



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Genotropin (somatropina)**  
**we wskazaniu:**

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.61.2019

Data ukończenia: 2 stycznia 2019

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Sandoz Polska Sp. z o.o.)

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

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

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AACE</b>	American Association of Clinical Endocrinologists
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AGHDA</b>	Adult growth hormone deficiency assessment
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>ALS</b>	Podjednostka labilna kwasowo
<b>AO-GHD</b>	Niedobór hormonu wzrostu zapoczątkowany po 18. r.ż. (adult onset growth hormone deficiency)
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All wales medicines strategy group
<b>BMA</b>	Skład mineralny kości (ang. bone marrow aspiration)
<b>BMF</b>	Całkowita zawartość tłuszczu w organizmie (body mass fat)
<b>BMC</b>	Zawartość mineralna kości (bone mineral content)
<b>BMD</b>	Gęstość mineralna kości (bone mineral density)
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (body mass index)
<b>BSI</b>	Skala oceniająca stres i zaburzenia psychiczne
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (confidence interval)
<b>CO-GHD</b>	Początek niedoboru hormonu wzrostu w dzieciństwie (childhood onset growth hormone deficiency)
<b>COWA</b>	Test płynności językowej Stowarzyszenia Kontrolowanego Słowa Ustnego
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>EFTA</b>	Europejskie stowarzyszenie wolnego handlu (european free trade association)
<b>EKG</b>	Elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska agencja leków (european medicines agency)
<b>ENA</b>	European neuroendocrine association
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FIM</b>	Pomiar niezależności funkcjonalnej (ang. Functional Independence Measure)
<b>FSS</b>	Skala 9-poziomowa, która mierzy nasilenie zmęczenia i jego wpływ na aktywność i styl życia u pacjentów (ang. Fatigue Severity Scale)
<b>FT4</b>	Wolna tyroksyna (free thyroxine)
<b>GH</b>	Hormon wzrostu (growth hormone)
<b>GHD</b>	Niedobór hormonu wzrostu (growth hormone deficiency)
<b>GHRS</b>	Growth hormone research society
<b>GOSE</b>	Skala służąca do określenia stopnia uszkodzenia mózgu u pacjentów po TBI
<b>GUS</b>	Główny urząd statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé

<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glikowana typu a1c
<b>HDL</b>	Lipoproteiny wysokiej gęstości (high density lipoproteins)
<b>HR</b>	Iloraz hazardu (hazard ratio)
<b>HSCL</b>	Kwestionariusz Hopkins Symptom Checklist
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>HV</b>	Tempo wzrostu (height velocity)
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IGF-1</b>	Insulinopodobny czynnik wzrostu (insulin-like growth factor)
<b>IGFBP-3</b>	Białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (insulin-like growth factor binding protein 3)
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (intention-to-treat)
<b>IU</b>	Jednostka międzynarodowa (international unit)
<b>j.m.</b>	Jednostka międzynarodowa
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LBM</b>	Beztłuszczowa masa ciała (lean body mass)
<b>LDD</b>	Limitowa dawka dobową (limit daily dose)
<b>LDL</b>	Lipoproteiny niskiej gęstości (low density lipoproteins)
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – prawo farmaceutyczne (dz.u. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. Zm.)
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging)
<b>MZ</b>	Ministerstwo zdrowia
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NES-2</b>	System oceny stanu neurobehawioralnego (neurobehavioral examination system)
<b>NFZ</b>	Narodowy fundusz zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>OR</b>	Iloraz szans (odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical benefits advisory committee
<b>PHQ-9</b>	Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PNN</b>	Przewlekła niewydolność nerek
<b>PRAC</b>	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
<b>PROCAM</b>	Prospective cardiovascular munster study
<b>PS</b>	Pituitary society
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>QoL</b>	Jakość życia (Quality of Life)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>rhGH</b>	Ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (recombinant human growth hormone)

<b>RPQ</b>	Kwestionariusz dot. oceny nasilenia 16 różnych objawów powszechnie występujących po łagodnym TBI
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. W sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. Z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta
<b>SMC</b>	Scottish medicine consortium
<b>SMR</b>	Standaryzowany współczynnik śmiertelności (standardized mortality ratio)
<b>SMPT</b>	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
<b>SNP</b>	Somatotropinowa niedoczynność przysadki
<b>SWLS</b>	Skala dot. oceny satysfakcji z życia (ang. Satisfaction with Life Scale)
<b>TBI</b>	Przenikliwe urazowe uszkodzenie mózgu
<b>TC</b>	Cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)
<b>TG</b>	Trójglicerydy (ang. triglycerides)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TMT</b>	Neuropsychologiczny test sprawdzający spostrzegawczość i zmianę wykonywanych zadań
<b>TSH</b>	Hormon tyreotropowy (thyroid-stimulating hormone)
<b>UE</b>	Unia europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	Badanie ultrasonograficzne
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. O refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dz. U. Z 2017 r., poz. 1844 z późn. Zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. O świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (dz. U. Z 2018 r., poz. 1510, z późn. Zm.)
<b>WHO</b>	Światowa organizacja zdrowia (world health organization)
<b>WHR</b>	Stosunek obwodu talii do obwodu bioder (waist-hip ratio)
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>22</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	38

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	38
4.3.	Komentarz Agencji .....	38
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>41</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	49
5.4.	Komentarz Agencji .....	49
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>50</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	52
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	53
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	54
6.4.	Komentarz Agencji .....	55
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>57</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>58</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>60</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>63</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>67</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>68</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>69</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>72</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.10.2019  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.667.2019.RB,  
PLR.4600.666.2019.RB

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Genotropin 12 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 mg (36 j.m.), 5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml, kod EAN 05909990887170,
    - Genotropin 5,3 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 mg (16 j.m.), 5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml, kod EAN 05909990887095.
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”.
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Genotropin 12 (somatropinum), 12 mg (36 j.m.) – ████████ PLN
  - Genotropin 5,3 (somatropinum), 5,3 mg (16 j.m.) – ████████ PLN
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

---

Wnioskodawca

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Żwirki i Wigury 16 B  
02-092 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 28.10.2019 r., znak: PLR.4600.667.2019.RB, PLR.4600.666.2019.RB (data wpływu do AOTMiT 28.10.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Genotropin 12 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 mg (36 j.m.), 5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml, kod EAN 05909990887170,
- Genotropin 5,3 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 mg (16 j.m.), 5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml, kod EAN 05909990887095,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.11.2019 r., znak OT.4331.61.2019.NSz.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.12.2019 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Somatropina (Genotropin) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie – analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED] 2019;
- Somatropina (Genotropin) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie – analiza kliniczna, [REDACTED] 2019;
- Somatropina (Genotropin) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie – analiza ekonomiczna, [REDACTED], 2019;
- Somatropina (Genotropin) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie – analiza wpływu na budżet, [REDACTED], 2019;
- Somatropina (Genotropin) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie – analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], 2019;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Genotropin zgodnie z uwagami AOTMiT.

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

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genotropin 12 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 mg (36 j.m.), 5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml, kod EAN 05909990887170,</li> <li>• Genotropin 5,3 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 mg (16 j.m.), 5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml, kod EAN 05909990887095</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	H01AC01
<b>Substancja czynna</b>	somatropina
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Niedobór hormonu wzrostu u dorosłych</u></p> <p>Leczenie należy rozpocząć od małej dawki: 0,15 do 0,3 mg na dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnych potrzeb ustalonych na podstawie oznaczenia stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-I) w surowicy.</p> <p>Należy dążyć do uzyskania stężenia IGF-I w zakresie 2 SD od wartości średniej standaryzowanej wobec wieku. Pacjentom z prawidłowym stężeniem IGF-I w momencie rozpoczynania leczenia należy podawać hormon wzrostu do uzyskania zwiększenia stężenia IGF-I 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-I. Oznacza to, że istnieje ryzyko, iż u kobiet, zwłaszcza otrzymujących doustną estrogenoterapię zastępczą, leczenie będzie niewystarczające, a u mężczyzn z kolei zbyt intensywne. Dlatego co 6 miesięcy należy sprawdzać, czy dawkowanie hormonu wzrostu zostało ustalone na właściwym poziomie.</p> <p>Ponieważ prawidłowa, fizjologiczna produkcja hormonu wzrostu zmniejsza się z wiekiem, może zmniejszyć się zapotrzebowanie na produkt leczniczy. 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>
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcia podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Somatropina jest silnym hormonem metabolicznym, odgrywającym ważną rolę w przemianie tłuszczów, węglowodanów i białek. U dzieci z endogennym niedoborem hormonu wzrostu somatropina pobudza wzrost liniowy, co przyspiesza wzrastanie. U osób dorosłych, jak również u dzieci, somatropiną podtrzymuje prawidłową budowę ciała, utrzymując dodatni bilans azotowy i pobudzając wzrost mięśni szkieletowych, a także przyspieszając przemiany 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-I (insulinopodobnego czynnika wzrostu typu I) i IGFBP3 (białka typu 3 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu) w surowicy.

Źródło: ChPL Genotropin

Skróty: IGF-I - insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *Insulin-like Growth Factor-I*), IGFBP3 - insulinopodobny czynnik wzrostu-3 (ang. *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3*), SD – odchylenie standardowe

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	25 lipca 2001, FDA
---	--------------------

<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Dzieci</u></p> <p>Zaburzenia wzrostu związane z niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu i zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera lub przewlekłą niewydolnością nerek.</p> <p>Zaburzenia wzrostu (obecny wzrost &lt; -2,5 SD i wzrost standaryzowany wzrostem rodziców &lt; -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 &lt;0 w ciągu ostatniego roku) do wieku 4 lat lub później.</p> <p>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.</p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>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-I (&lt;2 SD), u których można rozważyć wykonanie tylko jednego testu. Należy ściśle przestrzegać kryteriów oceny wyników testu dynamicznego.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Nie określono

Źródło: ChPL Genotropin

Skróty: IGF-I - insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. Insulin-like Growth Factor-I), SD - odchylenie standardowe, GH – hormon wzrostu, (ang. growth hormone), HV - tempo wzrostu

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Genotropin nie był przedmiotem oceny Agencji, jednak w 2019 roku oceniany był lek Omnitrope, dla którego Genotropin jest lekiem referencyjnym. Tabela poniżej zawiera stanowisko RP i rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu Omnitrope wraz z uzasadnieniami.

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

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 17/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990050161;</li> <li>– Omnitrope (somatropinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990072897;</li> </ul> <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:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na trzech badaniach klinicznych z randomizacją (Sneppen 2002, Sathivageeswaran 2007, Bex 2002), w których oceniano efektywność kliniczną preparatu Genotropin (leku referencyjnego dla leku Omnitrope). Ponadto przedstawiono wyniki badania PATRO Adults study dotyczące analizy skuteczności praktycznej preparatu Omnitrope oraz publikacje prezentujące dane z rejestru KIMS w którym oceniano długoterminowe efekty leczenia preparatem Genotropin.</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, bólu stawów, obrzęku oraz parestezji, niż w grupie PLC.</p> <p>Należy mieć jednak na uwadze, że wnioskowanie na podstawie wyników analizy klinicznej jest ograniczone z uwagi na fakt, że m.in. ocenę skuteczności leczenia badano głównie przy wykorzystaniu zastępczych punktów końcowych.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce braku leczenia z perspektywy NFZ jest droższe i skuteczniejsze, ale opłacalne kosztowo.</p>



3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD -10 E23.0).
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>objawy niedoboru hormonu wzrostu (GH);</li> <li>stężenie IGF-I poniżej zakresu wartości prawidłowych lub w dolnym przedziale zakresu referencyjnego;</li> <li>potwierdzenie ciężkiego niedoboru GH (GHD) na podstawie : <ol style="list-style-type: none"> <li>u osób dorosłych nie leczonych w dzieciństwie z powodu GHD (AO GHD) – obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/ml) w dwóch różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanej GHD lub w jednym teście stymulacyjnym w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu co najmniej niedoboru kortyzolu i L-tyroksyny);</li> <li>u młodzieży i osób dorosłych leczonych wcześniej z powodu GHD (CO GHD) – obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/ml) w dwóch różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanej GHD, lub w jednym teście w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu co najmniej niedoboru kortyzolu i L-tyroksyny);</li> <li>w przypadku występowania wielohormonalnej niedoczynności przysadki w zakresie wszystkich osi (z wyjątkiem prolaktyny) i potwierdzeniem przyczyny organicznej lub genetycznej tego stanu, możliwe jest odstępnie od wykonania testów stymulacyjnych i kwalifikacja do leczenia rhGH po potwierdzeniu obniżonego stężenia IGF-I;</li> </ol> </li> <li>brak przeciwwskazań do terapii GH stwierdzonych na podstawie wyników badań ogólnych lub obrazowych (w szczególności MRI okolicy podwzgórzowo-przysadkowej lub TK z kontrastem) w celu wykluczenia czynnego procesu nowotworowego</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>ujawnienie lub wznowa czynnego procesu nowotworowego;</li> <li>ciężkie stany zagrażające życiu;</li> <li>cukrzyca nie dająca się wyrównać w warunkach leczenia rhGH;</li> <li>utrzymujące się podwyższone stężenie IGF-I, pomimo zmniejszenia dawki leku do minimalnej (0,1 mg/dzień);</li> <li>wystąpienie nowych lub brak poprawy istniejących zaburzeń metabolicznych i pogorszenie jakości życia mimo leczenia (ocena po 12 i 24 miesiącach);</li> <li>brak zgody świadczeniobiorcy na kontynuację leczenia lub brak współpracy świadczeniobiorcy.</li> </ol>
<b>Dawkowanie</b>	Somatropina podawana codziennie wieczorem w dawce: 0,1-0,8 mg dziennie.
<b>Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>ocena masy ciała i obwodu talii, (wskaźnik BMI i WHR), zalecane: ocena składu ciała metodą bioimpedancji;</li> <li>pomiar ciśnienia tętniczego krwi;</li> <li>morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>jonogram surowicy krwi (co najmniej stężenie Na, K i Ca);</li> <li>ocena stężenia IGF-I;</li> <li>ocena gospodarki węglowodanowej: oznaczenie stężenia glukozy i odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c) lub test obciążenia glukozą-z oceną glikemii i insulinemii;</li> <li>ocena gospodarki lipidowej: ocena stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu;</li> <li>oznaczenie stężenia TSH i FT4;</li> <li>ocena jakości życia (odpowiedni kwestionariusz QoL);</li> <li>pomiar stężenia kortyzolu w godzinach porannych;</li> <li>jeden lub dwa testy stymulujące sekrecję GH, zgodnie z Kryteriami Kwalifikacji do Programu; podstawowym testem powinien być test stymulacyjny z zastosowaniem insuliny podanej dożylnie, w przypadku przeciwwskazań do w/w testu lub konieczności wykonania dwóch testów należy wykonać test z glukagonem, L-DOPA lub z arginina;</li> <li>obrazowanie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (MRI lub TK z kontrastem);</li> <li>USG jamy brzusznej;</li> <li>EKG ewentualnie USG serca;</li> <li>badanie dna oka;</li> <li>inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb.</li> </ol>

<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>Po 30 dniach od rozpoczęcia terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pomiar stężenia IGF-I w celu ustalenia dawki optymalnej.</li> </ol> <p>Co 180 dni</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ocena masy ciała i obwodu talii, (wskaźnik BMI i WHR), zalecane: ocena składu ciała metodą bioimpedancji;</li> <li>2) pomiar ciśnienia tętniczego krwi;</li> <li>3) jonogram surowicy krwi (co najmniej stężenie Na, K i Ca);</li> <li>4) określenie odsetka HbA1c;</li> <li>5) ocena stężenia IGF-I;</li> <li>6) oznaczenie stężenia TSH i FT4;</li> <li>7) ocena stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu</li> <li>8) ocena QoL</li> <li>9) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb</li> </ol>
<b>Monitorowanie programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej świadczeniobiorcy danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>

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

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

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

- leczenie dzieci z zaburzeniami wzrostu wynikającymi z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu,
- terapię zastępczą pacjentów dorosłych z wyraźnym niedoborem hormonu wzrostu.

Wskazanie wnioskowane jest zgodne z zarejestrowanym.

Obecnie lek Genotropin jest refundowany w ramach programów lekowych dedykowanych pacjentom pediatrycznym (PL B.19.; B.38.; B.41. i B.42).

W ocenianym wskazaniu nie ma obecnie refundowanych produktów leczniczych, zatem nie jest jasne dlaczego wnioskodawca

Jednocześnie należy zaznaczyć, że we wnioskowanym wskazaniu oceniany był produkt leczniczy Omnitrope (somatropina), co opisano szczegółowo w rozdziale 3.1.1.3.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

#### Grupa limitowa

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



	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

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

### Etiologia i patogeneza

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

Zaburzenia genetyczne to 5-30% przypadków GHD i obejmują mutacje genu receptora somatoliberyny (GHRHR) lub delecje genu GH-1 oraz mutacje genów czynników transkrypcyjnych uczestniczących w organogenezie osi podwzgórzowo-przysadkowej: PIT-1, PROP-1, HESX1, LHX3, LHX4, SOX2, SOX3, OTX2. Mutacje zwykle powodują wielohormonalną niedoczynność przysadki.

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

### Rozpoznanie choroby

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

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

### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Okres życia człowieka między uzyskaniem wzrostu końcowego a 25–30 r.ż. uważa się za niezwykle istotny dla dojrzenia tkanek. Wykazano, że w tym czasie następuje zamknięcie nasad kostnych, osiąga się dorosłą sylwetkę ciała, masę mięśniową (zwłaszcza u mężczyzn), ostateczny rozmiar wchodu miednicy (u kobiet), pełną

plodność, szczytową masę kostną oraz homeostazę psychiczną. W praktyce uznaje się, że człowiek osiąga 98–99% wzrostu ostatecznego, gdy jego wiek kostny wynosi 14–15 lat u dziewczynki i 16–17 lat u chłopca, a tempo wzrostu spada poniżej 3 cm/rok.

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

### Epidemiologia i obciążenie chorobą

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

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

### Aktualne postępowanie medyczne

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

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

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

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach analizy weryfikacyjnej wykorzystano dane pozyskane od NFZ w toku prac analitycznych dla leku Omnitrope. Dane dotyczyły liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie główne lub współistniejące wg kodu ICD-10 E23.0 (niedoczynność przysadki), w rozbiciu na grupy wiekowe powyżej i poniżej 18 roku życia.

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

W toku pracy nad zleceniem otrzymano również opinię eksperta klinicznego, który oszacował populację docelową na około 8000 osób.

Dane otrzymane z NFZ w ramach przygotowania AWA Omnitrope przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E23.0 (dane NFZ)**

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



Źródło: AWA Omnitrope 2019

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.11.2019 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po Zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie, w którym zawarto zalecenia dot. GHD oraz 4 zagraniczne rekomendacje kliniczne.

