorobami przebiegającymi z deficytem wzrostu, w tym z somatotropinową niedoczynnością przysadki (Szczeklik 2016).

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie zagadnieniem niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych. Dotychczas w Polsce problem GHD u osób dorosłych nie był analizowany ani uświadamiany. Osoby dorosłe nie były ewidencjonowane i diagnozowane, a przede wszystkim nie były leczone co wynikało z braku odpowiednich standardów postępowania w przypadku rozpoznania ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych (Lewiński 2018).

W leczeniu dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu również stosuje się rekombinowany hormon wzrostu. Do terapii kwalifikują się jedynie pacjenci z ciężką postacią somatotropinowej niedoczynności przysadki mózgowej. Celem takiej terapii u dorosłych jest niwelowanie występujących objawów klinicznych, poprawa składu ciała, zwiększenie wydolności wysiłkowej, eliminacja wszelkich zaburzeń metabolizmu związanych z GHD, ale także poprawa jakości życia pacjentów i funkcjonowania w sferze psychicznej (Lewiński 2018).

Leczenie substytucyjne rekombinowanym hormonem wzrostu powoduje pogrubienie ściany oraz zwiększenie masy lewej komory serca, zwiększenie frakcji wyrzutowej i liczby włókienek mięśniowych, zwiększenie spoczynkowej końcoworozkurczowej objętości lewej komory, objętości wyrzutowej oraz zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego. U pacjentów z obniżonymi BMC i BMD terapia rekombinowanym GH początkowo powoduje obniżenie BMD, a po kilku latach stabilizację wartości BMC i BMD (Lewiński 2018).

W przypadku ciężkiej postaci GHD leczenie jest również zalecane jako kontynuacja terapii u osób starszych, jednak przy zastosowaniu mniejszych dawek rGH. Zmniejszony poziom GH u osób starszych, spowodowany najczęściej fizjologicznymi zmianami w wydzielaniu neurohormonów regulujących wydzielanie GH, nie wymaga leczenia. Odpowiednie dawkowanie rGH jest dobierane indywidualnie do każdego tak, aby uzyskać jak najlepsze efekty leczenia przy dobrej tolerancji leczenia. Dawkowanie powinno być również dostosowane do wieku i płci pacjenta. Najbardziej efektywne jest zastosowanie taki dawek rekombinowanego hormonu wzrostu, które pozwolą na utrzymanie stężenia IGF-1 w zakresie normy wiekowej (Lewiński 2018).

Przeciwwskazaniem do zastosowania terapii rekombinowanym hormonem wzrostu są aktywne procesy nowotworowe lub ostre warunki krytyczne. Mimo braku dowodów na to, że terapia substytucyjna rGH może zwiększać ryzyko nawrotu guza, występuje powiązanie pomiędzy podwyższonym poziomem IGF-1, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów złośliwych. Nie zaleca się terapii w warunkach krytycznych, np.: u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych i operacjach jamy brzusznej, ze względu na zwiększoną śmiertelność spowodowaną stosowaniem rekombinowanego hormonu wzrostu (Lewiński 2018).

Leczenie substytucyjne rekombinowanym hormonem wzrostu eliminuje wszystkie zaburzenia związane z niedoborem hormonu wzrostu. W zależności od poziomu niedoboru, dawki rGH, a także mechanizmu działania na poziomie poszczególnych tkanek, efekty leczenia obserwowane są już w przypadku krótkotrwałej terapii lub później. Ponadto, leczenie powinno być odpowiednio monitorowane, poprzez zmianę jakości życia, parametrów klinicznych, stężenia IGF-1 w surowicy itp. (Lewiński 2018).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem rekombinowanym hormonem wzrostu mają zazwyczaj przebieg łagodny oraz występują częściej głównie u osób starszych lub o zwiększonej masie ciała. Nasilenie objawów niepożądanych zależy od przyjmowanej dawki rGH (Lewiński 2018).

Pacjenci poddani terapii rekombinowanym hormonem wzrostu powinni zaprzestać przyjmowania rGH w następujących przypadkach:

- wystąpienie poważnych powikłań leczenia lub przeciwwskazań do leczenia wspomnianych powyżej,
- nawrót guzów przysadki,
- brak efektów terapeutycznych głównie w starszym wieku,
- brak zgody pacjenta na kontynuowanie leczenia lub nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, zalecanego stylu życia lub niewykonywanie badań kontrolnych (Lewiński 2018).

W celu wdrożenia systematycznego i kontrolowanego leczenia GH ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu w Polsce opracowany został przez ekspertów Ogólnopolski Program Leczenia Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz Młodzież po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie, który opisuje m. in. standardy postępowania kwalifikacyjnego do leczenia rGH oraz schematy postępowania terapeutycznego zgodnego ze światowymi standardami (Lewiński 2018).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- stronę internetową *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE,
- stronę internetową *Endocrine Society*,
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego.