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje krajowe</b>	
<b>Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego GHD 2018</b> <b>(Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji	Wskazaniem do leczenia substytucyjnego u osób dorosłych jest stwierdzenie ciężkiego GHD. Celem leczenia jest spowodowanie ustąpienia niekorzystnych objawów klinicznych oraz wyrównanie zaburzeń metabolicznych związanych z GHD oraz poprawa jakości życia chorych. Dawkę rhGH należy dobierać indywidualnie, tak aby przy pełnej tolerancji leczenia, uzyskać jak najlepsze wyn ki. <i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<b>Endocrine Society 2011 (USA)</b> Konflikt interesów: zadeklarowano	Zaleca się podawanie rhGH. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, rozpoczynając od niższych dawek i stopniowo zwiększać/zmniejszać w zależności od odpowiedzi klinicznej, działań niepożądanych oraz poziomu IGF-1 (1/QQQQ). Leczenie rhGH u dorosłych z GHD przynosi znaczne korzyści kliniczne w składzie ciała i ogólnej zdolności do ćwiczeń (1/QQQE), a także poprawia jakość życia pacjentów (2/QQEE). Zaleca się, by dawki rhGH uwzględniały płeć, poziom estrogenu i wiek (1/QQQQ). Sugeruje się by podczas leczenia rhGH pacjenci byli poddawani ocenie co 1-2 miesiące oraz pół roku po zakończeniu leczenia. Oceniać należy odpowiedź kliniczną, działania niepożądane, poziom IGF-1 i pozostałe parametry związane z odpowiedzią na rhGH (2/QQEE). <u>Sila rekomendacji:</u> 1 – silna rekomendacja 2 – słaba rekomendacja <u>Poziom dowodów:</u> QEEE – bardzo niska jakość dowodów QQEE – niska jakość dowodów

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje krajowe</b>	
	QQQE – umiarkowana jakość dowodów QQQQ – wysoka jakość dowodów
<b>AACE 2009 (USA)</b> Konflikt interesów: zadeklarowano	<p>rhGH powinien być przepisywany tylko pacjentom z objawami klinicznymi sugerującymi GHD i z biochemicznie udowodnionym występowaniem u osoby dorosłej GHD (A,1).</p> <p>Dorośli pacjenci z rozpoznaniem GHD w dzieciństwie (CO-GHD), którzy leczeni byli rhGH w dzieciństwie, powinni zostać poddani ponownemu badaniu, po osiągnięciu ostatecznego wzrostu. Terapię należy przerwać, na co najmniej 1 miesiąc, aby ustalić ich poziom GH przed ponownym wdrożeniem leczenia. Wyjątek stanowią pacjenci ze znanymi mutacjami, wadami embryonalnymi/wrodzonymi, nieodwracalnymi zmianami przysadki lub z niedoborem, co najmniej 3 hormonów przysadki mózgowej oraz poziomem IGF-1 w surowicy poniżej poziomu właściwego dla wieku i płci (A,1).</p> <p>Dawkowanie rhGH u wszystkich pacjentów powinno być zindywidualizowane (A,1).</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1: przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne</li> <li>2: przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe</li> <li>3: przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne</li> <li>4: opisy przypadków</li> <li>5: opinie ekspertów</li> </ol> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne)</p> <p>B: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1</p> <p>C: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3</p> <p>D: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów</p>
<b>PS/ENA 2008 (Międzynarodowe)</b> Konflikt interesów: zadeklarowano	<p>Oznaczenie poziomu IGF-1 w surowicy powinno być badaniem wykonywanym przed wprowadzeniem terapii zastępczej rhGH. Nie ma dowodów, że takie badania jak wolne IGF-1, IGFBP-3 czy ALS mają wartość kliniczną.</p> <p>Pacjenci cierpiący na TBI lub krwotok podpajęczynówkowy powinni być badani pod kątem GHD.</p> <p>Obecnie dostępne dane umożliwiają dokonanie analizy koszt/korzyść w sposób niezwykle nieprecyzyjny. Terapia zastępcza rhGH jest terapią długoterminową, dlatego kluczowe jest zbieranie danych np. o jakości życia i wykorzystania opieki zdrowotnej w celu określenia ekonomicznego uzasadnienia inwestycji.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji</i></p>
<b>GHRs 2007 (Międzynarodowe)</b> Konflikt interesów: zadeklarowano	<p>Wśród pacjentów z GHD, którzy podlegają leczeniu znajdują się pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z objawami choroby podwzgórzowo-przysadkowej (z przyczyn: hormonalnych, strukturalnych, genetycznych);</li> <li>• poddani napromieniowaniu w obrębie czaszki lub leczeniu guza;</li> <li>• z urazowym uszkodzeniem mózgu lub krwotokiem podpajęczynówkowym.</li> </ul> <p>Celem terapii zastępczej jest korygowanie nieprawidłowości: metabolicznych, funkcjonalnych i psychologicznych związanych z GHD. Wszyscy pacjenci z udokumentowaną ciężką GHD kwalifikują się do leczenia rhGH.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów i sile rekomendacji.</i></p>

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

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku pracy otrzymano opinię eksperta klinicznego, prof. Andrzeja Lewińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

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

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

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

Treść opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

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

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

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie we wnioskowanym wskazaniu nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce żadne produkty lecznicze.

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

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

Dodatkowo lek Omnitrope jest refundowany również w ramach programu lekowego:

- B.64. - Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak leczenia (w badaniach klinicznych określane jako placebo)	<p><i>Według zebranych wytycznych 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. (...) 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. (...) 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).</i></p>	<p>Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych i wg ekspertów ankietowanych przez Agencję obecnie brakuje opcjonalnych terapii ciężkiego GHD, zatem przyjęcie placebo jako komparatora jest w opinii analityków zasadne.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych z przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci oraz młodzież z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia	Nie doprecyzowano definicji „ciężkiego” niedoboru hormonu wzrostu.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia somatropiną (preparat Genotropin) w dawkowaniu zgodnym z ChPL</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia	<p>Dawka ocenianej interwencji wg ChPL Genotropin ustalana jest indywidualnie. W ChPL wskazano, że leczenie należy rozpocząć od małej dawki (0,15 do 0,3 mg na dobę lub 0,1 do 0,2 mg na dobę u osób w wieku powyżej 60 lat). W ChPL nie wskazano maksymalnej dawki dobowej somatropiny. Zaznaczono jedynie, że dobową dawkę podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę.</p> <p>Wnioskowany program lekowy określa dobową dawkę somatropiny jako od 0,1 do 0,8 mg/dobę, zatem zasadne wydaje się włączenie do analizy badań, w których dawkowanie somatropiny jest zgodne z dawkowaniem z PL.</p>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo</li> <li>Brak leczenia substytucyjnego</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia	Wg analityków Agencji komparator został wybrany prawidłowo.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Umieralność,</li> <li>jakość życia,</li> <li>bezpieczeństwo terapii,</li> <li>gospodarka lipidowa,</li> <li>stan układu mięśniowo-szkieletowego,</li> <li>parametry antropometryczne,</li> <li>metabolizm glukozy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia</li> </ul>	We włączonych badaniach klinicznych oceniano głównie zastępcze punkty końcowe.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania randomizowane opublikowane nie wcześniej niż w 2011 roku dotyczące preparatu Genotropin,</li> <li>w uzasadnionych przypadkach badania obserwacyjne lub badania opublikowane przed 2011 rokiem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opisy przypadków, serie przypadków,</li> <li>artykuły przeglądowe i poglądowe,</li> <li>badania randomizowane dotyczące innych preparatów,</li> <li>badania randomizowane dotyczące preparatu</li> </ul>	Data odcięcia w 2011 roku ustalona została w oparciu o datę odcięcia wyszukiwania w największym z przeglądów systematycznych włączonych do analizy badań wtórnych wnioskodawcy (tj. Hazem 2012). W opinii analityków data ta wybrana została arbitralnie, ponieważ do analizy badań wtórnych włączano również badania z późniejszą niż 2011 rok datą odcięcia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Oraz w ocenie skuteczności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania obserwacyjne.</li> </ul>	Genotropin opublikowane przed 2011 rokiem.	
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w formie pełnotekstowej,</li> <li>• W uzasadnionych przypadkach doniesienie konferencyjne itp.</li> <li>• Publikacje w języku angielskim i polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raporty badań klinicznych,</li> <li>• listy do redakcji.</li> <li>• Publikacje w innych językach niż angielski i polski</li> </ul>	Brak uwag.

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, PL – program lekowy

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Kryteria selekcji badań wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci oraz młodzież z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia	Nie doprecyzowano definicji „ciężkiego” niedoboru hormonu wzrostu.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia somatropiną</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia	Nie doprecyzowano dawki somatropiny. Zasadne wydaje się włączenie do analizy badań, w których dawkowanie somatropiny jest zgodne z dawkowaniem z PL.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo tj. brak leczenia przyczynowego</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia	Wg analityków Agencji komparator został wybrany prawidłowo.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umieralność,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• gospodarka lipidowa,</li> <li>• stan układu mięśniowo-szkieletowego,</li> <li>• parametry antropometryczne,</li> <li>• metabolizm glukozy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia</li> </ul>	We włączonych badaniach klinicznych oceniano głównie zastępcze punkty końcowe.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez</li> <li>• Przeglądy nie nazwane przez autorów systematycznymi, ale niosące istotny ładunek informacji klinicznych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artykuły przeglądowe i poglądowe, abstrakty konferencyjne</li> </ul>	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w formie pełnotekstowej,</li> <li>• Publikacje w języku angielskim i polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raporty badań klinicznych,</li> <li>• listy do redakcji.</li> <li>• Publikacje w innych językach niż angielski i polski</li> </ul>	Brak uwag.

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, PL – program lekowy

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, przeszukano bazy: Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library. W procesie wyszukiwania wykorzystano również z referencji odnalezionych doniesień, publikacji dotyczących rejestru KIMS, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu) i wyszukiwarek internetowych. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 22.02.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia odpowiednimi operatorami logicznymi. Zastrzeżenia budzi jednak przyjęcie daty odcięcia w 2011 roku. Bardzo duża ilość dowodów naukowych dotyczących stosowania somatropiny w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych (lek dostępny na rynku od około 30 lat) wydaje się uzasadniać zawężenie kryteriów włączenia, jednak przyjęcie daty odcięcia na podstawie największego przeglądu, a nie np. najnowszego powoduje, że jej wybór jest arbitralny.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących niedoboru hormonu wzrostu, produktów leczniczych Omnitrope lub Genotropin, rekombinowanego hormonu wzrostu oraz populacji osób dorosłych i młodzieży. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 13.11.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 19 przeglądów literatury (w tym 13 przeglądów systematycznych) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Ze względu na dużą liczbę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych zastosowano datę odcięcia, tj. włączano wyłącznie badania opublikowane w 2011 roku lub później<sup>1</sup>. W konsekwencji do przeglądu badań pierwotnych włączono:

- Badanie RCT – Dubiel 2018,
- Wyniki z fazy przedłużonej randomizowanego badania Bollerslev 2005 – Jorgensen 2011,
- Badanie RCT – Bollerslev 2005.

Zdecydowano o włączeniu badania Bollerslev 2005 z racji tego, że badanie Jorgensen 2011 było fazą przedłużoną randomizowanego badania Bollerslev 2005.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki największego z przeglądów systematycznych, na podstawie którego ustalono datę odcięcia wyszukiwania badań pierwotnych – Hazem 2012 oraz wyniki badań opublikowanych po ustalonej dacie odcięcia, tj. randomizowanego badania Dubiel 2018 porównującego skuteczność somatropiny i placebo oraz otwartą fazę przedłużoną badania RCT z 2005 roku – Jorgensen 2011.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski*
<b>Hazem 2012</b> <u>Źródło finansowania:</u> Grant udzielony Towarzystwu Endokrynologicznemu (Endocrine Society)	<b>Cel:</b> Podsumowanie dostępnych danych z badań RCT dotyczących wpływu terapii GH u dorosłych ze zdiagnozowanym niedoborem GH na QoL, skład ciała (masa ciała, zawartość tłuszczu, beztłuszczowa masa ciała, gęstość mineralna kości, BMI), wyniki dotyczące funkcjonowania i zdarzenia nieporządane. <b>Synteza wyników:</b> Wyniki opisowe oraz metaanalizy - w	<b>Populacja:</b> dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym niedoborem GH <b>Interwencja:</b> somatropina (8 różnych preparatów) <b>Punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skład ciała: beztłuszczowa masa ciała, masa tkanki tłuszczowej;</li> <li>• metabolizm lipidów: cholesterol całkowity, frakcja LDL i HDL; ryzyko sercowo-naczyniowe</li> </ul> <b>Metodyka:</b> Randomizowane, równoległe, kontrolowane placebo badania kliniczne dot.	<b>Włączone badania (RCT/inne niż RCT):</b> 54 (54/0) (3438 pacjentów). <b>Kluczowe wyniki:</b> <b>Skuteczność</b> Pozytywny wpływ terapii GH na skład ciała: <ul style="list-style-type: none"> <li>• spadek masy tkanki tłuszczowej: <b>- 2,56 kg (95% CI: -2,97; -1,3)</b>,</li> <li>• wzrost beztłuszczowej masy ciała: <b>1,38 kg (95% CI: 1,10; 1,65)</b>,</li> <li>• spadek całkowitej masy ciała: <b>- 2,31 kg (95% CI: -2,66; -1,96)</b>.</li> <li>• Brak istotnych statystycznie zmian w BMI i BMD.</li> </ul> Istotna statystycznie poprawa jakości życia** raportowana w 11 z 16 badaniach. <b>Bezpieczeństwo</b>

<sup>1</sup> Data odcięcia ustalona została w oparciu o datę odcięcia wyszukiwania w największym z przeglądów systematycznych włączonych do analizy badań wtórnych wnioskodawcy (tj. Hazem 2012).



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski*
	zależności od możliwości ich wykonania. <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 1.04.2011	leczenia GH dorosłych pacjentów (>18 lat) z GHD. <b>Czas obserwacji:</b> Od 3 do 24 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększynie ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego obrzęku [RR = 6,07 (95% CI: 4,34; 8,84)]</li> <li>Zwiększynie ryzyka wystąpienia sztywności stawów [RR = 4,17 (95% CI: 1,40; 12,38)]</li> <li>Zwiększynie ryzyka wystąpienia zespołu cieśni nadgarstka (zmiana nieistotna statystycznie)</li> <li>Brak istotnego wpływu terapii GH na dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze, ryzyko zawału mięśnia sercowego oraz udaru, leczenie wymagające hiperglikemii i wystąpienia lub nawrotu nowotworu.</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Terapia GH jest skuteczna w zmniejszaniu masy ciała i beztłuszczowej masy ciała, przy jednoczesnym zwiększaniu beztłuszczowej masy ciała.</p> <p>Terapia GH poprawia wybrane wskaźniki jakości życia, jednak wnioskowanie ma ograniczony charakter ze względu na heterogeniczność wskaźników.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa są nieprecyzyjne i niekonkluzywne.</p>

Skróty: BMI – Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index), BMD - gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*), GH – hormon wzrostu, GHD – niedobór hormonu wzrostu, QoL – jakość życia (ang. quality of life), LDL – cholesterol LDL (ang. low density lipoprotein), HDL – cholesterol HDL (ang. high density lipoprotein)

\* pogrubiony wynik oznacza wynik istotny statystycznie

\*\*w co najmniej jednej domenie użytego kwestionariusza

**Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Dubiel 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> National Institute of Disability, Independent Living and Rehabilitation Research; rhGH i placebo dostarczone przez firmę Pfizer	Wieloośrodkowe (3 ośrodki w USA), podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne Hipoteza: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> Grupa rhGH (Genotropin): początkowo: 400 µg/dzień, dostosowywanie dawki aż do uzyskania docelowego poziomu IGF-I Grupa PLC: placebo <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nieprzenikliwe urazowe uszkodzenie mózgu (TBI),</li> <li>pacjenci w wieku 16-65 lat,</li> <li>pacjenci randomizowani w ciągu 2-24 tygodni po operacji,</li> <li>Rancho Los Amigos<sup>2</sup> na poziomie IV lub lepszym w czasie randomizacji, poziom IV Rancho Los Amigos nie powinien być utrzymywać się dłużej niż 18 tygodni przed randomizacją,</li> <li>niedobór hormonu wzrostu zdiagnozowany za pomocą dwóch kryteriów (wydzielanie GH w teście z L-argininą ≤1,4 ng/mL oraz niski poziom IGF-1 poniżej oczekiwanej średniej dla wieku i wagi ciała (&lt;1SD)),</li> <li>obecność opiekuna do nadzoru przyjmowania leków,</li> <li>rozsądne oczekiwanie na skompletowanie mierzonych punktów końcowych,</li> <li>pobyt/zamieszkanie w Stanach Zjednoczonych Ameryki.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Historia przebytej choroby neurologicznej (tj. guzy mózgu, zapalenie opon mózgowych, porażenie mózgowie, zapalenie mózgu, ropnie mózgu, malformacje naczyniowe, choroby naczyń</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> QoL, ocena funkcjonowania ogólnego, funkcji poznawczych i reakcji emocjonalnych <u>Pozostałe:</u> Poziom lipidów, glukozy, insuliny, IGF-1 i wolnej tyroksyny

<sup>2</sup> Skala opisuje wzorce poznawcze i behawioralne występujące u pacjentów po urazie mózgu, podczas rekonwalescencji. Skala została pierwotnie opracowana przez zespół kontuzji głowy w Rancho Los Amigos Hospital w Downey, Kalifornia, w celu oceny pacjentów wychodzących ze śpiączki. Skala składa się z 10-ciu poziomów. Każdy poziom jest przedstawiany jako opis behawioralny w formie narracyjnej, a oceniający musi zdecydować, który poziom najlepiej opisuje obecne zachowania pacjenta. Szczegółowy opis poziomów dostępny jest na stronie <https://www.neuroskills.com/education-and-resources/rancho-los-amigos-revised/>, dostęp: 20.12.2019)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>mózgowych, choro-ba Alzheimera, stwardnienie rozsiane lub HIV-zapalenie mózgu),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>historia przebytego przedchorobowego dysfunkcyjnego stanu, który mógłby zakłócić ocenę punktów końcowych,</li> <li>przeciwwskazanie do stosowania terapii GH (nadwrażliwość na GH lub na którykolwiek inny składnik produktu, w tym metakryzol, gliceryna lub alkohol benzylowy),</li> <li>przenikliwe urazowe uszkodzenie mózgu (TBI),</li> <li>cukrzyca (zwolnienie z rehabilitacji na insulinoterapię i/lub środki hipogl kemiczne),</li> <li>otyłość (BMI&gt;35),</li> <li>aktywna infekcja,</li> <li>niedoczynność tarczycy lub niewydolność nadnercza,</li> <li>wcześniejsza diagnoza niewydolności nerek lub wątroby,</li> <li>aktywna choroba nowotworowa,</li> <li>ostra choroba krytyczna, niewydolność serca lub ostra niewydolność oddechowa,</li> <li>członek wrażliwej populacji (więźniów),</li> <li>ciąża (kobiety w wieku rozrodczym otrzymują test ciążyowy podczas badania przesiewowego),</li> <li>kobiety karmiące piersią.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (63)</u> Grupa rhGH: 31 Grupa PLC: 32</p>	
<p><b>Jorgensen 2011 (faza przedłużona badania Bollerslev 2005)</b> <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Wieloośrodkowe (3 ośrodki w Norwegii), niezaślepienie, prospektywne badanie kliniczne</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa rhGH (Genotropin): początkowo: 0,13 mg/dzień (m) i 0,27 mg/dzień (k) średnio: 0,56 mg/dzień (m) i 0,96 mg/dzień (k), dostosowywanie dawki w oparciu o poziom IGF-1 i brak działań niepożądanych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 42 miesiące</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z ostrym AO-GHD, którzy ukończyli randomizowane, kontrolowane placebo, naprzemienne badanie trwające 22 miesiące</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niespełnienie kryteriów włączenia.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa rhGH: 39</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> QoL (HSCL-58)</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>QoL (AGHDA, SF-36, KIMS PLSF 11 pytanie),</li> <li>skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi,</li> <li>masa ciała,</li> <li>skład ciała,</li> <li>skład kości (BMC, BMA, BMD),</li> <li>poziom: glukozy, hemoglobiny glikowanej, insuliny, lipidów, IGF-1, markerów tworzenia i resorpcji kości</li> </ul>

Skróty: rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu; PLC – placebo; GH – hormon wzrostu; GHD – niedobór hormonu wzrostu; AO-GHD – początek niedoboru hormonu wzrostu w wieku dorosłym; AGHDA – Adult Growth Hormone Deficiency Assessment; IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu, BMD - gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*); BMC – zawartość mineralna kości (ang. *bone mineral content*), BMA – aspiracja szpiku kostnego (ang. *bone marrow aspiration*), m - mężczyźni, k - kobiety, HSCL-58 – kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. Hopkins Symptom Checklist-58), SF-36 – kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. Short form-36 general health survey), KIMS PLSF – kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. Patient Life Situation Form), TBI – urazowe uszkodzenie mózgu (ang. traumatic brain injury), BMI – Wskaźnik masy ciała (ang. Body mass index)

Szczegółowy opis wszystkich badań włączonych do analizy znajduje się w rozdz. 4.1.2 i 4.2.1 AKL wnioskodawcy.