Korzystano również z wyszukiwarek internetowych (<https://www.google.com/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06 marca 2019 roku. Uwzględniono rekomendacje i wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na to, że możliwa jest tylko jedna opcja leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych. We wszystkich opisanych rekomendacjach autorzy wskazują na leczenie hormonem wzrostu. Przedstawiono również wytyczne dotyczące diagnozy GHD oraz dawkowania hormonu wzrostu.

Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej leczenia niedoboru hormonu wzrostu.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
NICE 2003	<p>NICE rekomenduje rekombinowany hormon wzrostu (somatropinę) w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych pod warunkiem spełniania wszystkich trzech wymienionych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none">• pacjenci cierpiący na ciężką postać somatotropinowej niedoczynności przysadki, przy szczytowej odpowiedzi hormonu wzrostu na poziomie 9 mU/l (3ng/ml) w teście tolerancji insuliny,• pacjenci z zauważalną obniżoną jakością życia, z wynikiem co najmniej 11 w specyficznym dla choroby kwestionariuszu „Ocena jakości życia pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu” (QoL-AGHDA),• pacjenci poddani innemu leczeniu związanemu z niedoborem innym hormonów przysadkowych. <p>Pacjentów, u których GHD rozwinęła się we wczesnej dorosłości, po zakończonym wzrastaniu liniowym, ale przed ukończeniem 25 roku życia, należy poddać leczeniu hormonem wzrostu, aż do uzyskania szczytowej masy kostnej u dorosłych, pod warunkiem spełnienia kryteriów biochemicznych dla ciężkiej niedoboru GH. Po osiągnięciu szczytowej masy kostnej u dorosłych decyzja o leczeniu hormonem wzrostu powinna być oparta na wszystkich wyżej wymienionych kryteriach.</p>
Endocrine Society 2006 Endocrine Society 2011 (aktualizacja rekomendacji z 2006 roku)	<p>Pacjenci z rozpoznaniem GHD w wieku dziecięcym (CO-GHD), którzy są kandydatami do terapii hormonem wzrostu, powinny być ponownie przebadani pod kątem mutacji, zmian embriopatycznych lub nieodwracalnych zmian/uszkodzeń strukturalnych (poziom dowodów: wysoki).</p> <p>Leczenie hormonem wzrostu jest przeciwwskazane u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym (poziom dowodów: niski).</p> <p>Schematy dawkowania powinny być zindywidualizowane. Na początku</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	leczenia hormonem wzrostu dawki powinny być małe i dostosowane do odpowiedzi klinicznej, skutków ubocznych oraz poziomów IGF-1. Przy dobieraniu dawki hormonu wzrostu należy wziąć pod uwagę wiek i płeć pacjenta (poziom dowodów: wysoki).
American Association of Clinical Endocrinologists 2009	<p>Rekombinowany hormon wzrostu powinien być przepisywany dla pacjentów dorosłych z cechami klinicznymi wskazującymi na GHD udowodnioną metodami biochemicznymi (Grade A*, BEL1*).</p> <p>Pacjenci z CO-GHD leczeni wcześniej hormonem wzrostu w dzieciństwie powinni być ponownie przebadani po osiągnięciu ostatecznej wysokości i braku terapii przez miesiąc w celu ustalenia poziomu GH przed rozważeniem wznowienia terapii GH. Wyjątek stanowią pacjenci z mutacjami, wadami embriopatycznymi/wrodzonymi, nieodwracalnymi uszkodzeniami struktur podwzgórzowo-przysadkowych, minimum trzema niedoborami hormonów przysadki oraz poziomem IGF-1 w surowicy poniżej zakresu referencyjnego odpowiedniego dla płci i wieku (Grade A*, BEL1*).</p> <p>Dawkowanie hormonu wzrostu podczas terapii powinno być zindywidualizowane (Grade A*, BEL1*).</p>
GH Research Society 2007	<p>Potwierdzenie stanowiska z 1997 roku mówiącego, że wszyscy pacjenci z udokumentowaną ciężką postacią GHD kwalifikują się do leczenia hormonem wzrostu, przy jednoczesnym włączeniu nowych zaleceń w obszarze dawkowania, interakcji hormonalnych, skuteczności, bezpieczeństwa, leczenia osób młodych po osiągnięciu ostatecznego wzrostu oraz osób starszych z GHD.</p> <p>Do pacjentów z GHD kwalifikujących się do leczenia zalicza się: osoby z objawami choroby podwzgórzowo-przysadkowej z przyczyn hormonalnych, strukturalnych i/lub genetycznych, osoby po napromieniowaniu w obrębie czaszki lub leczeniu guza, osoby z urazowym uszkodzeniem mózgu lub krwotokiem podpajęczynówkowym.</p>
Canadian Guidelines 2006	<p>Stanowisko grupy praktykujących endokrynologów i pielęgniarek specjalizujących się w endokrynologii, reprezentujących wszystkie regiony Kanady.</p> <p>Rozpoznanie niedoboru hormonu wzrostu u osób dorosłych potwierdza się za pomocą kryteriów biochemicznych. Testy te powinny być przeprowadzone u pacjentów z CO-GHD, osoby po napromieniowaniu w obrębie czaszki, umiarkowanym lub ciężkim urazowym uszkodzeniem mózgu lub z chorobą podwzgórzowo-przysadkową. Testy diagnostyczne powinny być oparte na standaryzowanym protokole i przeprowadzone w porozumieniu z endokrynologiem lub specjalistą chorób wewnętrznych z doświadczeniem w zakresie zaburzeń hormonalnych.</p> <p>Autorzy wytycznych rekomendują terapię hormonem wzrostu u pacjentów dorosłych z niedoborem tego hormonu, na podstawie licznych badań klinicznych opisujących wpływ leczenia na skład ciała, profil lipidowy, choroby sercowo-naczyniowe oraz funkcje psychologiczne. Początkowa dawka u osób dorosłych powinna być mniejsza niż u dzieci, równa 0,0025 mg/kg/dobę, czyli około 0,2 do 0,25 mg/dobę dla dorosłego o wadze 80 kg.</p>
Pituitary Society and European Neuroendocrine Association 2008	<p>Wytyczne Pituitary Society and European Neuroendocrine Association 2008 uwzględniają terapię zastępczą hormonem wzrostu.</p> <p>Pacjenci po urazowym uszkodzeniu mózgu lub krwotoku podpajęczynówkowym powinni być przebadani pod kątem niedoboru hormonu wzrostu. Terapia zastępcza hormonem wzrostu powinna być monitorowana poprzez pomiar stężenia IGF-1 w surowicy. Ważna jest również kontrola jakości życia pacjentów.</p>