**Tab. 1. Zestawienie metod pomiaru wybranych punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.**

Punkt końcowy	Metoda pomiaru/Opis kwestionariusza lub skali
Wydolność wysiłkowa	Wydolność wysiłkowa oceniana jako VO2max, czyli maksymalny pobór tlenu w warunkach maksymalnego wysiłku oraz czas do momentu wyczerpania organizmu poprzez chodzenie lub bieganie na bieżni według

Punkt końcowy	Metoda pomiaru/Opis kwestionariusza lub skali
	stopniowego protokołu przyrostowego. Tętno, ocena postrzeganego wysiłku i wartości ergospirometryczne zarejestrowane zostały w chwili przed wyczerpaniem organizmu. W celu oznaczenia stężenia mleczanu po 1 i 3 minucie po wyczerpaniu organizmu pobierano krew z opuszka palca.
Siła mięśni	Siła mięśni oceniana poprzez wykonanie pomiaru siły mięśni prostownika kolana. Siłę rozciągania kolana w izokinetycznych rozszerzeniach kolana zmierzono przy użyciu dynamometru. Zakres ruchu kolana ustalony był na kąt kolana 90-20 stopni z pełnego wyprost. Pacjenci wykonywali cztery skurcze rozgrzewkowe, a następnie trzy maksymalne skurcze.
LBM (ang. <i>lean body mass</i> )	Beztłuszczowa masa ciała wyznaczana za pomocą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego.
BFM (ang. <i>body fat mass</i> )	Masa tkanki tłuszczowej wyznaczana za pomocą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego.
BMC (ang. <i>bone mineral content</i> )	Skład mineralny kości wyznaczany za pomocą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego.
BMA (ang. <i>bone marrow aspiration</i> )	Aspiracja szpku kostnego wyznaczana za pomocą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego.
BMD (ang. <i>bone mineral density</i> )	Gęstość mineralna kości wyznaczana za pomocą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego.
HSCL-58 (ang. <i>Hopkins Symptom Checklist-58</i> )	Kwestionariusz składający się z 58 pozycji, z których każda oceniana jest przez pacjenta w 4-stopniowej skali. Niska punktacja odpowiada lepszej jakości życia.
SF-36 (ang. <i>Short form-36 general health survey</i> )	Kwestionariusz ogólny, w którym wyniki są znormalizowane do zakresu skali od 0 do 100, przy czym wyższa punktacja wskazuje na lepszą jakość życia.
AGHDA (ang. <i>Assesment of Growth Hormone Deficiency in Adults</i> )	Kwestionariusz specyficzny dla choroby, jednowymiarowy, oparty na potrzebach pacjentów. Skala AGHDA mieści się w zakresie od 0 do 25, przy czym wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.
KIMS PLSF (ang. <i>Patient Life Situation Form</i> ) (pytanie 11)	Pytanie 11 tego kwestionariusza dotyczy podejmowania aktywności fizycznej przez pacjenta w wolnym czasie.
FIM (ang. <i>Functional Independence Measure</i> )	Pomiar niezależności funkcjonalnej składa się z 18 zagadnień, z których każde oceniane jest w skali 7-punktowej, w zakresie od 1 (całkowita zależność) do 7 (całkowita niezależność).
DRS (ang. <i>Disability Rating Scale</i> )	Skala oceny niepełnosprawności opracowana została na potrzeby śledzenia postępów u pacjentów po TBI. Maksymalna liczba punktów to 29, która odpowiada stanowi wegetatywnemu, natomiast 0 przypisane jest pacjentom bez niepełnosprawności.
GOSE (ang. <i>Glasgow Outcome Scale-Extended</i> )	Skala służąca do określenia stopnia uszkodzenia mózgu u pacjentów po TBI. Wersja rozszerzona wyskalowana jest na 8 punktów (kolejno od 1 do 8: śmierć, stan wegetatywny, niższa ciężka niepełnosprawność, wyższa ciężka niepełnosprawność, niższa niepełnosprawność umiarkowana, wyższa niepełnosprawność umiarkowana, niższy dobry powrót do zdrowia, wyższy dobry powrót do zdrowia).
GOAT (ang. <i>Galveston Orientation Assessment Test</i> )	Miara służąca do oceny uwagi i orientacji pacjenta w celu ustalenia czy pacjent wyzdrowiał z amnezji pourazowej po TBI. Test składa się z 14 pytań. Całkowity wynik uzyskuje się przez odjęcie od 100 sumy punktów przyznanych za błędy, przy czym wyniki powyżej 76 uznawane są za w normie, od 66 do 75 na pograniczu, a poniżej 66 za obniżoną punktację.
CVLT (ang. <i>California Verbal Learning Test</i> )	Kalifornijski Test Uczenia się Językowego służy do pomiaru zdolności uczenia się i zapamiętywania materiału werbalnego. CVLT składa się z trzech list słów: Listy A, Listy B i listy słów do rozpoznania. Badany uczy się Listy A poprzez pięciokrotne jej powtórzenie bezpośrednio po prezentacji, następnie odtwarza je po krótkim odroczeniu (prezentacja Listy B), po długim odroczeniu (po 20 min., w trakcie których badany wykonuje testy niewerbalne) oraz rozpoznaje na liście 44 słowa. Ocenie ilościowej poddaje się 21 wskaźników wykonania CVLT. Orientacyjny czas otrzymania wyników to ok. 60 minut.
TMT (ang. <i>Trail Making Test</i> ) część A i B	Neuropsychologiczny test sprawdzający spostrzegawczość i zmianę wykonywanych zadań. Test składa się z dwóch części, w których pacjent otrzymuje polecenie połączenia zestawu 25 punktów tak szybko, jak to jest możliwe, przy jednoczesnym zachowaniu dokładności. Mierzonym parametrem jest czas.
FSS (ang. <i>Fatigue Severity Scale</i> )	Skala 9-poziomowa, która mierzy nasilenie zmęczenia i jego wpływ na aktywność i styl życia u pacjentów. Maksymalna liczba punktów (56) odpowiada silnemu zmęczeniu i jego wpływowi na aktywność i styl życia.
PHQ-9 (ang. <i>Patient Health Questionnaire</i> )	Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-9 składa się z 9 pytań dot. częstotliwości występowania u pacjentów problemów związanych z depresją. Najwyższy wynik odpowiada ciężkiej depresji.
COWA (ang. <i>Controlled Oral Word Association Test</i> )	Test Stowarzyszenia Kontrolowanego Słowa Ustnego to test płynności językowej, który mierzy spontaniczne tworzenie słów należących do tej samej kategorii lub rozpoczynających się od określonej litery.
BSI (ang. <i>Brief Symptom Inventory</i> )	Skala oceniająca stres i zaburzenia psychiczne, składa się z 53 zagadnień dot. problemów zdrowia psychicznego. Zagadnienia oceniane są na 5-punktowej skali Likerta, z wyższymi wynikami wskazującymi na poważniejsze objawy psychologiczne.

Punkt końcowy	Metoda pomiaru/Opis kwestionariusza lub skali
SWLS (ang. <i>Satisfaction with Life Scale</i> )	Skala dot. oceny satysfakcji z życia, zawierająca 5 stwierdzeń, które badany ocenia, przez określenie stopnia w jaki każde z nich odnosi się do jego dotychczasowego życia. Im wyższa punktacja tym większe zadowolenie pacjenta z życia.
RPQ (ang. <i>Rivermead Post Concussion Symptom Questionnaire</i> )	Kwestionariusz dot. oceny nasilenia 16 różnych objawów powszechnie występujących po łagodnym TBI. Pacjenci proszeni są o ocenę stopnia nasilenia każdego z 16 objawów w ciągu ostatnich 24 godzin. Im wyższa ocena tym poważniejszy problem zdrowotny.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny badań randomizowanych uwzględnionych w analizie klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego. Jakość badania bez grupy kontrolnej oceniono skalą NICE, natomiast badania wtórne oceniono za pomocą skali AMSTAR.

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu Dubiel 2018 określono jako niskie w domenach: zaślepienie uczestników personelu medycznego, niekompletność danych i selektywne raportowanie. Niejasne ryzyko określono w domenach: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji (nie opisano sposobu przeprowadzenia randomizacji) i zaślepienie oceny efektów (podano jedynie informację, że badanie było podwójnie zaślepienie).

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Dubiel 2018
Metoda randomizacji	niejasne
Ukrycie kodu randomizacji	niejasne
Zaślepienie uczestników personelu medycznego	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niejasne
Niekompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie	niskie

Przegląd systematyczny Hazem 2012 oceniono na 10/11 punktów na skali AMSTAR. Odjęto 1 punkt za brak przedstawienia wykazu badań włączonych i wykluczonych z analizy.

Jednoramienne badanie Jorgensen 2011 oceniono na 6/8 punktów na skali NICE. Odjęto dwa punkty za brak stwierdzenia, że pacjenci byli do badania włączani kolejno oraz za brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników).

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny dokonanej przez wnioskodawcę.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 5 AKL wnioskodawcy):

- *Autorzy 4 z 19 włączonych przeglądów przeprowadzili wyszukiwanie jedynie w jednej bazie danych, co jest ograniczeniem niniejszej analizy. Ponadto w przypadku wielu badań wtórnych wyniki przeprowadzonego przeglądu przedstawione są jedynie w sposób jakościowy np. jako liczbę badań, w których osiągnięto poprawę w danym punkcie końcowym.*
- *Ograniczeniem niniejszej analizy są kryteria włączenia badań pierwotnych jakimi kierowali się autorzy badań wtórnych, które często nie ograniczały włączanych pacjentów do ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu tj. włączani byli pacjenci z różnym nasileniem niedoboru hormonu wzrostu. Ponadto w kryteriach włączenia do badań wtórnych nie ograniczono się do zastosowanej dawki oraz do sposobu jej ustalenia. Dawkowanie mogło odbywać się w jednej ustalonej dawce, w dawce zależnej od masy ciała lub powierzchni ciała lub w dawce zależnej od IGF-1.*
- *We włączonych badaniach wtórnych kwalifikowano badania pierwotne oraz rejestry pacjentów dotyczące różnych preparatów zawierających hormon wzrostu tj. nie ograniczono się do badań preparatu Genotropin.*
- *Włączone badania RCT oceniono jako badania nieznannej jakości – autorzy nie przedstawili sposobu randomizacji oraz zaślepienia wyników pacjentów. Ponadto badanie Dubiel 2018 charakteryzowało się znacznym odsetkiem pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu.*

#### Komentarz analityków:

Z udziału w badaniu Dubiel 2018 zrezygnowało 23 osoby (36,5% pacjentów) po 6 miesiącach i 29 osób (46,0%) po 12 miesiącach.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Badanie Dubiel 2018 dotyczy wyłącznie pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu nabytym na skutek przebytego urazu mózgu, tj. pacjentów z AO-GHD (początek choroby w wieku dorosłym), podczas gdy do wnioskowanego PL mogą być kwalifikowani zarówno pacjenci AO-GHD jak i z CO-GHD (początek choroby w wieku dziecięcym).
- Do badania Dubiel 2018 włączano pacjentów z niskim poziomem IGF-1 (<1 odchylenia standardowego poniżej średniej) i/lub zmniejszonego wydzielania hormonu wzrostu  $\leq 1,4$  ng/ml, a zatem do badania byli włączani pacjenci z cięższym niedoborem hormonu wzrostu niż to dopuszcza wnioskowany PL.
- Istotne statystycznie różnice w pomiarach FIM motorycznej oraz całkowitej zmiany wykazane w badaniu Dubiel 2018 należy interpretować z ostrożnością z racji tego, że na początku badania obserwowano znacząco mniejszą wartość FIM motorycznej u pacjentów w grupie leczonej w porównaniu do placebo.
- Sposób przedstawienia wyników w badaniu Dubiel 2018 nie umożliwiał obliczenia parametrów EBM wskazujących na wielkość uzyskanego efektu pomiędzy badanymi grupami. Porównanie skuteczności somatropiny względem placebo opiera się zatem wyłącznie na analizie statystycznej (wartości p) przeprowadzonej przez autorów publikacji.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *Ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, iż 16 z 19 włączonych badań wtórnych dotyczyła populacji dorosłych pacjentów (powyżej 18 roku życia). W związku z tym wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa wśród młodzieży, która zakończyła terapię promującą wzrost może być ograniczone.*
- *W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 37 badań RCT dotyczących preparatu Genotropin, jednak do niniejszej analizy włączono jedynie 3 badania pierwotne (2 badania RCT oraz 1 badanie będące przedłużeniem jednego z badań RCT).*

**Komentarz analityków:**

Zastrzerzenia analityków budzi również włączenie do analizy badań pierwotnych badania Bollerslev 2005, które zostało opublikowane przed ustaloną datą odcięcia. Badanie to było uwzględnione w badaniach wtórnych włączonych do AKL wnioskodawcy (m.in. Hazem 2012).

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Do przeglądu systematycznego Hazem 2012 włączano badania RCT wyłącznie w schemacie grup równoległych, co oznacza, że kryteria włączenia do Hazem 2012 były węższe niż w PS wnioskodawcy, który teoretycznie dopuszczał włączanie badań w schemacie grup naprzemiennych.
- Nie wyjaśniono sposobu interpretacji wyniku SF-36 w badaniu Dubiel 2018. Wynik uzyskany w badaniu nie zawiera się w zakresie 0-100 wskazanym przez wnioskodawcę jako możliwy do uzyskania zakres wyników na kwestionariuszu SF-36.

**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****Skuteczność kliniczna – porównanie rhGH z placebo/brakiem leczenia i faza przedłużona badania Bollerslev 2005 (Jorgensen 2011)**

Poniżej przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego Dubiel 2018 i przedłużonej fazy badania z 2005 roku - Jorgensen 2011. Wyniki przedstawiano w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Przeżycie**

W badaniach Dubiel 2018 i Jorgensen 2011 nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

**Jakość życia**

W badaniu Dubiel 2018 jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza SF-36, SWLS i PHQ-9. W badaniu tym nie wykazano istotnych statystycznie różnic w jakości życia pomiędzy grupą rhGH a grupą placebo w 12 miesiącu leczenia.

Porównanie średniej wartości punktów po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (nie przedstawione w tabeli) wskazuje na poprawę jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 zdrowie fizyczne, poprawę satysfakcji z życia mierzonej na skali SWLS oraz na spadek nasilenia depresji mierzonej za pomocą kwestionariusza PHQ-9 zarówno w grupie rhGH jak i w grupie placebo. Jednocześnie porównanie to wskazuje na pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 zdrowie psychiczne w grupie rhGH pomiędzy 6 a 12 miesiącem leczenia.

Opis kwestionariuszy użytych do oceny jakości życia znajduje się w rozdziale 4.1.3.1. AWA.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia wg skali SF-36, SWLS, PHQ-9 (Dubiel 2018)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia (SD)		P*
		rhGH (N=16)	Placebo (N=18)	
Jakość życia (SF-36 zdrowie fizyczne)	12	287,8 (33,8)	268,1 (27,6)	0,08
Jakość życia (SF-36 zdrowie psychiczne)		244,9 (59,2)	246,4 (36,3)	0,54
Jakość życia (SWLS)		23,4 (8,5)	22,1 (8)	0,58
Jakość życia (PHQ-9)		6,2 (7,4)	3,4 (4,2)	0,54

Skróty: SF-36 - - kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. Short form-36 general health survey); PHQ-9 – Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-9 (ang. Patient Health Questionnaire) rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu; SWLS – Skala dot. oceny satysfakcji z życia (ang. Satisfaction with Life Scale)

\* wartość z publikacji

W jednoramiennym badaniu Jorgensen 2011 wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia w grupie rhGH względem wartości początkowych mierzonej za pomocą łącznej punktacji uzyskanej za pomocą kwestionariusza HSCL – 58, AGHDA oraz SF-36 witalność.

Opis kwestionariuszy użytych do oceny jakości życia znajduje się w rozdziale 4.1.3.1. AWA.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia wg skali HSCL-58, AGHDA, KIMS (Jorgensen 2011)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	N	Średnia (SD)	P*
<b>Zmiana jakości życia względem wartości początkowych (HSCL - 58)</b>				
Suma	42	39	-7,4 (22,4)	<b>0,03</b>
Niepokój			-0,9 (3,4)	0,12
Poznawcze			-1,1 (4,1)	0,09
Depresja			-1,8 (5,8)	0,05
Czułość			-0,9 (2,7)	0,07
Somatyzacja			-1,6 (6,0)	0,17
Strach			-1,1 (5,0)	0,10
Poczucie niższości			-0,5 (1,6)	0,11
Napięcie			-0,4 (1,0)	0,06
<b>Zmiana jakości życia względem wartości początkowych (AGHDA)</b>				
Zmiana	42	37	-2,3 (6,0)	<b>0,03</b>
<b>Zmiana jakości życia względem wartości początkowych (SF-36)</b>				
Witalność	42	37	9,1 (18,4)	<b>0,005</b>
<b>Zmiana jakości życia względem wartości początkowych (KIMS)</b>				
Pytanie 11**	42	37	0,9 (2,8)	0,05

Skróty: HSCL-58 – kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. Hopkins Symptom Checklist-58); AGHD – The Quality of Life In Adult Growth Hormone Deficiency Assessment (ang. Assesment of Growth Hormone Deficiency in Adults) rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu;

SF-36 - – kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. Short form-36 general health survey); KIMS PLSF - – kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. Patient Life Situation Form)

\* wartość z publikacji

\*\* Pytanie 11 tego kwestionariusza dotyczy podejmowania aktywności fizycznej przez pacjenta w wolnym czasie.

### Istotne klinicznie punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

#### Niezależność funkcjonalna

W badaniu Dubiel 2018 wykazano istotnie statystycznie większą niezależność w zakresie funkcji motorycznych i ogółem w grupie rhGH w porównaniu do grupy placebo w 12 miesiącu leczenia.

Porównanie średniej wartości punktów po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (nie przedstawione w tabeli) wskazuje na wzrost niezależności motorycznej, kognitywnej i ogółem mierzonej za pomocą kwestionariusza FIM zarówno w grupie rhGH jak i w grupie placebo.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – niezależność funkcjonalna wg skali FIM (Dubiel 2018)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia (SD)		P*
		rhGH (N=16)	Placebo (N=18)	
Wynik kwestionariusza FIM - funkcje motoryczne	12	83,7 (18,6)	66,8 (21,2)	<b>0,02</b>
Wynik kwestionariusza FIM - funkcje kognitywne		24,9 (5,6)	20,8 (6,0)	0,05
Wynik kwestionariusza FIM – wynik ogólny		108,6 (20,9)	87,6 (24,9)	<b>0,01</b>

Skróty: FIM – pomiar niezależności funkcjonalnej (ang. Functional Independence Measure); rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu

\* wartość z publikacji

#### Funkcjonowanie ogólne, funkcje poznawcze i reakcje emocjonalne

W żadnym z kwestionariuszy służących do oceny funkcjonowania ogólnego, funkcji poznawczych i reakcji emocjonalnych wykorzystanych w badaniu Dubiel 2018 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą rhGH a grupą placebo.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – zmiana funkcjonowania ogólnego, poznawczego i reakcji emocjonalnych (Dubiel 2018)

Test/Kwestionariusz	Okres obserwacji [mies.]	Średnia/ mediana (SD)/[IQR]		P*
		rhGH (N=16)	Brak leczenia (N=18)	
DRS	12	0,5 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 4,0]	0,73
GOAT		99,5 [91; 100]	100,0 [87,0; 100]	0,9
CVLT, punkty		41,0 [28,5; 62,0]	47,0 [41,0; 59,0]	0,37
TMT A, punkty		47,0 [26,0; 56,0]	51,0 [44,0; 55,0]	0,56
TMT B, punkty		50,0 [35,0; 62,0]	54,0 [48,0; 62,0]	0,38
COWA, punkty		33,0 [22,0; 47,0]	38,0 [34,0; 49,0]	0,3
FSS		24,3 (13,8)	26,5 (14,6)	0,54
BSI, punkty		56,6 [44,8; 63,0]	49,6 [47,9; 56,6]	0,82
RPQ		11,1 (9,9)	11,1 (11,5)	0,86

Skróty: DRS – skala oceny niepełnosprawności (ang. Disability Rating Scale), GOAT – miara służąca do oceny uwagi i orientacji pacjenta (ang. Galveston Orientation Assessment Test), CVLT – Kalifornijski Test Ucznienia się Językowego (ang. California Verbal Learning Test), TMT – neuropsychologiczny test sprawdzający spostrzegawczość i zmianę wykonywanych zadań (ang. Trail Making Test), COWA - Test Stowarzyszenia Kontrolowanego Słowa Ustnego (ang. Controlled Oral Word Association Test), FSS – skala oceniająca nasilenie zmęczenia i jego wpływ na aktywność i styl życia u pacjentów (ang. Fatigue Severity Scale), BSI – skala oceniająca stres i zaburzenia psychiczne (ang. Brief Symptom Inventory), RPQ – kwestionariusz dot. oceny nasilenia 16 różnych objawów powszechnie występujących po łagodnym TBI (ang. Rivermead Post Concussion Symptom Questionnaire).

\* wartość z publikacji

W badaniu Dubiel 2018 zastosowana skala GOSE posłużyła do określenia stopnia uszkodzenia mózgu u pacjentów po TBI. Kwestionariusz opisano w rozdziale 4.1.3.1. AWA. Wyniki kwestionariusza interpretowano w następujący sposób:

- 3-4 pkt. – ciężka niepełnosprawność,
- 5-6 pkt. – niepełnosprawność umiarkowana,
- 7-8 pkt. – powrót do zdrowia.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki po 12 miesiącach od rozpoczęcia badania. Różnice pomiędzy grupą badaną, a placebo nie były istotne statystycznie.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – stopień niepełnosprawności mierzonej za pomocą kwestionariusza GOSE (Dubiel 2018)**

Punkty uzyskane na skali GOSE	Okres obserwacji [mies.]	n/N (%)		P*
		rhGH	Placebo	
3-4	12	4/16 (25)	4/15 (22)	0,59
5-6		4/16 (25)	5/18 (28)	
7-8		8/16 (50)	9/18 (50)	

Skróty: GOSE – skala służąca do określenia stopnia uszkodzenia mózgu u pacjentów po TBI (ang. *Glasgow Outcome Scale-Extended*)

\* wartość z publikacji

### Surogatowe punkty końcowe

#### Stężenie IGF-1 w surowicy

Niski poziom IGF-1 wskazuje na deficyt hormonu wzrostu po wykluczeniu innych czynników mogących powodować ten stan np. niedożywienie, choroba wątroby, zdekompensowana cukrzyca czy niedoczynność tarczycy. Poziom IGF-1 monitorowany był we wszystkich włączonych badaniach.

W badaniu Jorgensen 2011 poziom IGF-1 osiągnął swoją docelową wartość, która w sposób istotny statystycznie różniła się od wartości zarejestrowanych na początku badania. Nie obserwowano różnic w poziomach IGF-1 wśród kobiet i mężczyzn.

W badaniu Dubiel 2018 znaczące statystycznie różnice w poziomie IGF-1 pomiędzy grupą przyjmującą aktywne leczenie, a grupą placebo pojawiały się w 3 i 6 miesiącu leczenia (nie przedstawiono w tabeli). Po 12 miesiącach leczenia zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – poziom IGF-1**

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Średnia (SD)/ mediana [IQR]				P*
			rhGH	N	Placebo	N	
IGF-1 [nmol/L]	Jorgensen 2011	42 miesiąc	21,3 (9,4)	36	-	-	<0,001**
IGF-1 [ng/mL]	Dubiel 2018	12 miesiąc	185,5 [143,0; 252,0]	16	172,5 [148,0; 222,0]	18	0,836

Skróty: IQR – rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range)

\* wartość z publikacji

\*\*w odniesieniu do wartości początkowej

#### Skład i masa ciała

W badaniu Jorgensen 2011 analizowano beztłuszczową masę ciała (LBM) oraz masę tkanki tłuszczowej (BMF). W 42. tyg. obserwacji w grupie rhGH beztłuszczowa masa ciała istotnie statystycznie wzrosła, natomiast masa tkanki tłuszczowej istotnie statystycznie zmalała względem wartości wyjściowych. Nie wykazano istotnej statystycznie zmiany masy ciała w ciągu 42 miesięcy obserwacji.

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – skład ciała (Jorgensen 2011)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	P*
		rhGH (N=39)	rhGH (N=36)	
LBM [kg]	42	52,30 (12,55)	53,81 (12,45)	<0,001
BMF [kg]		26,33 (8,48)	23,18 (8,64)	0,01



Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	P*
		rhGH (N=39)	rhGH (N=36)	
Masa ciała [kg]		83,06 (18,7)	81,59 (17,55)	0,90

Skróty: rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu; LBM – beztłuszczowa masa ciała (ang. *lean body mass*), BMF – masa tkanki tłuszczowej (ang. *body fat mass*)

\*wartość z publikacji

#### Parametry dot. kości

W badaniu Jorgensen 2011 jako punkt końcowy badano: gęstość mineralną kości (BMD), skład mineralny kości (BMC) oraz aspirację szpiku kostnego (BMA). Wymienione punkty końcowe rejestrowano dla kręgu lędźwiowego, kości udowej i całego ciała.

W 42 miesiącu leczenia hormonem wzrostu odnotowano istotny statystycznie wzrost BMD, BMC i BMA (za wyjątkiem BMA kości udowej) względem wartości początkowych.

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – zmiana w składzie kości (Jorgensen 2011)**

Punkt końcowy		Okres obserwacji [mies.]	średnia (SD)	P*
			rhGH (N=36)	
Zmiana BMD względem wartości wyjściowej [%]	kręgu lędźwiowego	42	5,4 (9,4)	<0,01
	kości udowej		3,3 (5,7)	<0,01
	całego kośćca		2,4 (5,3)	<0,01
Zmiana BMC względem wartości wyjściowej [%]	kręgu lędźwiowego		7,7 (12)	<0,01
	kości udowej		3,9 (7,3)	<0,01
	całego kośćca		4,9 (7,8)	<0,01
Zmiana BMA względem wartości wyjściowej [%]	kręgu lędźwiowego		1,6 (3,5)	<0,01
	kości udowej		0,5 (3,5)	-
	całego kośćca		2,2 (4,8)	<0,01

Skróty: BMD – gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*); BMC – skład mineralny kości (ang. *bone mineral content*); BMA – aspiracja szpiku kostnego (ang. *bone marrow aspiration*) rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu

\*wartość z publikacji

#### Gospodarka lipidowa

Profil lipidowy pacjentów monitorowany był we wszystkich włączonych badaniach. Oceniano poziom cholesterolu całkowitego (TC, ang. *total cholesterol*), cholesterolu HDL (ang. *high density lipoprotein*), LDL (ang. *low density lipoprotein*) i trójglicerydów (TG, ang. *triglycerides*).

W badaniu Dubiel 2018 nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian między grupami rhGH a placebo w 12 tyg. leczenia.

**Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności – gospodarka lipidowa (Dubiel 2018)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia (SD)		P*
		rhGH (N=16)	Placebo (N=18)	
TC [mg/dL]	12	186,6 (42,5)	184,2 (32,5)	0,74
HDL [mg/dL]		48,9 (14,8)	41,3 (13,9)	0,23
LDL [mg/dL]		108,9 (32,2)	109,9 (35)	0,93
TG [mg/dL]		143,8 (82,5)	164,9 (80,2)	0,38

Skróty: TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*), cholesterol HDL (ang. *high density lipoprotein*), cholesterol LDL (ang. *low density lipoprotein*), TG – trójglicerydy (ang. *triglycerides*)

\*wartość z publikacji

W ciągu 42 miesięcy obserwacji w publikacji Jorgensen 2011 odnotowano istotny statystycznie wzrost poziomu cholesterolu HDL i spadek cholesterolu LDL w porównaniu do poziomu początkowego. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w poziomie cholesterolu całkowitego i poziomie trójglicerydów.

**Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – zmiana gospodarki lipidowej względem wartości wyjściowych (Jorgensen 2011)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia początkowa (SD)		P*
		rhGH (N=39)	rhGH (N=36)	
TC [nmol/L]	42	5,98 (1,41)	5,77 (1,21)	0,15
HDL-C [nmol/L]		1,19 (0,3)	1,39 (0,39)	<0,001
LDL-C [nmol/L]		4,02 (1,34)	3,46 (1,0)	0,002
TG [nmol/L]		1,79 (1,02)	1,79 (1,07)	0,2

Skróty: TC – cholesterol całkowity (ang. total cholesterol), cholesterol HDL (ang. high density lipoprotein), cholesterol LDL (ang. low density lipoprotein), TG – trójglicerydy (ang. triglycerides)

\*wartość z publikacji

#### Parametry biochemiczne krwi

We włączonych badaniach oceniano również takie parametry biochemiczne jak: poziom glukozy, insuliny, peptydu C, zawartość procentową hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz poziom wolnej frakcji tyroksyny (fT4).

Po 12 tyg. leczenia w badaniu Dubiel 2018 odnotowano istotnie statystycznie niższy poziom insuliny w grupie rhGH w porównaniu do grupy placebo. Różnice w poziomie glukozy i fT4 pomiędzy badanymi grupami były nieistotne statystycznie.

**Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – zmiana w parametrach biochemicznych (Dubiel 2018)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia (SD)		P*
		rhGH (N=16)	Placebo (N=18)	
Glukoza [mg/dL]	12	88,3 (10,8)	89,1 (12,1)	0,9
Insulina [uIU/mL]		7,3 (12,9)	16,9 (16,9)	0,04
fT4 [ng/dL]		1,2 (0,2)	1,2 (0,2)	0,86

Skróty: HbA1c – hemoglobina glikowana, fT4 – wolna frakcja tyroksyny

\* wartość z publikacji

W badaniu Jorgensen 2011 w 42 miesiącu obserwacji odnotowano istotny statystycznie wzrost poziomu insuliny i C-peptydu względem wartości początkowych. Zmiany poziomu glukozy i HbA1c względem wartości początkowych były nieistotne statystycznie.

**Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności – zmiana w parametrach biochemicznych względem wartości wyjściowych (Jorgensen 2011)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia początkowa (SD)		P*
		rhGH (N=39)	rhGH (N=36)	
Glukoza [nmol/L]	42	4,91 (1,2)	5,05 (1,88)	0,2
Insulina [pmol/L]		110 (63,9)	159,00 (186,5)	0,02
C-peptyd [ng/mL]		2,07 (1,3)	2,83 (2,31)	0,02
HbA1C [%]		5,58 (0,72)	5,60 (0,95)	0,89

Skróty: HbA1c – hemoglobina glikowana,

\* wartość z publikacji

#### Skuteczność praktyczna preparatu Genotropin

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Genotropin w rzeczywistej praktyce klinicznej przeprowadzono na podstawie publikacji dotyczących rejestru danych KIMS (*Pfizer International Metabolic Database*). Gromadzenie danych w rejestrze przebiegało w latach 1994-2012 i objęło pacjentów dorosłych zarówno przyjmujących terapię zastępczą rhGH (w postaci preparatu Genotropin), jak i chorych niepoddanych wcześniejszemu leczeniu. W rejestrze KIMS zebrano dane dotyczące 16 tys. pacjentów.

Do AKL wnioskodawcy zakwalifikowano 6 spośród 74 publikacji dotyczących danych z rejestru KIMS, tj. takich, w których oceniano istotne klinicznie punkty końcowe takie jak: jakość życia oraz ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (publikacje Kołtowska-Haggstrom 2006, Kołtowska-Haggstrom 2009, Mook 2009, Gutierrez 2008, Schneider 2011, Abs 2006). W AWA przedstawiono wyłącznie dane dotyczące istotnych klinicznie punktów końcowych.

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy efektywności praktycznej znajduje się w rozdziale 4.4 AKL wnioskodawcy.

### Przeżycie całkowite

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

### Jakość życia

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

Średnia wartość początkowa (obliczona jako średnia ważona liczebnością populacji) jakości życia w rejestrze KIMS wynosiła 12,3 pkt w populacji ogólnej (N=1686) i 8,1 pkt w populacji Szwedzkiej (N=484). Wyniki analizy danych z bazy KIMS wskazują, iż największej poprawy jakości życia pacjenci doznają w pierwszym roku terapii. W kolejnych latach następuje dalsza niewielka poprawa jakości życia.

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

Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	N <sup>^</sup>	Średnia zmiana (95% CI)	P*
Jakość życia w skali QoL-AGHDA (zmiana w trakcie trwania terapii)	Wartość wyjściowa- 1 rok	1117	-4,43 (-4,8; -4,1)	<0,0001
	1-3 rok	731	-0,19 (-0,3; -0,04)	0,01
	1-5 rok	351	-0,04 (-0,14; 0,06)	0,43
	1-7 rok**	24	-0,04 (-0,1; 0,01)	0,44

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

<sup>^</sup>obliczone jako suma pacjentów z poszczególnych krajów, dla których przedstawiono dane o jakości życia w poszczególnych okresach obserwacji

\*wartość z publikacji

\*\*wyniki po 8 latach dostępne wyłącznie dla Szwecji

W publikacji Kołtowska-Haggstrom 2009 przeanalizowano wpływ GH na jakość życia w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, wiek w jakim zdiagnozowano chorobę, występowanie otyłości, pierwotny powód GHD czy wcześniejszą radioterapię. Wyniki przeglądu Kołtowska-Haggstrom 2009 sugerują, że wpływ powyższych czynników na początkową jakość życia zostaje zniwelowany w trakcie trwania terapii, a pacjenci z GHD odnoszą znamienne korzyści z terapii GH bez względu na wiek, płeć, masę ciała, BMI, wiek w jakim zdiagnozowano chorobę czy czas od zakończenia terapii wieku dziecięcego.

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

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

**Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia w skali QoL-AGHDA (Gutierrez 2008)**

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

Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	Wartość początkowa n/N (%)	Wartość końcowa n/N (%)	Średnia zmiana [%]
	6		467/1001 (46,7)	-30,0

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

W publikacji Moock 2009 oceniono wpływ hormonu wzrostu na jakość życia 651 niemieckich pacjentów zarejestrowanych w bazie KIMS. Wyjściowa jakość życia pacjentów z GHD była gorsza niż jakość życia pacjentów w niemieckiej populacji ogólnej (odpowiednio 4,5 (SD = 5,3) u kobiet oraz 4,3 (SD = 5,0) u mężczyzn).

W przypadku kobiet odnotowano duże różnice w skuteczności terapii między poszczególnymi grupami wiekowymi. Największą poprawę jakości życia według QoLA-AGHDA tj. o 4,2 punktu zaobserwowano wśród 40-latek, natomiast najmniejszą wśród osób powyżej 60 roku życia (spadek o około 0,9 punktu) oraz wśród 30 letnich kobiet (spadek o 1,1 punktu). Z kolei wśród mężczyzn nie zaobserwowano takich dużych różnic w skuteczności terapii między poszczególnymi grupami wiekowymi

**Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia w skali AGHDA (Moock 2009)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Średnia początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [l. pkt]*
QoL-AGHDA (kobiety)	12	9,2 (6,8)	-3,1 (5,5)
QoL-AGHDA (mężczyźni)		8,7 (6,8)	-2,1 (5,1)

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

\*wartość z publikacji

### Pozostałe istotne klinicznie punkty końcowe

#### Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

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

W grupie GHD po roku terapii nie zaobserwowano znamienych zmian. Istotne zmiany względem wartości początkowej wyznaczone przy pomocy wszystkich 3 algorytmów zaobserwowano po dwóch latach terapii. Po czterech latach terapii znamienne zmiany względem wartości początkowej raportowano w przypadku algorytmów Framingham oraz ESC Score, natomiast w PROCAM nie wykazano istotności statystycznej.

**Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności – ryzyko sercowo-naczyniowe (Schneider 2011)**

Punkt końcowy	Algorytm	Okres obserwacji [lata]	N	Średnia wartość początkowa [%] (95% CI)	Średnia wartość końcowa [%] (95% CI)	Istotność statystyczna względem wartości początkowych*
10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe	PROCAM	1	344	4,6 (3,8; 5,3)	3,8 (3,2; 4,4)	NIS
		2			2,4 (2,0; 2,7)	IS
		4			3,6 (2,7; 4,4)	NIS
	Framingham	1		6,0 (5,1; 6,8)	5,7 (4,9; 6,6)	NIS
		2			4,8 (3,9; 5,7)	IS
		4			5,8 (4,8; 6,9)	IS
	ESC SCORE	1		2,3 (1,9; 2,6)	2,0 (1,6; 2,3)	NIS
		2			0,8 (0,6; 0,9)	IS
		4			2,0 (1,4; 2,5)	IS

\* informacja z publikacji

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Badania RCT

##### Zgony

W badaniach włączonych do analizy nie raportowano zgonów.

##### Zdarzenia niepożądane

W badaniu Dubiel 2018 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie somatropiny były: planowana operacja, ból stawów i nagły atak. Rzadziej w grupie rhGH niż w grupie placebo występowały: bóle stawów, mięśni i głowy, problemy z moczem i suchość w ustach.

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów z grupy rhGH lub placebo.

Dwóch pacjentów z grupy rhGH i trzech z grupy placebo wycofało się z badania ze względu na zdarzenia niepożądane.

**Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów z grupy rhGH lub placebo (Dubiel 2018)**

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji [mies.]	rhGH n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR/ Peto OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*
ból stawów	12	2/31 (6,5)	6/32 (18,8)	0,3 ( 0,06; 1,61) p=0,16	-
ból mięśni		1/31 (3,2)	6/32 (18,8)	0,14 (0,02; 1,28) p=0,082	-
ból głowy		1/31 (3,2)	3/32 (9,4)	0,32 (0,03; 3,28) p=0,339	-
planowana operacja		6/31 (19,4)	4/32 (12,5)	1,68 (0,42; 6,65) p=0,46	-
problemy z moczem		0/31 (0,0)	3/32 (9,4)	0,13 (0,01; 1,31) p=0,083	-
suchość w ustach		1/31 (3,2)	3/32 (9,4)	0,32 (0,03; 3,28) p=0,339	-
nagły atak		2/31 (6,5)	0/32 (0,0)	7,89 (0,48; 129,07) p=0,147	-

Skróty: rhGH – ludzki, rekombinowany hormon wzrostu

\* obliczenia analityków Agencji

W fazie przedłużonej Jorgensen 2011 pięciu pacjentów wycofało się z leczenia, w tym jeden ze względu na zdiagnozowanie u niego drobnokomórkowego raka płuc po 43 miesiącach od rozpoczęcia badania, pozostałych 4 pacjentów nie podjęło się dalszego leczenia ze względu na poczucie braku efektu leczenia. Jeden z pacjentów przeszedł operację wycięcia nowotworu skóry. Dwóch pacjentów było hospitalizowanych z powodu zapalenia opon mózgowych, jeden z tych pacjentów miał udar mózgu. Oboje pacjentów wyzdrowiało i kontynuowali oni leczenie hormonem wzrostu. Dwóch pacjentów miało operację przysadki z powodu wzrostu gruczolaków, ale oboje kontynuowali terapię somatropiną. Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi nie zmieniało się w czasie badania. Jednak trzech pacjentów przyjmowało przepisany lek na nadciśnienie, w tym dwóch pacjentów przyjmowało podwyższone dawki tego leku. Trzem pacjentom przepisane zostały różne leki (tj. beta-bloker, bloker kanału wapniowego i/lub inhibitor ACE) na choroby serca (jeden z pacjentów miał migotanie przedsionków, dwóch pacjentów miało objawową dusznicę bolesną). Nie zaobserwowano żadnych zmian w parametrach hematologicznych. Nie zaobserwowano niekorzystnych zmian związanych z enzymami wątrobowymi, poziomem kreatyniny w surowicy czy poziomem elektrolitów. W czasie początkowego zwiększania dawki hormonu wzrostu u niektórych pacjentów wystąpiły skutki uboczne takie jak obrzęk, bóle mięśni i bóle stawów, jednak wszystkie te dolegliwości były tymczasowe.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii ani zastosowanych komparatorów.

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

Informacje na podstawie ChPL Genotropin:

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych na podstawie ChPL Genotropin (zgłaszanych bardzo często [ $\geq 1/10$ ]) należą: ból stawów i obrzęk obwodowy. Zgodnie z informacją przedstawioną w ChPL: „działania te mają zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego, występują w ciągu pierwszych miesięcy leczenia i ustępują samoistnie lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego. Częstość występowania wymienionych działań niepożądanych zależy od wielkości dawki, wieku pacjenta, i prawdopodobnie wiąże się także z wiekiem, w którym pojawił się niedobór hormonu wzrostu”.

URPL

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

EMA

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania preparatu Genotropin. Odnaleziono jedynie informacje na temat bezpieczeństwa stosowania somatropiny pod postacią preparatu biopodobnego Omnitrope. W dokumencie podsumowującym Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające EPAR (ang. European Public Assessment Report) dotyczące leku Omnitrope zamieszczono informacje dotyczące najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem somatropiny. Z informacji zamieszczonych w dokumencie EPAR preparatu Omnitrope wynika, że u dorosłych często występują działania niepożądane związane z zatrzymywaniem płynów, takie jak: obrzęk obwodowy (obrzęk, zwłaszcza kostek i stóp), parestezje (drętwienie lub mrowienie), bóle stawów i mięśni oraz sztywność kończyn. Ponadto produktu Omnitrope nie wolno stosować, jeśli u pacjenta występuje aktywny guz lub ostra choroba zagrażająca życiu. (EPAR Omnitrope)

FDA

Odnaleziono 3 komunikaty bezpieczeństwa na stronie internetowej FDA.

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

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

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

## 4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie efektywności klinicznej i praktycznej stosowania leku Genotropin u pacjentów dorosłych i młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu (GHD) względem placebo/braku leczenia.

Ze względu na dużą liczbę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych zastosowano datę odcięcia w oparciu o datę odcięcia wyszukiwania w największym z przeglądów

systematycznych włączonych do analizy badań wtórnych wnioskodawcy (Hazem 2012)., tj. włączano wyłącznie badania opublikowane w 2011 roku lub później. W konsekwencji do przeglądu badań pierwotnych włączono 2 badania RCT porównujące skuteczność somatropiny z placebo (Dubiel 2018, Bollerslev 2005) i fazę przedłużoną randomizowanego badania Bollerslev 2005 – Jorgensen 2011 (badanie jednoramienne). Ponieważ włączenie do analizy badania Bollerslev 2005 wzbudziło zastrzeżenia analityków (zostało ono opublikowane przed ustaloną datą odcięcia i było uwzględnione w badaniach wtórnych włączonych do AKL wnioskodawcy) nie zostało ono opisane w AWA.

W przeglądzie Hazem 2012 oraz badaniu Dubiel 2018 nie oceniano wpływu stosowania somatropiny na przeżycie całkowite. W przeglądzie Hazem 2012 odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia względem placebo (w co najmniej jednej domenie użytego kwestionariusza) raportowaną w 11 z 16 badaniach. Wniosek taki nie został potwierdzony w badaniu Dubiel 2018, w którym po 12 miesiącach leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic w jakości życia pomiędzy grupą rhGH a grupą placebo. Wykazano natomiast istotnie statystycznie większą niezależność w zakresie funkcji motorycznych i ogółem (kwestionariusz FIM) w grupie rhGH w porównaniu do grupy placebo.

Oprócz istotnych klinicznie punktów końcowych w przeglądzie Hazem 2012 oraz badaniu Dubiel 2018 raportowano zastępcze punkty końcowe. W przeglądzie Hazem 2012 oceniono, że stosowanie somatropiny ma istotny statystycznie wpływ na spadek masy tkanki tłuszczowej, wzrost beztłuszczowej masy ciała oraz na spadek całkowitej masy ciała w porównaniu do placebo. W badaniu Dubiel 2018 po 12 miesiącach terapii nie odnotowano istotnych statystycznie zmian pomiędzy grupą somatropiny a grupą placebo w zakresie stężenia IGF-1 w surowicy, składu i masy ciała (nie badano), parametrów dot. kości (nie badano), gospodarki lipidowej i parametrów biochemicznych krwi (za wyjątkiem poziomu insuliny, który był istotnie statystycznie niższy w grupie somatropiny niż w grupie placebo).

W jednoramiennym badaniu Jorgensen 2011, po 42 miesiącach leczenia, wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia mierzonej za pomocą łącznej punktacji uzyskanej za pomocą kwestionariusza HSCL – 58, AGHDA oraz SF-36 witalność względem wartości początkowych. Spośród surogatowych punktów końcowych w badaniu Jorgensen 2011 wykazano istotną statystycznie poprawę poziomu IGF-1 w surowicy, wzrost beztłuszczowej masy ciała, spadek masy tkanki tłuszczowej, wzrost gęstości mineralnej kości (BMD), składu mineralnego kości (BMC) oraz aspiracji szpiku kostnego (BMA), wzrost poziomu cholesterolu HDL, spadek cholesterolu LDL, wzrost poziomu insuliny i C-peptydu w porównaniu do poziomu początkowego.

W przeglądzie systematycznym Hazem 2012 w zakresie bezpieczeństwa wykazano zwiększenie ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego obrzęku, sztywności stawów i zespołu cieśni nadgarstka w grupie somatropiny względem placebo. Jednocześnie nie odnotowano istotnego wpływu terapii GH na dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze, ryzyko zawału mięśnia sercowego oraz udaru, leczenie wymagające hiperglikemii i wystąpienie lub nawrót nowotworu. W badaniach pierwotnych włączonych do analizy wnioskodawcy nie raportowano zgonów. W badaniu Dubiel 2018 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie somatropiny były: planowana operacja, ból stawów i nagły atak. Rzadziej w grupie rhGH niż w grupie placebo występowały: bóle stawów, mięśni i głowy, problemy z moczem i suchość w ustach.

Publikacje dotyczące danych o skuteczności praktycznej i bezpieczeństwie z rejestru KIMS dotyczącego dorosłych pacjentów zarówno przyjmujących terapię zastępczą rhGH (w postaci preparatu Genotropin), jak i chorych niepoddanych wcześniejszemu leczeniu wskazują na poprawę jakości życia i zmniejszenie 10-letniego ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego po zastosowaniu leku Genotropin.

Oprócz przeglądu systematycznego Hazem 2012 do przeglądu badań wtórnych wnioskodawca włączył 18 innych opracowań wtórnych. Na podstawie przeglądów Appelman-Dijkstra 2013, Pappachan 2015 oraz Sztokholm 2015 można zaobserwować pozytywny wpływ terapii GH na ograniczenie zwiększonego ryzyka zgonu wśród pacjentów z GHD w porównaniu do populacji ogólnej. Porównania populacji pacjentów z GHD leczonych GH z populacją pacjentów nieleczonych GH wykazują znamienne niższe ryzyko zgonu wśród pacjentów przyjmujących GH.

Wpływ terapii somatropiną na jakość życia pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu został oceniony na podstawie 5 badań wtórnych (Appelman-Dijkstra 2013, Hazem 2012, Kokshoorn 2011, Arwert 2005 oraz Bryant 2002). Na ich podstawie można zaobserwować pozytywny wpływ terapii GH wśród pacjentów z GHD na jakość życia zarówno podczas krótkotrwałej jak i długotrwałej terapii. We wszystkich pięciu włączonych do analizy badaniach wtórnych raportowano znamienne poprawę jakości życia wśród pacjentów leczonych GH w przynajmniej części domen w zastosowanych kwestionariuszach oceny. Nie zaobserwowano znamienych różnic między populacją AO-GHD oraz CO-GHD.

Wpływ terapii hormonem wzrostu na gospodarkę lipidową oceniano w 5 badaniach wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Giagulli 2017, Kokshoorn 2011, Maison 2004 i Newman 2015. W badaniach tych wykazano, że terapia

GH prowadzi do redukcji poziomu cholesterolu całkowitego oraz szkodliwej frakcji LDL, a ponadto prowadzi do wzrostu frakcji HDL. Nie zaobserwowano znamionnego wpływu terapii GH na poziom trójglicerydów.

Wpływ terapii hormonem wzrostu na stan układu mięśniowo-szkieletowego został oceniony na podstawie 10 badań wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Barake 2014, Hazem 2012, Kokshoorn 2011, Widdowson 2009, Rubeck 2009, van Bunderen 2014, Widdowson 2008, Xue 2013 oraz Newman 2015. Na podstawie tych badań można zaobserwować istotną poprawę w gęstości mineralnej kości po długotrwałej, co najmniej 12 miesięcznej, terapii za pomocą GH, która osiąga stan plateau po kilku, a nawet kilkunastu latach terapii GH. W badaniach trwających krócej niż rok obserwowane zmiany w BMD były ograniczone. Ryzyko wystąpienia złamań wśród pacjentów leczonych GH obniża się w trakcie terapii do poziomu podobnego do ryzyka złamań w populacji ogólnej, natomiast w przypadku pacjentów, którzy nie są poddawani leczeniu ryzyko złamań pozostaje podwyższone. Terapia GH korzystnie wpływa na wydolność mięśniową organizmu pacjentów z GHD poprzez istotny wzrost pułapu tlenowego oraz maksymalnej wydolności organizmu. Wpływ GH na stan układu mięśniowo-szkieletowego uwydatnia się wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii.

Wpływ terapii GH na parametry antropometryczne takie jak masa ciała, beztłuszczowa masa ciała, masa tkanki tłuszczowej, BMI czy obwód talii lub bioder został oceniony na podstawie 6 badań wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Giagulli 2017, Hazem 2012, Kokshoorn 2011, Maison 2004 oraz Newman 2015. Z opracowań tych wynika, że terapia GH wśród pacjentów z GHD ma znamionny wpływ na redukcję całkowitej masy tkanki tłuszczowej oraz na wzrost beztłuszczowej masy ciała. Wpływ terapii GH na BMI i masę ciała jest niejednoznaczny.

Wpływ terapii GH na metabolizm glukozy tj. poziom glukozy i insuliny oraz ryzyko wystąpienia cukrzycy został oceniony na podstawie 5 badań wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Giagulli 2017, Maison 2004, Stochhlom 2015 oraz van Bunderen 2014. Poziom glukozy w jednym badaniu wtórnym okazał się znamionnie wyższy niż w grupie placebo, natomiast zmiana poziomu insuliny nie osiągnęła istotności statystycznej w żadnym badaniu. Nie zaobserwowano również jednoznacznego, znamionnego wpływu terapii GH na ryzyko wystąpienia cukrzycy.

Zmiany w poziomie IGF-1 jako wskaźnika niedoboru hormonu wzrostu przedstawiono w 8 przeglądach (Appelman-Dijkstra 2013, Barake 2014, Bryant 2002, Giagulli 2017, Hazem 2012, Kokshoorn 2011, Newman 2015, Xue 2013). We wszystkich przeglądach, w których zaprezentowano wartości tego parametru (na początku, w trakcie i po zakończeniu terapii) zanotowano dodatnie zmiany, wskazujące na zmniejszenie niedoboru hormonu wzrostu.

Głównym ograniczeniem analizy jest oparcie jej częściowo na opracowaniach wtórnych a częściowo na badaniach pierwotnych i arbitralny wybór daty odcięcia badań pierwotnych. Choć dane z opracowań wtórnych dotyczą bardzo dużej liczby pacjentów, to wnioskowanie na ich podstawie ma ograniczony charakter ze względu na różne kryteria włączania badań pierwotnych do poszczególnych opracowań wtórnych. Oznacza to, że do opracowań wtórnych włączani byli pacjenci z różnym nasileniem niedoboru hormonu wzrostu. Ponadto w kryteriach włączenia do badań wtórnych nie ograniczono się do zastosowanej dawki oraz do sposobu jej ustalenia.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Genotropin (somatropina) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, w ramach nowo utworzonego programu lekowego.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię, tj. somatropinę (rhGH) w postaci roztworu do wstrzykiwań porównano z placebo rozumianym jako brak leczenia.

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta), która ze względu na wnioskowane warunki objęcia refundacją (program lekowy) jest tożsama z perspektywą NFZ. Ponadto w ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej. Perspektywa ta uwzględniała koszty utraconej produktywności na skutek absenteizmu i bezpośrednie koszty medyczne związane z niedoborem GH u dorosłych.

##### Horyzont czasowy

W analizie podstawowej przyjęto 20-letni horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

Przyjęto stopę dyskonta na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

##### Model

W AE wykorzystano model decyzyjny Markowa stworzony w oparciu o analizę Bolin 2013. Na podstawie analizy Bolin 2013 przygotowano również AE Omnitrope, w związku z czym struktura niniejszego modelu jest zbliżona do modelu przedstawionego w AE Omnitrope. Przyjęto cykle o długości 1 roku (365,25 dni), zastosowano również korektę połowy cyklu. Modelowanie rozpoczyna się w momencie kwalifikacji pacjenta do wnioskowanego programu lekowego. Każdy pacjent znajduje się wtedy w stanie „brak zdarzeń (leczenie)”. W jednym cyklu może wystąpić tylko jedno zdarzenie oznaczające przejście pomiędzy poniższymi stanami:

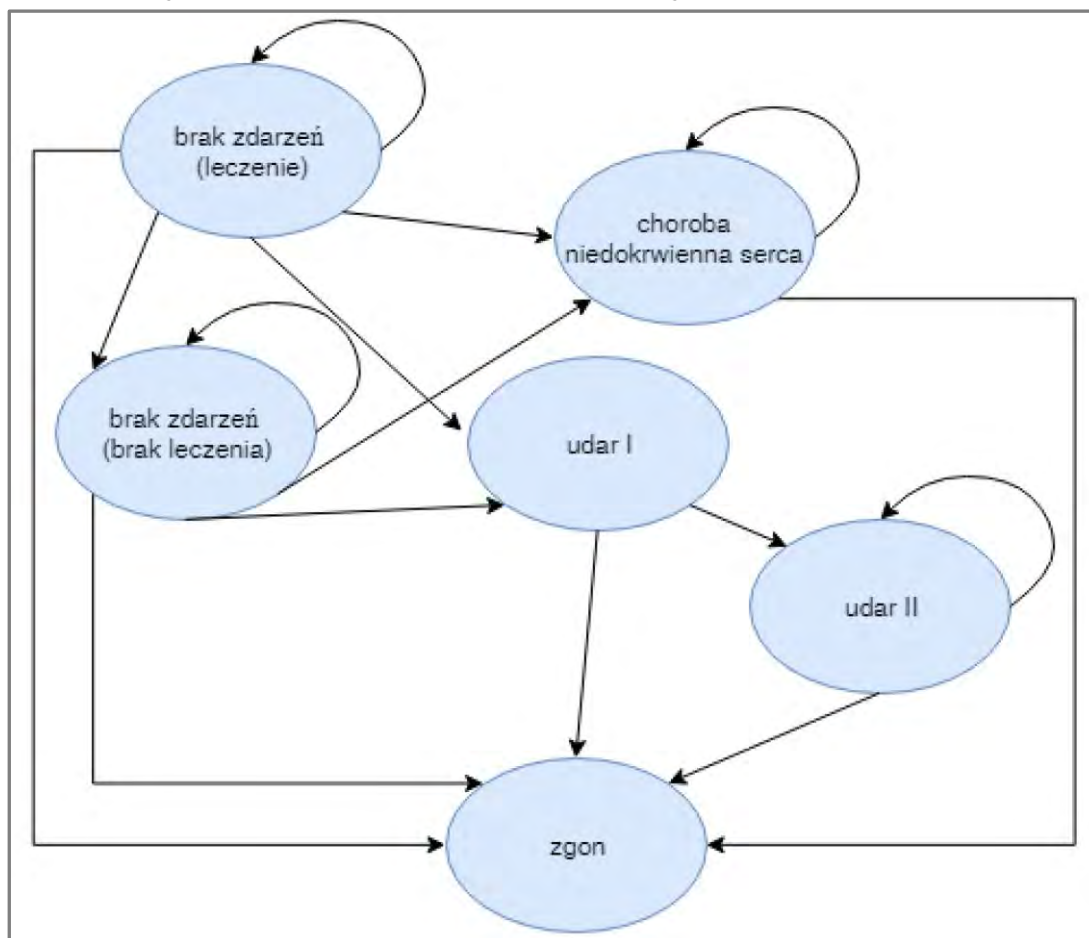
- brak zdarzeń (leczenie) – w tym stanie znajdują się wszyscy pacjenci od momentu kwalifikacji do programu lekowego do chwili wystąpienia pierwszego zdarzenia;
- brak zdarzeń (brak leczenia) – do tego stanu trafiają pacjenci, u których zaprzestano podawania somatropiny, tj. wykluczeni z programu lekowego<sup>3</sup>;
- choroba wieńcowa (CHD) – stan, w którym znajdują się pacjenci, u których wystąpił incydent sercowo-naczyniowy. Wejście do tego stanu wiąże się z przerwaniem leczenia somatropiną;
- udar I – w tym stanie znajdują się pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie naczyniowe. Jeżeli pacjent był wcześniej leczony, po osiągnięciu stanu „udar I” leczenie jest przerywane; jest to stan tunelowy, w którym pacjent może przebywać tylko przez jeden cykl modelu;
- udar II+ – do tego stanu trafiają pacjenci, którzy w poprzednim cyklu modelu byli w stanie „udar I”;

<sup>3</sup> Ilekroć mowa o „programie lekowym”, należy przez to rozumieć wnioskowany program lekowy.