*Grade A - działanie oparte na mocnym dowodach (więcej niż jedno duże, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną wykazujące wyższość korzyści nad ryzykiem); BEL1 - wysoki poziom oceny dowodów.

2.1.7 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli oraz młodzież z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastania. Wnioskowana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym umieszczonym w ChPL (ChPL Genotropin).

2.1.7.1 Liczebność populacji docelowej

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Oprócz nowo zdiagnozowanych pacjentów w momencie rozpoczęcia programu, uwzględniono również pacjentów zdiagnozowanych w poprzednich latach, spełniających kryteria włączenia do programu terapeutycznego.

Brak jest dokładnych danych dotyczących epidemiologii niedoboru hormonu wzrostu o początku w wieku dorosłym (AO-GHD, ang. *adult-onset GHD*) w Polsce, dlatego przyjęto dane przedstawione w publikacji Lewiński 2018 wskazujące, że zapadalność na to schorzenie w Polsce wynosi 400 przypadków rocznie (liczba została oszacowana przy uwzględnieniu zapadalności podobnej jak w innych krajach europejskich oraz danych z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2016 r. dotyczących populacji osób dorosłych w Polsce).

Dodatkowo szacuje się, że u 12% pacjentów z izolowanym CO-GHD leczonych w dzieciństwie rekombinowanym hormonem wzrostu będzie wciąż występowało ciężkie GHD po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (Smyczyńska 2014). W publikacji Lewiński 2018 oszacowano liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia somatotropiną we wnioskowanym programie lekowym, u których niedobór hormonu wzrostu występował już w wieku dziecięcym, na ok. 50.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dodatkowo według opracowania Bryant 2002, chorobowość GHD wynosi 2 na 10 000 osób dorosłych. Biorąc pod uwagę ten współczynnik, dane populacyjne w Polsce z lat 2019-2021, odsetek pacjentów z ciężką postacią choroby oraz odsetek pacjentów kwalifikujących się do programu można oszacować średnią chorobowość na GHD równą 1607 pacjentów. Wśród tych pacjentów, u których rozpoznanie nastąpiło przed otwarciem programu, również znajdują się osoby, które mimo to zostaną do programu włączone.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Szczegółowe informacje dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w Analizie wpływu na budżet (BIA Genotropin 2019).

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest somatropina (Genotropin®, █████) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Decyzja wydana przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) o dopuszczeniu somatropiny do obrotu została wydana w dniu 03.06.1996 r. dla Genotropin 5,3 (5,3 mg) i 12.08.1998 r. dla Genotropin 12 (12 mg).

Szczegółowe dane dotyczące somatropiny przedstawiono poniżej.

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące somatropiny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Genotropin). Preparat występuje w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera odpowiednio 5,3 mg lub 12 mg somatropiny, która jest produkowana w komórkach bakterii *Escherichia Coli* technologią rekombinacji DNA. Preparat jest dostępny jako dwukomorowe wkłady szklane (typu I) lub jako jednorazowe, wielodawkowe wstrzykiwacze GoQuick, zawierające dwukomorowy wkład szklany (typu I).

Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Genotropin® 5,3 i 12 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworów; dwukomorowy wkład z białym proszkiem w przedniej komorze i przezroczystym roztworem w tylnej komorze. Produkt Genotropin® dostępny jest w opakowaniach: <ul style="list-style-type: none">• 5,3 mg: 1 wkład z proszkiem i 1 ml rozp., 05909990671014,• 5,3 mg: 1 wkład z proszkiem i 1 ml rozp., 05909990887088,• 5,3 mg: 5 wkładów z proszkiem i 1 ml rozp., 05909990671021,• 5,3 mg: 5 wkładów z proszkiem i 1 ml rozp., 05909990887095,• 12 mg: 1 wkład z proszkiem i 1 ml rozp., 05909990771813,• 12 mg: 1 wkład z proszkiem i 1 ml rozp., 05909990887163,• 12 mg: 5 wkładów z proszkiem i 1 ml rozp., 05909990771820,• 12 mg: 5 wkładów z proszkiem i 1 ml rozp., 05909990887170.
Kod ATC i nazwa grupy	Hormony przedniego płata przysadki i ich analogi. Kod ATC: H01A C01
Substancja czynna	Somatropina
Wnioskowane wskazanie	Leczenie ciężkiego niedoboru wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrost
Dawkowanie	Dawkowanie i schemat podawania produktu powinny być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta. Niedobór wzrostu u dorosłych: leczenie należy rozpocząć od małej dawki: 0,15 do 0,3 mg na dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać

	<p>w zależności od indywidualnych potrzeb ustalonych na podstawie oznaczenia stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) w surowicy. Należy dążyć do uzyskania stężenia IGF-1 w zakresie 2 SD od wartości średniej standaryzowanej wobec wieku. Pacjentom z prawidłowym stężeniem IGF-1 w momencie rozpoczynania leczenia należy podawać hormon wzrostu do uzyskania zwiększenia stężenia IGF-1 do górnej części zakresu normy, nie przekraczając 2 SD. Przy ustalaniu dawki można też się kierować odpowiedzią kliniczną i występowaniem działań niepożądanych. Dobowa dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę. U kobiet mogą być wymagane wyższe dawki niż u mężczyzn, przy czym u tych ostatnich stwierdza się z czasem wzrost wrażliwości na IGF-1.</p> <p>U pacjentów w wieku powyżej 60 lat, leczenie należy rozpocząć od dawki 0,1 do 0,2 mg na dobę i stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Dawka podtrzymująca u tych pacjentów rzadko przekracza 0,5 mg na dobę.</p> <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w ChPL.</p>
Droga podania	Produkt leczniczy należy wstrzykiwać podskórną, a miejsca podawania produktu leczniczego należy zmieniać w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia lipoatrofii.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Somatropina jest silnym hormonem metabolicznym, odgrywającym ważną rolę w przemianie tłuszczów, węglowodanów i białek. U osób dorosłych, jak również u dzieci, somatropina podtrzymuje prawidłową budowę ciała, utrzymując dodatni bilans azotowy i pobudzając wzrost mięśni szkieletowych, a także przyspieszając przemianę tłuszczu w organizmie. Szczególnie wrażliwa na działanie somatropiny jest tkanka tłuszczowa narządów. Po zwiększeniu lipolizy somatropina zmniejsza wychwyty trójglicerydów przez zapasowe komórki tłuszczowe. Pod wpływem somatropiny wzrasta stężenie IGF-1 (insulinopodobnego czynnika wzrostu typu I) i IGFBP3 (białka typu 3 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu) w surowicy.</p> <p>Ponadto stwierdzono niżej wymienione działania somatropiny:</p> <ul style="list-style-type: none">• metabolizm tłuszczów: somatropina indukuje powstawanie receptorów dla cholesterolu LDL w wątrobie oraz wpływa na profil lipidów i lipoprotein w surowicy.• metabolizm węglowodanów: somatropina zwiększa insulinemię, ale zazwyczaj nie wpływa na poziom glikemii na czczo.• przemiana wodno-elektrolitowa: somatropina zwiększa objętość osocza i płynów pozakomórkowych; wywołuje retencję sodu, potasu i fosforanów.• metabolizm kości: somatropina pobudza metabolizm kości.• sprawność fizyczna: długotrwałe stosowanie somatropiny poprawia siłę mięśni i zwiększa zdolność do wysiłku fizycznego. <p>Szczegółowy mechanizm działania somatropiny przedstawiono w ChPL.</p>

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia przez URPL na dopuszczenie do obrotu: 03.06.1996 (dla Genotropin 5,3) i 18.06.1998 (dla Genotropin 12). Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.03.2013 roku.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Dzieci</u> <ul style="list-style-type: none">• zaburzenia wzrostu związane z niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu,• zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera,• zaburzenia wzrostu związane z przewlekłą niewydolnością nerek,• zaburzenia wzrostu (obecny wzrost < -2,5 SD) i wzrost standaryzowany wzrostem rodziców < -1 SD) u dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego (SGA), z masą i (lub) długością urodzeniową poniżej - 2 SD, które nie odrobiły niedoboru wzrostu (HV SD < 0 w ciągu ostatniego roku) do wieku 4 lat lub później,• zespół Pradera-Williego w celu zwiększenia wzrostu i poprawy budowy ciała (zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej). Rozpoznanie zespołu Pradera-Williego powinno być potwierdzone przez odpowiednie badania genetyczne. <u>Dorośli</u> <ul style="list-style-type: none">• Terapia zastępcza u osób dorosłych z wyraźnym niedoborem hormonu wzrostu.• Ciężki niedobór hormonu wzrostu w wieku dorosłym definiuje się na podstawie stwierdzonej patologii podwzgórzowo-przysadkowej i stwierdzonego niedoboru co najmniej jednego hormonu przysadkowego innego niż prolaktyna. U pacjentów z tym zaburzeniem należy wykonać jeden dynamiczny test diagnostyczny w celu rozpoznania lub wykluczenia niedoboru hormonu wzrostu.• U pacjentów z izolowanym niedoborem GH o początku w wieku dziecięcym (brak objawów choroby podwzgórzowo-przysadkowej i bez radioterapii czaszki w wywiadzie) zaleca się przeprowadzenie dwóch testów dynamicznych, z wyjątkiem chorych z niskim stężeniem IGF-1 (<2 SD), u których można rozważyć wykonanie tylko jednego testu. Należy ściśle przestrzegać kryteriów oceny wyniku testu dynamicznego.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak danych