- zgon.

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

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



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Na podstawie wyników przeprowadzonej AKL, wnioskodawca przyjął wyższą skuteczność kliniczną somatropiny względem PLC.

W zakresie skuteczności klinicznej w modelu uwzględniono prawdopodobieństwa:

- wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (CHD) lub udaru;
- przerwania leczenia somatropiną;
- wystąpienia zgonu.

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

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia somatropiną przyjęto na podstawie badania Bex 2002 i wynosi ono 4,5%. Zgodnie z opinią eksperta przygotowaną do analizy dla leku Omnitrope (AE Omnitrope) oraz na podstawie częstości występowania działań niepożądanych, należy przyjąć, że wszystkie przypadki przerwania terapii wystąpią w pierwszych dwóch cyklach modelu.

Prawdopodobieństwo zgonu przyjęto na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego przekształcając krzywą przeżycia dla populacji ogólnej z wykorzystaniem standaryzowanego współczynnika umieralności (ang. standardized mortality ratio, SMR), wyrażającego względną zmianę ryzyka zgonu w populacji chorych z GHD

w stosunku do populacji ogólnej. Uzyskany w wyniku metaanalizy SMR wyniósł 1,24 (95%CI: 1,06; 1,42) w populacji pacjentów leczonych somatropiną i 2,4 (95%CI: 1,46; 3,34) w populacji pacjentów nieleczonych.

### **Uwzględnione koszty**

#### Koszt somatropiny

#### Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego:

- Koszt kwalifikacji do PL i weryfikacji leczenia: przyjęto na poziomie świadczenia „Kwalifikacja do leczenia hormonem wzrostu lub insulinopodobnym czynnikiem wzrostu – 1 oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod świadczenia 5.08.07.0000005) z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe), załącznik nr 1(1k) do zarządzenia Nr 3/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 17 stycznia 2018 r;
- Koszt podania leku: do kosztów realizacji programu doliczono koszt pierwszej wizyty, w ramach której pacjent zostanie przeszkolony odnośnie samodzielnego podawania leku. (świadczenie: Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, kod świadczenia: 5.08.07.0000004);
- Koszt monitorowania: roczny koszt monitorowania obliczono na podstawie świadczeń: świadczenie specjalistyczne 1-ego typu (kod: 5.30.00.0000011) i hospitalizacja związana z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000001) oraz częstości udzielenia poszczególnych świadczeń zalecanych przez program lekowy.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono częstość świadczeń z zakresu monitorowania leczenia zgodną z opinią ankietowanego eksperta<sup>5</sup>. Oceniona przez eksperta liczba świadczeń 1-ego typu (kod: 5.30.00.0000011), które należy zrealizować wynosi 8 i jest większa niż wynika z treści wnioskowanego programu lekowego, który zakłada jednorazowe wykonanie świadczenia.

#### Koszty braku aktywnego leczenia:

W AE przyjęto, że niewielki odsetek pacjentów nieleczonych rhGH znajduje się pod opieką poradni endokrynologicznej, w związku z czym w analizie podstawowej przyjęto, że chorzy nieleczeni nie generują dodatkowych kosztów dla płatnika. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, zgodnie z którym pacjent jest pod stałą opieką poradni endokrynologicznej (w ciągu roku trzykrotnie pobiera świadczenie kod: 5.30.00.0000011 i jeden raz świadczenie 5.30.00.0000013).

#### Koszt choroby niedokrwiennej

Koszty ponoszone w związku z leczeniem CHD oszacowano na podstawie publikacji Jaworski 2012 dotyczącej analizy rzeczywistych kosztów leczenia choroby niedokrwiennej serca w Polsce. W publikacji koszty leczenia wyrażono w euro, w związku z czym w pierwszej kolejności przeliczono wartości z EUR na PLN po kursie z 2012 roku, a następnie przeliczono na koszty poniesione w 2018 roku skorygowane o współczynnik inflacji.

#### Koszty udaru

Koszty udaru przyjęto zgodnie z AWA Jardiance 2017, w której obliczono koszt leczenia udaru mózgu niezakończonego zgonem w roku wystąpienia zdarzenia i w kolejnych latach.

#### Koszty absenteizmu

Na podstawie danych GUS za rok 2017 obliczono wielkość PKB przypadającą na jednego mieszkańca, a następnie obliczono koszt dnia pracy. Liczbę dni nieobecnych w pracy przyjęto na podstawie publikacji Saller 2006 i Svenson 2004 opartych na rejestrze KIMS. Na podstawie ww. publikacji oszacowano, że roczna średnia liczba dni nieobecności w pracy z powodu GHD wyniosła 25,8 w populacji nieleczonych pacjentów i 7,4 dnia w populacji pacjentów leczonych somatropiną.

Poniżej przedstawiono zestawienie parametrów kosztowych przyjętych w AE wnioskodawcy.

<sup>4</sup> Zgodnie z odpowiedzią wnioskodawcy na prośbę o uzupełnienie analiz zgodnie z wymaganiami minimalnymi, ekspertami klinicznymi udzielającymi opinii odnośnie założeń analiz dołączonych do wniosku refundacyjnego były: [redacted] oraz [redacted] (Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych). Na podstawie informacji dostarczonych przez wnioskodawcę nie jest możliwe wskazanie autora opinii.

<sup>5</sup> Jak wyżej.

Tabela 33. Parametry kosztowe przyjęte w AE wnioskodawcy

Parametr	Wartość [zł] w analizie podstawowej	Źródło
Koszt kwalifikacji do PL	338,00	Zarządzenie 3/2018/DGL
Koszt podania leku	108,16	Zarządzenie 3/2018/DGL
Koszty monitorowania leczenia w PL	1 006,44	ChPL Genotropin, opinia ekspertów
Koszty braku aktywnego leczenia	0	Założenie wnioskodawcy, Zarządzenie 64/2018/DSOZ
Koszty CHD	4 418,92	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie Jaworski 2012
Koszty udaru – pierwszy rok	17 357,52	Dane wnioskodawcy na podstawie AWA Jardiance 2017
Koszty udaru – kolejne lata	5 256,43	Dane wnioskodawcy na podstawie AWA Jardiance 2017
Koszty utraconej produktywności – nieleczeni	8 474,77	Obliczenia wnioskodawcy
Koszty utraconej produktywności – leczeni	2 431,35	Obliczenia wnioskodawcy

Skróty: [redacted], PL – program lekowy, CHD – choroba niedokrwienna serca, MZ – Ministerstwo Zdrowia, DGL – Departament Gospodarki Lekami, DSOZ – Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

#### Koszty nieuwzględnione

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

#### Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia obliczono na podstawie wyników oceny jakości życia przy pomocy kwestionariusza QoL-AGHDA. Oszacowania wykonano dla podgrup wyznaczonych względem płci, wieku i średnich efektów leczenia. Średnie wyjściowe wyniki oceny jakości życia oraz średnie efekty leczenia (tj. zmianę wyniku QoL-AGHDA po roku leczenia) dla każdej podgrupy przyjęto na podstawie publikacji Bolin 2013, w której obliczono je na podstawie danych dla pacjentów z rejestru KIMS. Autorzy publikacji Bolin 2013 przeprowadzili mapowanie wyników kwestionariusza QoL-AGHDA na EQ-5D.

Przyjęto, że poprawa jakości życia w trakcie leczenia rhGH jest obserwowana wyłącznie w pierwszym roku.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]


Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ stosowanie somatropiny w miejsce braku leczenia jest

Z perspektywy społecznej stosowanie somatropiny w miejsce braku leczenia

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, obliczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>6</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ:

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (AW) dla 13 scenariuszy. Poniżej przedstawiono parametry testowane w ramach AW.

Tabela 35. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości – źródło: AE wnioskodawcy

Scenariusz	Testowany parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wartość parametru w analizie wrażliwości	
A	Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną)	perspektywa społeczna	
B	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych	
C	Horyzont czasowy	20 lat	51 lat	
D	Charakterystyka wyjściowa populacji — wiek	48,9 lat	41,5 lat	
E	Charakterystyka wyjściowa populacji — odsetek kobiet	52,0%	31,6%	
F	Charakterystyka wyjściowa populacji — przedział <i>baseline</i> wskaźnika QoL-AGHDA	12+	7-11	
G1	Średnia dobową dawką somatropiny		0,10 mg/dobę	
G2			0,80 mg/dobę	
H	Koszt monitorowania i diagnostyki w PL	1 006,44 PLN	1 237,44 PLN	
I	Koszt braku aktywnego leczenia	0,00 PLN	220,00 PLN	
J1	SMR	pacjentów leczonych	1,24	1,06

<sup>6</sup> 147 024 zł/QALY

Scenariusz	Testowany parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wartość parametru w analizie wrażliwości
J2	pacjentów nieleczonych	2,40	1,46
	pacjentów leczonych	1,24	1,42
	pacjentów nieleczonych	2,40	3,34
K	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia hormonem wzrostu	0,0451	0,0439

Skróty: PL — program lekowy; QoL-AGHDA — skala jakości życia; SMR — standardowy współczynnik umieralności.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	W AE przyjęto horyzont czasowy wynoszący 20 lat. Ponieważ wnioskowany program lekowy ma dotyczyć dorosłych i młodzieży, należy przyjąć, że średni wiek pacjentów po objęciu refundacją może być niższy, niż założono w analizie (48,9 lat). W ramach analizy testowano horyzont dożywności (51 lat), jednak może być zasadne przyjęcie horyzontu dożywności jako założenia podstawowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Użyteczności zostały określone na podstawie kwestionariusza QoL-AGHDA. Zalecanym m.in. przez AOTMiT podejściem jest wyznaczenie użyteczności na podstawie zwalidowanego kwestionariusza EQ-5D, jednak nie odnaleziono odpowiednich danych w literaturze. Wyniki kwestionariusza QoL-AGHDA zostały zmapowane na EQ-5D, co jednak stanowi ograniczenie.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości.

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

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W związku z wykazaną w AKL istotną statystycznie przewagą somatropiny nad brakiem leczenia, analiza ekonomiczna została wykonana techniką użyteczności kosztów. W badaniach włączonych do AKL nie badano istotnych klinicznie punktów końcowych z wyjątkiem jakości życia, niezależności funkcjonalnej oraz funkcjonowania ogólnego, funkcji poznawczych i reakcji emocjonalnych, w związku z czym w modelu uwzględniono parametry skuteczności dotyczące ryzyka zachorowania na chorobę niedokrwinną serca oraz udar pochodzące z rejestru KIMS.

W ramach analizy przyjęto horyzont czasowy wynoszący 20 lat przy średnim wieku pacjenta rozpoczynającego leczenie równym 49 lat. Należy podkreślić, że wnioskowany program lekowy ma dotyczyć dorosłych i młodzieży, w tym pacjentów obecnie leczonych w ramach programów lekowych dla dzieci i młodzieży, którzy zakończą leczenie w obowiązujących programach. W związku z tym średni wiek pacjentów po objęciu refundacją leku Genotropin może być zdecydowanie niższy. W ramach analizy testowano horyzont dożywności (51 lat), jednak w świetle powyższych rozważań i przewlekłego charakteru leczenia rhGH, może być zasadne przyjęcie horyzontu dożywności jako założenia podstawowego. W takim przypadku stosowanie leku Genotropin

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Zgodnie z tekstem ujednoczonym zarządzenia nr 75/2018/DGL, koszt kwalifikacji do PL będzie rozliczany jako „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod świadczenia: 5.08.07.0000023), zatem zmianie uległa nazwa i kod rozliczanego świadczenia, jednak wycena pozostaje bez zmiany w stosunku do założeń wnioskodawcy. Pozostałe świadczenia uwzględnione przez wnioskodawcę w modelu nie uległy zmianie.

Zgodnie z ChPL możliwe jest zastosowanie dawki przekraczającej 0,80 mg („dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę”), jednak w świetle zapisów wnioskowanego programu lekowego taka sytuacja została uznana za mało prawdopodobną.

Do oszacowania śmiertelności przekształcono krzywą przeżycia dla populacji ogólnej z wykorzystaniem standaryzowanego współczynnika umieralności (SMR). Wartości SMR przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla leku Omnitrope. W AE Omnitrope SMR dla populacji nieleczonej uwzględniono na podstawie zidentyfikowanego przeglądu systematycznego z metaanalizą Pappachan 2015. SMR dla populacji leczonej somatropiną przyjęto na podstawie badań kohortowych włączonych do przeglądu Pappachan 2015 (Van Burden 2011, Gaillard 2012) i dodatkowo zidentyfikowanego badania (Burman 2013). W Analizie Weryfikacyjnej dla leku Omnitrope sposób oszacowania SMR został uznany za wiarygodny. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano górne i dolne przedziały ufności dla uzyskanych SMR.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację konwergencji oraz walidację zewnętrzną.

#### Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna była oparta o testowanie wpływu na wynik przyjęcia zerowych i skrajnych wartości parametrów modelu. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej była przeprowadzona analiza wrażliwości. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów w funkcjonowaniu modelu.

#### Walidacja konwergencji

Analiza konwergencji została przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych, które dotyczyły populacji dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. W toku przeglądu odnaleziono publikację Bolin 2013 oraz przegląd Bansback 2002.

Model do przedłożonej analizy został opracowany na podstawie Bolin 2013, co skutkuje przyjęciem podobnych założeń. Różnice dotyczą przyjętej dobowej dawki, która w analizie Bolin 2013 zależy od wieku, płci i wskaźnika QoL-AGHDA, natomiast wnioskodawca założył stałą średnią dawkę, której zmiana była testowana w ramach analizy wrażliwości. W analizie Bansback 2002 stosowana dawka rhGH zależała od wieku.

Zasadniczą różnicą pomiędzy analizowanym modelem i publikacją Bansback 2002 jest przyjęty współczynnik śmiertelności: w przypadku przedmiotowej analizy leczenie rhGH znacząco wpływa na śmiertelność i wyniki analizy, podczas gdy w Bansback 2002 wyniki modelowania w niewielkim stopniu zależały od śmiertelności. Różnice obejmowały także uwzględnione w modelach dane kosztowe oraz stopy dyskonta (w Bolin 2013 przyjęto 3% zarówno dla kosztów, jak i dla efektów).

Odnaleziono rekomendację refundacyjną NICE 2003, w której podkreślano, że somatropina może być kosztowo efektywna w populacji pacjentów, u których nastąpi poprawa jakości życia mierzona za pomocą QoL-AGHDA o co najmniej 7 punktów. Warto zwrócić uwagę, że w rejestrze KIMS poprawę jakości życia o  $\geq 7$  punktów odnotowano wyłącznie u pacjentów z wyjściową jakością życia  $\geq 12$  punktów, a więc w grupie, dla której dane uwzględniono w analizie podstawowej. Jednocześnie wnioskowany program lekowy nie uzależnia możliwości włączania pacjentów od wyjściowej jakości życia. Możliwe jest zatem, że w praktyce jakość życia pacjentów włączanych do PL będzie lepsza i w efekcie doświadczą oni mniejszej poprawy, tym samym ICUR przedstawiony w niniejszej AWA może być niedoszacowany.



### Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna na podstawie bezpośrednich dowodów empirycznych nie była możliwa. W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono długoterminowych badań klinicznych we wnioskowanej populacji dla przyjętego w modelu horyzontu czasowego.

#### 5.3.4. **Obliczenia własne Agencji**

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

#### 5.4. **Komentarz Agencji**

W toku analizy zidentyfikowano niepewne założenia, stanowiące ograniczenia analizy. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, testując wpływ zmiany wszystkich niepewnych parametrów na wynik AE.

Wnioskodawca nie przeprowadził probabilistycznej analizy wrażliwości, co utrudnia oszacowanie niepewności wyników i stanowi ograniczenie analizy.

Zidentyfikowano poważne ograniczenie analizy wynikające z odnalezionej rekomendacji refundacyjnej NICE 2003. W rekomendacji podkreślono, że somatropina może być kosztowo efektywna w populacji pacjentów, u których nastąpi poprawa jakości życia mierzona za pomocą QoL-AGHDA o co najmniej 7 punktów, co w rejestrze KIMS odnotowano wyłącznie w grupie pacjentów z wyjściową jakością życia ocenioną  $\geq 12$  punktów.

W ocenie danych wejściowych do modelu wykazano zgodność przyjętych założeń z AE Omnitrope w zakresie użyteczności i kosztów, z wyjątkiem kosztu somatropiny i kosztu diagnostyki.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

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

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) została pominięta.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

##### Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

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

Jako komparator przyjęto brak leczenia. W modelu wnioskodawcy założono, że lek Genotropin będzie jedyną opcją terapeutyczną refundowaną w nowym programie lekowym leczenia GHD (wyłonioną w ramach przetargu centralnego) i w związku z tym przejmie 100% populacji docelowej.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja



## Koszty

Uwzględnione koszty są tożsame z tymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej (dokładny opis kosztów przedstawiono w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA). W AWB uwzględniono koszt:

- produktu leczniczego Genotropin (wg wniosku refundacyjnego w wariantach z RSS oraz bez RSS);
- związany z realizacją programu lekowego (koszt kwalifikacji, monitorowania, diagnostyki, podania leków);
- koszty w przypadku braku leczenia;
- koszty leczenia udaru i choroby niedokrwiennej serca.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych somatropiny (ból głowy, niedoczynność tarczycy, bóle stawowe i mięśniowe), ponieważ wg wnioskodawcy wymagają one jedynie dostosowania dawki leku.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)	III rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	56 317		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1*		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

\* oszacowana liczba pacjentoterapii wg danych DGL za 2018 rok.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Genotropin wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu RSS

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]					
	bez RSS			z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe*	5 688	37 451	90 938	5 688	37 451	90 938

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]					
	bez RSS			z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Koszty sumaryczne</b>	5 688	37 451	90 938	5 688	37 451	90 938
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe*						
<b>Koszty sumaryczne</b>						
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe*						
<b>Koszty sumaryczne</b>						

\*Obejmują koszty programu lekowego (podania leków, kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty monitorowania pacjentów nieleczonych

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Przyjęta przez wnioskodawcę w analizie podstawowej populacja docelowa, która zostanie objęta leczeniem już w I roku analizy, może być niedoszacowana ponieważ wg eksperta ankietowanego przez Agencję obecnie nawet ok. 4000 pacjentów może spełniać kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 3-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Aktualnie brak jest leków stosowanych w omawianym wskazaniu.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przyjęto założenie, że tylko jeden z dwóch leków zawierających somatropinę (Genotropin i Omnitrope) będzie refundowany w omawianym wskazaniu (procedura przetargu centralnego), w związku z czym lek ten przejmie 100% udziału w rynku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Uwzględniono te same komparatory.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek nie jest aktualnie refundowany w ocenianym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Określone we wniosku refundacyjnym wielkości dostaw wnioskowanego leku są wystarczające do pokrycia zapotrzebowania obliczonego w scenariuszu podstawowym i minimalnym, natomiast zbyt małe do pokrycia zapotrzebowania w scenariuszu maksymalnym.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przedstawiono wariant minimalny i maksymalny analizy. Wpływ parametrów niepewnych testowano w ramach analizy wrażliwości.

nd - nie dotyczy, ? - trudne do oceny

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Parametrem modelu, który budzi największe wątpliwości analityków Agencji jest przyjęta przez wnioskodawcę liczba pacjentów, która będzie leczona w I roku po rozpoczęciu refundacji leku Genotropin w ramach proponowanego programu lekowego. Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących ocenianej populacji docelowej w Polsce, wnioskodawca postanowił skorzystać z danych epidemiologicznych przedstawionych w międzynarodowych publikacjach.

W analizie wnioskodawcy populację nowych pacjentów włączanych corocznie do proponowanego programu lekowego oszacowano w zależności od wariantu [redacted] chorych. Dane te są jednak niższe od danych przytoczonych przez eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT, który oszacował iż obecnie w Polsce może być ok. 8000 chorych na ciężką postać GHD, z czego ok. połowa może spełniać kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Z danych NFZ zamieszczonych w AWA Omnitrope 2019 wynika, że w 2018 roku w rejestrze płatnika publicznego widniało ponad 2700 dorosłych chorych ze zdiagnozowaną niedoczynnością przysadki. Należy jednak wziąć pod uwagę, pewne ograniczenia dotyczące tych danych. Z jednej strony wśród tych chorych są pacjenci, którzy nie będą mogli być zakwalifikowani do nowego programu lekowego (np. z powodu GHD w stopniu lekkim lub współistniejącej choroby nowotworowej), a z drugiej strony jak przyznają eksperci kliniczni ankietowani przez wnioskodawcę, wielu dorosłych chorych cierpiących na GHD, nie jest ujętych w żadnych rejestrach ze względu na brak leczenia osób powyżej 18 lat. W związku z rozbieżnością danych analitycy Agencji, w ramach obliczeń własnych, przedstawili dodatkowy wariant uwzględniający liczebność populacji oszacowaną przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT.

[redacted] W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził dodatkowy wariant oszacowania zakładający stosowanie maksymalnej dopuszczalnej w ramach wnioskowanego programu lekowego dawki dobowej leku wynoszącej 0,8 mg. Należy zwrócić uwagę, że przyjęcie maksymalnej dawki istotnie zwiększa koszty ponoszone przez płatnika publicznego ([redacted]).

W modelu AWB uwzględniono koszty wykorzystane w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia dotyczące kosztów w analizie ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował scenariusze skrajne uwzględniające [redacted] liczbę nowych pacjentów w każdym roku analizy. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił również wyniki scenariuszy zakładających:

- różne warianty dawkowania somatropiny (0,1 - 0,8 mg/dzień),
- alternatywną wartość prawdopodobieństwa przerwania leczenia z przyczyn ogólnych w przeliczeniu na miesięczny cykl modelu (0,373%) wg publikacji Abs 1999,
- średni wiek chorych rozpoczynających leczenie (41,5 lat) oraz odsetek kobiet wśród populacji docelowej (32,8%) na podstawie badań klinicznych (Dubiel 2018, Bollerslev 2005),
- większą częstotliwość wizyt monitorujących leczenie (8),

Największy wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego występuje w scenariuszu:

[REDACTED]

[REDACTED]

Natomiast najmniejszy wzrost wydatków NFZ zaobserwowano w przypadku scenariusza:

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ**

Wariant	Bez RSS [zł]			Z RSS [zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dawkowanie 0,1 mg/d	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dawkowanie 0,8 mg/d	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rozkład wieku i płci (41,5 lat i 31,6% kobiet)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia (0,37%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba wizyt monitorujących (8)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ponieważ istnieją duże rozbieżności pomiędzy przyjętą przez wnioskodawcę liczbą pacjentów ([REDACTED]), którzy będą kwalifikować się do wnioskowanego programu lekowego już w 1. roku analizy, a szacunkami eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję (4000 pacjentów), w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji postanowili przedstawić wyniki scenariusza uwzględniającego większą populację.

Analitycy przyjęli założenie, że pacjenci będą do leczenia włączani stopniowo (333 osoby co miesiąc), zatem na koniec pierwszego roku analizy populacja leczonych somatropiną we wnioskowanym PL będzie wynosić 3996 pacjentów. Populację nowych pacjentów włączanych do PL w kolejnych latach analizy jak również pozostałe założenia modelu pozostawiono bez zmian w porównaniu do analizy podstawowej wnioskodawcy.

Wyniki obliczeń własnych wskazują, że uwzględnienie populacji oszacowanej przez eksperta klinicznego [REDACTED]

**Tabela 41. Wyniki obliczeń własnych – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ**

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

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

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę wykazały wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego, niezależnie od uwzględnienia bądź nieuwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka.

Prognozowane wydatki NFZ związane z objęciem refundacją leku Genotropin to ok. [redacted] refundacji uwzględniając RSS. W przypadku nieuwzględnienia RSS wydatki inkrementalne NFZ wynikające z objęcia refundacją wnioskowanego leku wyniosą odpowiednio [redacted].

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na koszty inkrementalne mają minimalny i maksymalny wariant liczebności populacji docelowej oraz dawkowania somatropiny. W wariancie minimalnym populacji wzrost wydatków NFZ jest [redacted] w porównaniu do wariantu podstawowego, natomiast w wariancie maksymalnym następuje [redacted]. Przyjęcie maksymalnej dopuszczanej w programie lekowym dawki somatropiny skutkuje wzrostem wydatków inkrementalnych [redacted], natomiast przyjęcie minimalnej dawki leku powoduje, że wzrost wydatków NFZ jest mniejszy [redacted].

Największe wątpliwości analityków budzą założenia dotyczące liczebności populacji docelowej. Wnioskodawca swoje szacunki oparł na danych epidemiologicznych przedstawionych w publikacjach międzynarodowych oraz na opracowanych w 2014 roku prognozach GUS dotyczących przewidywanej populacji osób dorosłych w Polsce. Zarówno dane NFZ (przedstawione w AWA Omnitrope 2019), jak i szacunki eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT wskazują, że przyjęta przez wnioskodawcę liczba pacjentów, którzy zostaną włączeni do proponowanego programu lekowego w I roku analizy może być zaniżona. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne wariantu maksymalnego AWB, który uwzględniał populację oszacowaną przez eksperta. Wyniki tego scenariusza wskazują, że wydatki NFZ w wariancie uwzględniającym RSS mogą [redacted].

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W związku z dodatkowymi wydatkami z budżetu płatnika publicznego, związanymi z objęciem refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w omawianym wskazaniu, wykazanymi w analizie wpływu na budżet, wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, które pozwoliłoby na pokrycie tych wydatków .

Proponowane rozwiązanie polega na możliwości uwolnienia dodatkowych środków wynikającej z wprowadzenia odpowiedników dla leku rytuksymab. Prawa ochrony patentowej dla tego leku wygasają z końcem 2019 roku, zatem należy spodziewać się generowania oszczędności od 2020 r. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

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

### Kryteria kwalifikacji

W analizowanym programie lekowym leczenia ciężkiego niedoboru wzrostu u pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie wprowadzono zmianę względem programu lekowego proponowanego przy ocenie wniosku refundacyjnego dla leku Omnitrope. Zmiana dotyczy kryterium włączenia pacjentów, ponieważ wg aktualnie ocenianego PL do leczenia somatropiną dopuszczani byłiby również pacjenci z prawidłowym poziomem stężenia IGF-1, ale w dolnym przedziale zakresu referencyjnego.

Wg ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję rozszerzenie kryteriów włączenia jest zasadne gdyż *"prawidłowe stężenie IGF-1 u osoby dorosłej nie wyklucza ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu"*. Wprowadzenie szerszego kryterium włączenia do PL w tym zakresie sugerowali również eksperci kliniczni ankietowani w ramach przygotowania raportu dla leku Omnitrope.

### Monitorowanie leczenia

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

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.11.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Genotropin, somatropin, growth hormone deficiency. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących leczenia somatropiną dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu – 4 pozytywne (HAS 2014, SMC 2010, CADTH 2013 i NICE 2003) oraz 2 pozytywne pod warunkiem obniżenia ceny (PBAC 2017 i PTAC 2010). Rekomendacje HAS i SMC dotyczyły leku Omnitrope, czyli produktu biopodobnego do leku Genotropin. W rekomendacji NICE 2003 zalecono stosowanie somatropiny u osób dorosłych z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, które mają obniżoną jakość życia (co najmniej 11 pkt wg kwestionariusza QoL-AGHDA).

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

Szczegółowy opis rekomendacji przedstawiono poniżej.

**Tabela 42 Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla produktu Genotropin w leczeniu GHD**

Organizacja, rok (Kraj)	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC 2017 (Australia)	<b><u>Rekomendacja dotyczy wszystkich leków zawierających somatropinę</u></b> PBAC rekomenduje wpisanie somatropiny na listę leków refundowanych w leczeniu pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, oraz u których wystąpiło znaczne pogorszenie jakości życia. Wg autorów rekomendacji somatropina zapewnia niektórym pacjentom znaczącą poprawę skuteczności w porównaniu ze standardową opieką. W listopadzie 2016 r. PBAC odroczył decyzję o umieszczeniu tego leku w wykazie, aby uzyskać dalszą analizę porównawczą zakresu korzyści klinicznych zapewnianych przez somatropinę, a w 2017 roku zalecił dostosowanie ceny leku tak aby eliminowała niepewność co do jego kosztowej opłacalności.
CADTH 2013 (Kanada)	<b><u>Rekomendacja dotyczy leku Genotropin u dorosłych pacjentów z niedoborem GH</u></b> Komitet rekomenduje umieszczenie leku na liście produktów refundowanych. Nie ma dowodów na różnice farmakodynamiczne i farmakokinetyczne pomiędzy lekiem Genotropin a innymi produktami leczniczymi zawierającymi somatropinę.
HAS 2014 (Francja)	<b><u>Rekomendacja dotyczy leku Omnitrope</u></b> HAS rekomenduje wprowadzenie leku na listę produktów refundowanych m.in w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych, zaznaczając że korzyść ze stosowania w tej grupie pacjentów jest umiarkowana.
PTAC 2010 (Nowa Zelandia)	<b><u>Rekomendacja dotyczy leku Genotropin</u></b> PHARMAC pozytywnie zaopiniował finansowanie somatropiny u pacjentów dorosłych i młodzieży cierpiącej na niedobór hormonu wzrostu pod warunkiem obniżenia ceny leku przez producenta.
SMC 2010 (Szkocja)	<b><u>Rekomendacja dotyczy leku Omnitrope u dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem GH</u></b> Zalecenia zawarte w rekomendacji NICE z 2003 roku dotyczące stosowania somatropiny u dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem GH zostały zatwierdzone przez Radę Technologii Zdrowia dla Szkocji. Dostępne badania dowodzą, że produkt leczniczy Omnitrope ma porównywalną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa co produkt referencyjny Genotropin.

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

Skróty: GH – hormon wzrostu; GHD – niedobór hormonu wzrostu; CO GHD – niedobór hormonu wzrostu wieku dziecięcego (ang. *childhood onset growth hormone deficiency*); IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu-1; QoL – jakość życia (ang. *quality of life*); QoL-AGHDA – kwestionariusz oceny jakości życia; SDS – wartość odchylenia standardowego

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

### Genotropin 5,3 mg

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	
Austria	Nie	Nie dotyczy	
Belgia	Poziom refundacji-100%	U pacjenta dorosłego diagnoza musi zostać potwierdzona za pomocą odpowiedniego badania hormonu wzrostu	
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	
<b>Chorwacja</b>	Poziom refundacji-100%	Bez ograniczeń	
Cypr	Nie	Nie dotyczy	
Czechy	Poziom refundacji-100%	Lek stosowany w wyspecjalizowanych placówkach do leczenia wady hormonu somatotropowego	
Dania	Nie	Nie dotyczy	
<b>Estonia</b>	Nie	Nie dotyczy	
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	
Francja	Poziom refundacji-100%	Status leku wyjątkowego: refundowany tylko wtedy, gdy lekarz przepisze lek na konkretnej receptce przeznaczonej wyłącznie na leki wyjątkowe	
<b>Grecja</b>	Nie	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	
Holandia	Nie	Nie dotyczy	
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	
Islandia	Nie	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	
<b>Litwa</b>	Nie	Nie dotyczy	
Luksemburg	Poziom refundacji-100%	U pacjenta dorosłego diagnoza musi zostać potwierdzona za pomocą odpowiedniego badania hormonu wzrostu	
<b>Łotwa</b>	Nie	Nie dotyczy	
Malta	Nie	Nie dotyczy	
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	
<b>Portugalia</b>	Nie	Nie dotyczy	
<b>Rumunia</b>	Nie	Nie dotyczy	
<b>Słowacja</b>	Nie	Nie dotyczy	
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	
Szwecja	Poziom refundacji-100%	Bez ograniczeń	
<b>Węgry</b>	Nie	Nie dotyczy	
Wielka Brytania	Nie	Nie dotyczy	
Włochy	Nie	Nie dotyczy	

\*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 18.12.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

### **Genotropin 12 mg**

**Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	
Austria	Nie	Nie dotyczy	
Belgia	Nie	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	
<b>Chorwacja</b>	Poziom refundacji-100%	Bez ograniczeń	
Cypr	Nie	Nie dotyczy	
Czechy	Poziom refundacji-100%	Lek stosowany w wyspecjalizowanych placówkach do leczenia wady hormonu somatotropowego	
Dania	Nie	Nie dotyczy	
<b>Estonia</b>	Nie	Nie dotyczy	
Finlandia	Poziom refundacji-100%	Wymagane wstępne zatwierdzenie każdego przypadku choroby	
Francja	Poziom refundacji-100%	Status leku wyjątkowego: refundowany tylko wtedy, gdy lekarz przepisze lek na konkretnej recepty przeznaczonej wyłącznie na leki wyjątkowe	
<b>Grecja</b>	Nie	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	
Holandia	Nie	Nie dotyczy	
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	
Islandia	Nie	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Poziom refundacji-100%	Bez ograniczeń	
<b>Litwa</b>	Nie	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	
<b>Łotwa</b>	Nie	Nie dotyczy	
Malta	Nie	Nie dotyczy	
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	
Norwegia	Poziom refundacji-100%	Bez ograniczeń	
<b>Portugalia</b>	Nie	Nie dotyczy	
<b>Rumunia</b>	Nie	Nie dotyczy	
<b>Słowacja</b>	Nie	Nie dotyczy	
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Poziom refundacji-100%	Lek stosowany tylko u pacjentów z udowodnionym niedoborem somatotropiny. W przypadku osób dorosłych konieczne jest wcześniejsze uzyskanie zgody ubezpieczyciela na pokrycie kosztów leczenia	
Szwecja	Poziom refundacji-100%	Bez ograniczeń	
<b>Węgry</b>	Nie	Nie dotyczy	
Wielka Brytania	Nie	Nie dotyczy	
Włochy	Nie	Nie dotyczy	

\*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 18.12.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Genotropin 5,3 mg jest obecnie refundowany w 6 krajach UE i EFTA na 31 wskazanych (w Belgii, Chorwacji, Czechach, Francji, Luksemburgu i Szwecji), w tym w 1 kraju o poziomie PKB zbliżonym do Polski (Chorwacji). Natomiast preparat Genotropin 12 mg jest refundowany w 8 państwach (w Chorwacji, Czechach, Francji, Finlandii, Lichtensteinie, Norwegii, Szwajcarii i Szwecji), w tym w 1 kraju o poziomie PKB zbliżonym do Polski (w Chorwacji).

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 28.10.2019 r., znak: PLR.4600.667.2019.RB, PLR.4600.666.2019.RB (data wpływu do AOTMiT 28.10.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Genotropin (somatropina), w ramach programu lekowego: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”.

Produkt leczniczy Genotropin nie był przedmiotem oceny Agencji, jednak w 2019 roku oceniany był lek Omnitrope, dla którego Genotropin jest lekiem referencyjnym. Stanowisko RP (20/2019) i rekomendacja Prezesa Agencji (17/2019) były pozytywne.

Produkty lecznicze zawierające somatropinę (Omnitrope, Genotropin) refundowane są obecnie w ramach innych programów lekowych: B.19. – Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10 E23); B.38. – Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (ICD-10 N18); B.41. – Leczenie zespołu Pradera – Willi (ICD10 Q87.1); B.42. – Leczenie niskorosłych dzieci z zespołem Turnera (ZT) (ICD-10 Q 96). Dodatkowo lek Omnitrope jest refundowany również w ramach programu lekowego B.64. – Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9).

### Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej interwencji najlepiej odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazał brak leczenia. Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych i wg ekspertów ankietowanych przez Agencję obecnie brakuje opcjonalnych terapii ciężkiego GHD, zatem przyjęcie placebo jako komparatora jest w opinii analityków zasadne.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca przeprowadził porównanie efektywności klinicznej i praktycznej stosowania leku Genotropin u pacjentów dorosłych i młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu (GHD) względem placebo/braku leczenia.