3.1.2 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego nie należy stosować:

- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u dzieci, u których nastąpiło zamknięcie stref wzrostu nasad kości długich,
- u pacjentów z ostrymi chorobami zagrażającymi życiu, z powikłaniami po operacji na otwartym sercu, po operacjach brzusznych i po urazach wielonarządowych, z ostrą niewydolnością oddechową itp. chorobami.

Somatropiny nie wolno stosować w przypadku występowania jakichkolwiek objawów choroby nowotworowej. Nowotwory wewnątrzczaszkowe muszą być nieaktywne, a terapia przeciwnowotworowa musi być zakończona przed rozpoczęciem stosowania hormonu wzrostu. W przypadku wystąpienia objawów wzrostu nowotworu leczenie należy przerwać.

3.1.3 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie początkowo może prowadzić do hipoglikemii, a następnie wywołać hiperglikemię.

Długotrwałe przedawkowanie somatropiny może powodować takie same dolegliwości i objawy, jakie wywołuje nadmierne wytwarzanie hormonu wzrostu.

3.1.4 Działania niepożądane

Pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu cechuje zmniejszenie objętości płynów pozakomórkowych. Z chwilą rozpoczęcia leczenia somatropiną deficyt ten zostaje szybko wyrównany. U dorosłych pacjentów często występują działania niepożądane związane z zatrzymywaniem płynów, np. obrzęki obwodowe, sztywność mięśniowo-szkieletowa, bóle stawów lub mięśni oraz parestezje. Działania te są zwykle łagodne do umiarkowanego, występują w ciągu pierwszego miesiąca leczenia i ustępują samoistnie lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego. Częstość występowania wymienionych działań zależy od wielkości stosowanej dawki i wieku pacjenta, a prawdopodobnie wiąże się także z wiekiem, w którym pojawił się niedobór hormonu wzrostu.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych somatropiną zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. W obrębie każdej grupy częstości zdefiniowane są następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane włączone do odpowiednich kategorii zgodnie z częstością ich występowania w badaniu klinicznym.

Tab. 8. Zdarzenia niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu leczonych somatropiną.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	Cukrzyca typu II
Zaburzenia układu nerwowego	-	Parestezje*	Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów*	Ból mięśni*, Sztywność mięśniowo-szkieletowa*	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy*	-	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	-	-	Zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi**

* Działania te są zwykle łagodne do umiarkowanego, występują w ciągu pierwszym miesiący leczenia i ustępują samoistnie lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego. Częstość występowania wymienionych działań zależy od wielkości stosowanej dawki i wieku pacjenta, a prawdopodobnie wiąże się także z wiekiem, w którym pojawił się niedobór hormonu wzrostu.

** Znaczenie kliniczne jest nieznane.

Zgłaszano również, że somatropina zmniejsza stężenie kortyzolu, jednak kliniczne znaczenie tego działania jest nieznane.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia trzustki u pacjentów leczonych z powodu niedoboru hormonu wzrostu.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie somatropina w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie nie jest refundowana w Polsce.

Somatropina jest aktualnie dostępna w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych w ramach następujących programów lekowych:

- leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (B.19),
- leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNK) (B.38),
- leczenie zespołu Pradera-Williego (B.41),
- leczenie niskorosłych dzieci z zespołem Turnera (ZT) (B.42),
- leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (B.64) (Obwieszczenie MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r.).

Wykaz refundowanych produktów leczniczych zawierających somatropinę przedstawiono w Aneksie (rozdziale 6.1).

3.2.1 Warunki refundacji dla somatropiny

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (poprzez utworzenie nowego programu lekowego w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie) dla somatropiny finansowanej w ramach grupy limitowej 1077.0, Somatropina w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Tab. 9. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Genotropin, Somatropinum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: <ul style="list-style-type: none">• Genotropin 12, 12 mg (36 j.m.), 5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1ml, kod EAN: 05909990887170, cena zbytu netto: 4 664,40 PLN• Genotropin 5,3, 5,3 mg (16 j.m.), 5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1ml, kod EAN: 05909990887095, cena zbytu netto: 2 060,11 PLN.
Kategoria dostępności refundacyjnej	bezpłatny
Poziom odpłatności	0,00 PLN
Grupa limitowa	1077.0, Somatropina
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Tak

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla somatropiny

Somatropina jest aktualnie refundowana w ramach grupy limitowej 1077.0, Somatropina w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie nowej grupy limitowej lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla somatropiny w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego o stosowanie w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

W związku z powyższym, somatropina kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, 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, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna 2011).

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zidentyfikowano technologii medycznych, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, tj. ciężki niedobór hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, w związku z czym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu somatropiny (Genotropin®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) przyjęto zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia (patrz poniższa tabela) (Obwieszczenie MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r.).

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Somatropina w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie była wcześniej oceniana przez AOTMiT.

Ponadto, somatropina jest refundowana w Polsce w kilku innych wskazaniach (patrz rozdział 3.2). Dostępny jest jednak tylko jeden pełen wniosek wraz z rekomendacją Prezesa AOTM i stanowiskami Rady Przejrzystości dotyczącymi terapii somatropiną niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży.

Odpowiednie stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT przedstawiono w tabeli

Tab. 11. Wcześniejsze stanowiska Rady Konsultacyjnej i Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych/Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Nr i data wydania	Stanowisko RP/Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacja nr 17/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none">• Omnitope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN: 5909990050161,• Omnitope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN: 5909990072897, <p>we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prez 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.</p> <p>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, ból stawów, obrzęku oraz parestezji, niż w grupie PLC.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce braku leczenia z perspektywy NFZ jest droższe i skuteczniejsze, ale opłacalne kosztowo.</p>

Nr i data wydania	Stanowisko RP/Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 276/2014 z dnia 6 października 2014 roku;</p> <p>Stanowisko Rady przejrzystości nr 277/2014 z dnia 6 października 2014 roku</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Omnitrope (somatropina), roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161, • Omnitrope (somatropina), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990072897 <p>we wskazaniu wynikającym z uzgodnionej 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.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowisk:</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 (ISPEGHS 2007) i organizacji zagranicznych (NICE 2007).</p> <p>Stanowisko to potwierdzają również pozytywne opinie ekspertów, którzy jednocześnie stwierdzają, że obecnie nie ma alternatywnego leczenia promującego wzrastanie. Terapia powyższa jest refundowana w wielu krajach Unii Europejskiej, w tym dwóch (Łotwa, Węgry) o podobnym do Polski PKB.</p>
<p>Rekomendacja nr 220/2014 z dnia 6 października 2014 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Omnitrope (somatropina), roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161, • Omnitrope (somatropina), 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* lub IUGR*) (ICD-10 R 62.9)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na istotne obciążenie płatnika publicznego, związane z wydaniem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii.</p>

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

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla somatropiny w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 07.03.2019 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- 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> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada - <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych oraz opis rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 12. Rekomendacje refundacyjne dla somatropiny w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2003	ciężki niedobór hormonu wzrostu	NICE rekomenduje rekombinowany hormon wzrostu (somatropinę) w leczeniu niedoboru GH u osób dorosłych pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów: ciężka postać GHD, zauważalna obniżona jakość życia, jeśli konieczne poddani leczeniu innych niedoborów hormonów przysadki mózgowej.
SMC 2010	ciężki niedobór hormonu wzrostu	SMC rekomenduje somatropinę (Omnitrope®) w terapii zastępczej u dorosłych z wyraźnym niedoborem hormonu wzrostu.
SMC 2011	ciężki niedobór hormonu wzrostu	SMC rekomenduje somatropinę (Saizen®) w terapii zastępczej u dorosłych z wyraźnym niedoborem hormonu wzrostu.
AWMSG 2014	niedobór hormonu wzrostu	Z powodu braku dostarczenia odpowiedniej dokumentacji przez

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		podmiot posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu somatropina (Somatropin Biopartners®) nie może być zatwierdzona do stosowania w Walii w leczeniu dorosłych z GHD ujawniającym się w dzieciństwie lub w wieku dorosłym.
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS 2007	ciężki niedobór hormonu wzrostu	HAS rekomenduje somatropinę (Omnitrope®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych.
HAS 2014	ciężki niedobór hormonu wzrostu	HAS rekomenduje somatropinę (Omnitrope®) w terapii zastępczej u osób dorosłych z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu.
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC 2011	ciężki niedobór hormonu wzrostu	PBAC odrzucił umieszczenie somatropiny (Genotropin®) na liście leków refundowanych w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych na podstawie niepewnych korzyści klinicznych oraz wysoce niepewnej efektywności kosztowej (2011).
PBAC 2017	ciężki niedobór hormonu wzrostu ze znacznie obniżoną jakością życia	PBAC rekomenduje somatropinę w leczeniu dorosłych z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu ze znacznie obniżoną jakością życia (2017).
PHARMAC 2010	niedobór hormonu wzrostu	PHARMAC rekomenduje somatropinę (Genotropin®) w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych i młodzieży pod warunkiem obniżenia ceny leku przez producenta.
CADTH 2009	niedobór hormonu wzrostu	CADTH rekomendują podobną politykę refundacyjną dla somatropiny (Omnitrope) jak dla innych produktów zawierających hormon wzrostu.
CADTH 2013	niedobór hormonu wzrostu	CADTH rekomenduje somatropinę (Genotropin®) w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r.) obecnie ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane żadne substancje czynne w rozpoznaniu E23.0 (Niedoczynność przysadki).

3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji - stosowanie somatropiny (Genotropin®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie - brano pod uwagę stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, ale również zebrane wytyczne dotyczące leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Według zebranych wytycznych (patrz rozdz. 2.1.6) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie zalecany jest tylko jeden rodzaj terapii. Wytyczne i zalecenia kliniczne wskazują na terapie zastępcze z zastosowaniem rekombinowanego hormonu wzrostu. Ocenianą interwencją jest somatropina, która jest hormonem wzrostu produkowanym w bakteriach *Escherichia Coli* technologią rekombinacji DNA. Analizowana interwencja jest więc jedyną możliwą i rekomendowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu.

Aktualnie w Polsce leczenie rekombinowanym hormonem wzrostu w analizowanej populacji pacjentów (dorośli oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie) nie jest refundowane. Nie ma również skutecznych opcji leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Podsumowując, nie ma obecnie w Polsce żadnej aktualnej praktyki klinicznej, która zastąpiłaby ocenianą technologię. W związku z powyższym nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla somatropiny. Dlatego też biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ z 2012 roku (Rozporządzenie MZ 2012), które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby,

głównym komparatorem dla somatropiny w praktyce klinicznej jest brak aktywnego leczenia (placebo).

4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądaną przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

W analizie oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- umieralność,
- jakość życia,
- bezpieczeństwo terapii,
- gospodarka lipidowa,
- stan układu mięśniowo-szkieletowego,
- parametry antropometryczne,
- metabolizm glukozy.

Wybór twardych punktów końcowych (umieralność i jakość życia) w ocenie skuteczności somatropiny w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu wynika z najpoważniejszych konsekwencji długotrwałej, ciężkiej postaci GHD u osób dorosłych, do których zalicza się zwiększoną częstotliwość zgonów w wyniku powikłań sercowo-naczyniowych oraz pogorszenie jakości życia. Ponadto, niedobór hormonu wzrostu wiąże się z konsekwencjami związanymi ze złamaniami kości oraz zmianami w metabolizmie (patrz rozdz. 2.1.3). W związku z tym, pozostałe punkty końcowe (gospodarka lipidowa, stan układu mięśniowo-szkieletowego, parametry antropometryczne oraz metabolizm glukozy) również pozwalają ocenić efekty leczenia GHD hormonem wzrostu.

4.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

5 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania somatropiny (Genotropin®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli i młodzież z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu po zakończeniu terapii promującej wzrost
Interwencja (I)	Somatropina w dawkowaniu zgodnym z ChPL Genotropin®
Komparator (C)	Placebo
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none">• umieralność,• jakość życia,• bezpieczeństwo terapii,• gospodarka lipidowa,• stan układu mięśniowo-szkieletowego,• parametry antropometryczne, metabolizm glukozy.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">• badania randomizowane z grupą kontrolną,• badania wtórne,• w uzasadnionych przypadkach badania obserwacyjne. oraz w ocenie skuteczności praktycznej: <ul style="list-style-type: none">• badania obserwacyjne.

6 Aneks

6.1 Refundowane produkty lecznicze zawierające somatropinę

Tab. 14. Refundowane produkty lecznicze zawierające somatropinę jako substancję czynną (Obwieszczenie MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r.).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Katalog B. Leki dostępne w ramach programu lekowego; oznaczenia załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10): B.19, B.38, B.41, B.42									
Somatropina	Genotropin 12, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	05909990771813	1077.0 Somatropina	1082,57	1136,70	1057,89	bezpłatny	0,00
Somatropina	Genotropin 12, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 (36 j.m.) mg	5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml	05909990887170	1077.0 Somatropina	5037,55	5289,43	5289,43	bezpłatny	0,00
Somatropina	Genotropin 5,3, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 mg	1 fiol. s. subs. (rozp.)	05909990671014	1077.0 Somatropina	480,70	504,74	467,23	bezpłatny	0,00
Somatropina	Genotropin 5,3, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 (16 j.m.) mg	5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml	05909990887095	1077.0 Somatropina	2224,92	2336,17	2336,16	bezpłatny	0,00
Katalog B. Leki dostępne w ramach programu lekowego; oznaczenia załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10): B.19, B.38, B.41, B.42,									


Somatropina (Genotropin®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
B.64									
Somatropina	Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.)	5 wkt. po 1,5 ml	05909990072897	1077.0 Somatropina	4104,00	4309,20	4309,20	bezpłatny	0,00
Somatropina	Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.)	5 wkt. po 1,5 ml	05909990050161	1077.0 Somatropina	1836,00	1927,80	1927,80	bezpłatny	0,00

Spis rysunków

Rys. 1. Standaryzowany współczynnik umieralności (SMR) u pacjentów dorosłych z niedoczynnością przysadki (Pappachan 2015).....	16
Rys. 2. Standaryzowany współczynnik umieralności (SMR) w populacji pacjentów z niedoczynnością przysadki poddanych lub nie leczeniu hormonem wzrostu (Pappachan 2015).....	17

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	7
Tab. 2. Podział przyczyn somatotropinowej niedoczynności przysadki ze względu na rodzaj niedoboru hormonu wzrostu (Szczeklik 2016).....	9
Tab. 3. Objawy somatotropinowej niedoczynności przysadki (głównie w wieku dziecięcym) według rodzaju GHD (Szczeklik2016)	14
Tab. 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E23.0 (Niedoczynność przysadki) w latach 2012-2018 według danych z Narodowego Funduszu Zdrowia (AOTMIT Analiza Weryfikacyjna Omnitrope 2019)	18
Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej leczenia niedoboru hormonu wzrostu.	21
Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	24
Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	26
Tab. 8. Zdarzenia niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu leczonych somatropiną.....	28
Tab. 9. Wnioskowany sposób finansowania.	29
	30
Tab. 12. Wcześniejsze stanowiska Rady Konsultacyjnej i Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych/Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.	31
Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla somatropiny w analizowanym wskazaniu.....	33
Tab. 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	39
Tab. 15. Refundowane produkty lecznicze zawierające somatropinę jako substancję czynną (Obwieszczenie MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r.).....	40

- GH Research Society 2007** Ho K. K. Y. w imieniu uczestników 2007 GH Deficiency Consensus Workshop, 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, *European Journal of Endocrinology*, 2007, 157, 695-700.
- GH Research Society Workshop** Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with Growth Hormone Deficiency: Summary Statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, 83(2), 379-381.
- Johansson 1997** Johansson G., Rosen T., Bengtsson B., Individualized dose titration of growth hormone (GH) during replacement in hypopituitary adults, *Clinical Endocrinology*, 1997, 47, 571-581.
- Lewiński 2018** Lewiński A., Smyczyńska J., Stawerska R., Hilczer M., Stasiak M., Bednarczyk T., Bolanowski M., Junik R., Ruchala M., Syrenicz A., Walczak M., Zgliczyński M., Karbownik-Lewińska M., National Program of Severe Growth Hormone Deficiency Treatment in Adults and Adolescents after Completion of Growth Promoting Therapy, *Endokrynologia Polska*, 2018, 69 (5), 468-496.
- NICE 2003** Evidence-based recommendations on human growth hormone (somatropin; Genotropin, Humatrope, Norditropin, NutropinAq, Omnitrope, Saizen, Zomacton) for treating growth hormone deficiency in adults, 2003, NICE technology appraisal 64. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta64> [dostęp 05.03.2019 r.]
- Obwieszczenie MZ z dnia 30.04.2019 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-kwieciana-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2019-r> [dostęp 14.05.2019 r.]
- Oświęcimska 2016** Oświęcimska J., Rocznik W., Mikołajczak A., Szymlak A., Niedobór hormonu wzrostu u dzieci i młodych dorosłych, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2016, 70, 928-937.
- Pappachan 2015** Pappachan J. M., Raskauskiene D., Kutty V. R., Clayton R. N., Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015.
- Pituitary Society and European Neuroendocrine Association 2008** Giustina A., Barkan A., Chanson P., Grossman A., Hoffman A., Ghigo E., Casanueva F., Colao A., Lamberts S., Sheppard M., Melmed S., Guidelines for the treatment of growth hormone excess and growth hormone deficiency in adults, *Journal of Endocrinology Investigation*, 2008, 31, 820-838.
- Regal 2001** Regal M., Paramo C., Sierra J. M., Garcia-Mayor R. V., Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain, *Clinical Endocrinology*, 2001, 55, 735-740.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Sassolas 1999** Sassolas G., Chazot F. B., Jaquet P., Chanson P., Rudelli C. C., Tauber J. P., Allannic H., Bringer J., Roidaut N., Rohmer V., Roger P., Latapie J. L., Reville P., Leutenegger M., GH deficiency in adults: an epidemiological

- approach, *European Journal of Endocrinology*, 199, 141, 595-600.
- Smyczyńska 2014** Smyczyńska J., Stawerska R., Lewiński A., Hilczer M., Incidence and predictors of persistent growth hormone deficiency (GHD) in patients with isolated childhood-onset GHD, *Endokrynologia Polska*, 2014, 65(5), 334-341.
- Stochholm 2006** Stochholm K., Gravholt C. H., Laursen T., Jorgensen J. O., Laurberg P., Andersen M., Kristensen L., Feldt-Rasmussen U., Christiansen J. S., Frydenberg M., Green A., Incidence of GH deficiency-a nationwide study, *European Journal of Endocrinology*, 2006, 155, 61-71.
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Webb 2009** Webb S. M., Srasburger C. J., Mo d., Hartman M. L., Melmed S., Jung H., Blum W. F., Attansio A. F., Changing Patterns of the Adult Growth Hormone Deficiency Diagnosis Documented in a Decade-Long Global Surveillance Database, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, 94(2), 392-399.