Ze względu na dużą liczbę zidentyfikowanych opracowań wtórnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączano wyłącznie badania opublikowane w 2011 roku lub później (na podstawie daty odcięcia wyszukiwania w największym z odnalezionych przeglądów systematycznych – Hazem 2012). W konsekwencji do przeglądu badań pierwotnych włączono 2 badania RCT porównujące skuteczność somatropiny z placebo (Dubiel 2018, Bollerslev 2005) i fazę przedłużoną randomizowanego badania Bollerslev 2005 – Jorgensen 2011 (badanie jednoramienne). W AWA opisano wyniki przeglądu systematycznego Hazem 2012 oraz badań Dubiel 2018 i Jorgensen 2011.

W przeglądzie Hazem 2012 oraz badaniu Dubiel 2018 nie oceniano wpływu stosowania somatropiny na przeżycie całkowite. W przeglądzie Hazem 2012 odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia względem placebo (w co najmniej jednej domenie użytego kwestionariusza) raportowaną w 11 z 16 badaniach. Wniosek taki nie został potwierdzony w badaniu Dubiel 2018 po 12 miesiącach leczenia. W Dubiel 2018 wykazano natomiast istotnie statystycznie większą niezależność w zakresie funkcji motorycznych i ogółem (kwestionariusz FIM) w grupie rhGH w porównaniu do grupy placebo.

W przeglądzie Hazem 2012 oceniono, że stosowanie somatropiny ma istotny statystycznie wpływ na spadek masy tkanki tłuszczowej, wzrost beztłuszczowej masy ciała oraz na spadek całkowitej masy ciała w porównaniu do placebo. W badaniu Dubiel 2018 po 12 miesiącach terapii nie odnotowano istotnych statystycznie zmian pomiędzy grupą somatropiny a grupą placebo w zakresie stężenia IGF-1 w surowicy, składu i masy ciała (nie badano), parametrów dot. kości (nie badano), gospodarki lipidowej i parametrów biochemicznych krwi (za wyjątkiem poziomu insuliny, który był istotnie statystycznie niższy w grupie somatropiny niż w grupie placebo).

W jednoramiennym badaniu Jorgensen 2011, po 42 miesiącach leczenia, wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia, poprawę poziomu IGF-1 w surowicy, wzrost beztłuszczowej masy ciała, spadek masy tkanki tłuszczowej, wzrost gęstości mineralnej kości (BMD), składu mineralnego kości (BMC) oraz aspiracji szpiku kostnego (BMA), wzrost poziomu cholesterolu HDL, spadek cholesterolu LDL, wzrost poziomu insuliny i C-peptydu w porównaniu do poziomu początkowego.

Publikacje dotyczące danych o skuteczności praktycznej i bezpieczeństwie z rejestru KIMS dotyczącego dorosłych pacjentów zarówno przyjmujących terapię zastępczą rhGH (w postaci preparatu Genotropin), jak i chorych niepoddanych wcześniejszemu leczeniu wskazują na poprawę jakości życia i zmniejszenie 10-letniego ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego po zastosowaniu leku Genotropin.

Oprócz przeglądu systematycznego Hazem 2012 do przeglądu badań wtórnych wnioskodawca włączył 18 innych opracowań wtórnych. Potwierdzają one pozytywny wpływ stosowania hormonu wzrostu na jakość życia, redukcję poziomu cholesterolu całkowitego i LDL, przy jednoczesnym wzroście frakcji HDL. Z włączonych do analizy badań wtórnych wynika, że terapia GH wśród pacjentów z GHD ma znamienny wpływ na redukcję całkowitej masy tkanki tłuszczowej, wzrost beztłuszczowej masy ciała i niższe ryzyko zgonu w porównaniu z populacją pacjentów nieleczonych GH. Można też zaobserwować istotną poprawę w gęstości mineralnej kości po długotrwałej, co najmniej 12 miesięcznej, terapii za pomocą GH. Ryzyko wystąpienia złamań wśród pacjentów leczonych GH obniża się w trakcie terapii do poziomu podobnego do ryzyka złamań w populacji ogólnej. Terapia GH korzystnie wpływa na wydolność mięśniową organizmu pacjentów z GHD poprzez wzrost pułapu tlenowego oraz maksymalnej wydolności organizmu.

## Analiza bezpieczeństwa

W przeglądzie systematycznym Hazem 2012 w zakresie bezpieczeństwa wykazano zwiększenie ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego obrzęku, sztywności stawów i zespołu cieśni nadgarstka w grupie somatropiny względem placebo. Jednocześnie nie odnotowano istotnego wpływu terapii GH na dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze, ryzyko zawału mięśnia sercowego oraz udaru, leczenie wymagające hiperglikemii i wystąpienie lub nawrót nowotworu.

W badaniach pierwotnych włączonych do analizy wnioskodawcy nie raportowano zgonów. W badaniu Dubiel 2018 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie somatropiny były: planowana operacja, ból stawów i nagły atak. Rzadziej w grupie rhGH niż w grupie placebo występowały: bóle stawów, mięśni i głowy, problemy z moczem i suchość w ustach.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych na podstawie ChPL Genotropin (zgłaszanych bardzo często [≥1/10]) należą: ból stawów i obrzęk obwodowy



## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca nie przeprowadził probabilistycznej analizy wrażliwości, co utrudnia oszacowanie niepewności wyników i stanowi ograniczenie analizy. W modelu zidentyfikowano ponadto założenia niepewne dotyczące np. średniego wieku wyjściowego pacjentów oraz horyzontu czasowego analizy. Założenia te były jednak testowane w ramach analizy wrażliwości, a ich zmiana nie powoduje zmiany wnioskowania z analizy ekonomicznej. W rekomendacji refundacyjnej NICE 2003 podkreślano, że somatropina może być kosztowo efektywna w populacji pacjentów, u których nastąpi poprawa jakości życia mierzona za pomocą QoL-AGHDA o co najmniej 7 punktów, co w rejestrze KIMS odnotowano wyłącznie w grupie pacjentów z wyjściową jakością życia  $\geq 12$  punktów.

Wykazano zgodność większości przyjętych założeń z AE Omnitrope.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Genotropin wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu RSS wyniosą ok. [redacted] refundacji. W przypadku nieuwzględnienia RSS wydatki inkrementalne NFZ wynikające z objęcia refundacją wnioskowanego leku wyniosą odpowiednio [redacted].

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na koszty inkrementalne mają liczebność populacji docelowej oraz dawkowanie somatropiny. Przyjęcie maksymalnej liczebności populacji docelowej skutkuje [redacted] przyjęcie maksymalnej dopuszczanej w programie lekowym dawki somatropiny skutkuje wzrostem wydatków inkrementalnych [redacted].

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do przyjętej liczebności populacji docelowej, która wg analizy wrażliwości ma największy wpływ na zmiany kosztów inkrementalnych. Szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej oparto na danych epidemiologicznych oraz na prognozowanej przez GUS w 2014 roku populacji osób dorosłych w Polsce na lata 2019-2021. W związku z niepewnością dotyczącą oszacowanej liczebności populacji docelowej, analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych przedstawili dodatkowy wariant maksymalny analizy, uwzględniając dane szacunkowe przedstawione przez ankietowanego eksperta klinicznego. Wyniki tego scenariusza wskazują na wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego [redacted].

## Uwagi do zapisów programu lekowego

W analizowanym programie lekowym wprowadzono zmianę względem programu lekowego proponowanego przy ocenie wniosku refundacyjnego dla leku Omnitrope. Wg nowego PL do leczenia somatropiną dopuszczani byłiby również pacjenci z prawidłowym poziomem stężenia IGF-1, ale w dolnym przedziale zakresu referencyjnego.

Rozszerzenie kryteriów włączenia jest zasadne wg ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, gdyż "prawidłowe stężenie IGF-1 u osoby dorosłej nie wyklucza ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu". Wprowadzenie szerszego kryterium włączenia do PL w tym zakresie sugerowali również eksperci kliniczni ankietowani w ramach przygotowania raportu dla leku Omnitrope.

Dodatkowo we wnioskowanym PL ocenę leczenia przeprowadza się po 1 miesiącu, w celu ustalenia dawki optymalnej, a następnie co pół roku. Skutkuje to mniejszą częstością wizyt kontrolnych niż sugerowana przez odnalezione wytyczne kliniczne (Endocrine Society 2011).

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących leczenia somatropiną dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu – 4 pozytywne (HAS 2014, SMC 2010, CADTH 2013 i NICE 2003) oraz 2 pozytywne pod warunkiem obniżenia ceny (PBAC 2017 i PTAC 2010). Rekomendacje HAS i SMC dotyczyły leku Omnitrope, czyli produktu biopodobnego do leku Genotropin. W rekomendacji NICE 2003 zalecono stosowanie somatropiny u osób dorosłych z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, które mają obniżoną jakość życia (co najmniej 11 pkt wg kwestionariusza QoL-AGHDA).

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

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W opinii Agencji sposób przeprowadzenia systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych z uwagi na przyjętą datę odcięcia jest niewłaściwy. Koniecznym jest ponowne przeprowadzenie systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych w poprawny sposób i włączenie do analizy klinicznej wszystkich badań pierwotnych co najmniej z najwyższego poziomu wiarygodności, spełniających kryteria PICO.</p>	NIE	Nie uzupełniono, natomiast wyjaśniono przyjęty sposób postępowania.
<p>2. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach analizy ekonomicznej nie uzasadniono przyjęcia jednakowej wartości ryzyka zgonu dla pacjentów w populacji ogólnej oraz w grupie z chorobą niedokrwinną serca i po udarze.</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>3. Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W związku z pozytywnymi rekomendacjami Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT dla leku Omnitrope w analogicznym do obecnie ocenianego wskazaniu, bardzo prawdopodobne jest, iż w przypadku rozpoczęcia refundacji somatropiny w ramach programu lekowego "Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD -10 E23.0)" finansowaniem ze środków publicznych zostaną objęte zarówno lek Omnitrope jak i Genotropin. Zasadne wydaje się w związku z tym przeprowadzenie porównania cen wnioskowanego produktu leczniczego oraz leku Omnitrope w ramach analizy wrażliwości.</p>	NIE	Wyjaśniono iż scenariusz taki nie jest rozpatrywany, ponieważ na dzień złożenia wniosku produkt Omnitrope nie był finansowany ze środków publicznych. Ponadto wyjaśniono, że przeprowadzenie porównania cen wiązałoby się z koniecznością przyjęcia licznych ograniczeń, co obniżałoby wiarygodność analizy. W opinii analityków przeprowadzenie porównania cen jest zasadne i zostało przedstawione w rozdz. 3.1.2.3. AWA. Jednocześnie warto mieć na uwadze, że zgodnie z wyjaśnieniem wnioskodawcy hormon wzrostu nabywany jest w procedurze przetargu centralnego, w którym ceny mogą znacząco odbiegać od cen wynikających z Obwieszczenia Ministra Zdrowia.
<p>4. BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet nie testowano wariantu zakładającego rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Omnitrope w ramach wnioskowanego programu lekowego. Wariant ten jest bardzo prawdopodobny ze względu na wcześniejszą pozytywną rekomendację AOTMiT dla tego leku.</p>		
<p>5. Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie wskazano autora opinii eksperckich oraz nie przedstawiono odpowiedzi eksperta na pytania, które wykorzystano do szacowania liczebności populacji docelowej.</p>	TAK	Podano dane ankietowanych ekspertów klinicznych, natomiast nie udostępniono pytań i odpowiedzi ankietowych.

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

### Informacje wstępne i analiza problemu decyzyjnego:

- nie załączono informacji o konflikcie interesów ekspertów klinicznych ankietowanych w ramach tworzenia analizy.

### Analiza kliniczna:

- przeglądy systematyczne włączone do AKL nie w pełni odpowiadają na postawione pytanie badawcze;
- nie wyjaśniono sposobu interpretacji wyniku SF-36 w badaniu Dubiel 2018. Wynik uzyskany w badaniu nie zawiera się w zakresie 0-100 wskazanym przez wnioskodawcę jako możliwy do uzyskania zakres wyników na kwestionariuszu SF-36.

### Analiza ekonomiczna:

- nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości oraz nie przedstawiono odpowiedniej argumentacji dla odstąpienia od jej przeprowadzenia. W związku z powyższym nie oszacowano niepewności wyników.
- nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu.
- nie przedstawiono oddzielnie i/lub nie oceniono danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej.

### Analiza wpływu na budżet:

- ;

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Appelman-Dijkstra 2013** Appelman-Dijkstra N.M. et al. Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*. 2013, 169, R1-R14.
- Arwert 2005** Arwery L.I. et al. Effects of Growth Hormone Deficiency and Growth Hormone Treatment on Quality of Life in Growth Hormone-Deficient Adults. *Front Horm Res*. 2005, 33, 196-108.
- Barake 2014** Barake M. et al. Effects of Recombinant Human Growth Hormone Therapy on Bone Mineral Density in Adults With Growth Hormone Deficiency: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014, 99, 3, 852-860.
- Bollerslev 2005** Jens Bollerslev, Jostein Halle'n, et al. Low-dose GH improves exercise capacity in adults with GH deficiency: effects of a 22-month placebo-controlled, crossover trial. *European Journal of Endocrinology* (2005) 153 379–387. DOI: 10.1530/eje.1.01971
- Bryant 2002** Bryant J. et al. Clinical effectiveness and costeffectiveness of growth hormone in adults in relation to impact on quality of life: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2002, 6, 19.
- Dubiel 2018** Dubiel R, Callender L, Dunklin C, Harper C, Bennett M, Kreber L, Auchus R and Diaz-Arrastia R (2018) Phase 2 Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) During Rehabilitation From Traumatic Brain Injury. *Front. Endocrinol.* 9:520. doi: 10.3389/fendo.2018.00520
- Giagulli 2017** Giagulli V.A. et al. GH Supplementation Effects on Cardiovascular Risk in GH Deficient Adult Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2017, 17, 285-296.
- Gutierrez 2008** Gutiérrez LP, Koltowska-Häggström M, Jönsson PJ et al. Registries as a tool in evidence-based medicine: example of KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Jan;17(1):90-102.
- Hazem 2012** Ahmad Hazem et al. Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* (2012) 166 13–20. DOI: 10.1530/EJE-11-0558
- Jorgensen 2011** A.P. Jørgensen et al. Favorable long-term effects of growth hormone replacement therapy on quality of life, bone metabolism, body composition and lipid levels in patients with adult-onset growth hormone deficiency. 2011 Growth Hormone Research Society. doi:10.1016/j.ghir.2011.01.001
- Kokshoorn 2011** Kokshoorn N.E. et al. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*. 2011, 164, 657-665.
- Koltowska-Haggstrom 2006** Koltowska-Häggström M, Mattsson AF, Monson JP et al. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? *Eur J Endocrinol*. 2006 Jul;155(1):109-19.
- Koltowska-Haggstrom 2009** Maria Koltowska-Haggstrom et al. Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmaco-economic evaluations. *European Journal of Endocrinology* (2009) 161 S51–S64. DOI: 10.1530/EJE-09-0266
- Maison 2004** Maison P. et al. Impact of Growth Hormone (GH) Treatment on Cardiovascular Risk Factors in GH-Deficient Adults: A Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 89, 5, 2192-2199.
- Moock 2009** Joern Moock, Christin Albrecht, Nele Friedrich, Henry Volzke, Matthias Nauck, Maria Koltowska-Haggstrom, Thomas Kohlmann and Henri Wallaschofski. Health-related quality of life and IGF-1 in GH-deficient adult patients on GH replacement therapy: analysis of the German KIMS data and the Study of Health in Pomerania. *European Journal of Endocrinology* (2009) 160 17–24
- Newman 2015** Newman C.B. et al. Effects of low dose versus high dose human growth hormone on body composition and lipids in adults with GH deficiency: a meta-analysis of placebo-controlled randomized. *Pituitary*. 2015, DOI 10.1007/s11102-014-0571-z.
- Pappachan 2015** Pappachan J.M. et al. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015, doi: 10.1210/jc.2014-3787.
- Rubeck 2009** Rubeck K.Z. et al. Impact of GH substitution on exercise capacity and muscle strength in GH-deficient adults: a meta-analysis of blinded, placebo controlled trials. *Clinical Endocrinology*. 2009, 71, 860-866.
- Schneider 2011** Schneider HJ, Klotsche J, Wittchen HU et al; German KIMS board and of the DETECT study. Effects of growth hormone replacement within the KIMS survey on estimated cardiovascular risk and predictors of risk reduction in patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Dec;75(6):825-30.
- Stochholm 2015** Stochholm K. et al. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Hormone & IGF Research*. 2015, 25, 149-157.
- van Bunderen 2014** van Bunderen C.C. et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: a systematic review of studies on morbidity. *Clinical Endocrinology*. 2014, 81, 1-14.

<b>Widdowson 2008</b>	Widdowson W.M. et al. The Effect of Growth Hormone Replacement on Exercise Capacity in Patients with GH Deficiency: A Metaanalysis. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2008, 93, 11, 4413-4417.
<b>Widdowson 2009</b>	Widdowson M.W. et al. The effect of growth hormone (GH) replacement on muscle strength in patients with GH-deficiency: a meta-analysis. <i>Clinical Endocrinology.</i> 2009, 72, 787-792.
<b>Xue 2013</b>	Xue P. et al. Effects of Growth Hormone Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Growth Hormone Deficient Adults: A Meta-Analysis. <i>International Journal of Endocrinology.</i> 2013, 216107, 1-13.

**Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

<b>AACE 2009</b>	American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients – 2009 update
<b>CADTH 2013</b>	CDEC, Final recommendation Genotropin. CDEC Meeting – November 20, 2013
<b>Endocrine Society 2011</b>	Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. <i>Clin Endocrinol Metab.</i> June 2011, 96(6):1587–1609
<b>GHR 2007</b>	Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. DOI: 10.1530/EJE-07-0631
<b>Has Sante 2014</b>	Transparency committee opinion Genotropin somatropin. 2014
<b>NICE 2003</b>	Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. Technology appraisal guidance Published: 27 August 2003
<b>Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego GHD 2018</b>	Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po Zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie. <i>Endokrynologia Polska Tom/Volume 69; Numer/Number 5/2018 ISSN 0423–104X</i>
<b>PBAC 2017</b>	July 2017 pbac meeting – positive recommendations. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-07/positive-recommendations-2017-07.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-07/positive-recommendations-2017-07.pdf</a>
<b>PS/ENA 2008</b>	Guidelines for the treatment of growth hormone excess and growth hormone deficiency in adults. <i>J. Endocrinol. Invest.</i> 31: 820-838, 2008
<b>PTAC 2010</b>	PHARMAC. Funding of somatropin treatment for growth hormone deficient adults and adolescents will commence on 1 April 2010
<b>SMC 2010</b>	SMC, rekomendacja dla produktu Omnitrope; <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/somatropin_Omnitrope_FINAL_January_2010_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/somatropin_Omnitrope_FINAL_January_2010_for_website.pdf</a>

**Pozostałe publikacje**

<b>AWA 2019</b>	<b>Omnitrope</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Omnitrope (somatropina) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”. Nr: OT.4331.4.2019
<b>AWA 22/2014</b>	<b>OT-4351-</b>	Analiza weryfikacyjna dla leku Omnitrope (somatropinum) we wskazaniu: Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR; ICD-10 R 62.9).
<b>AWA 2017</b>	<b>Jardiance</b>	Analiza weryfikacyjna dla leku Jardiance, (empagliflozium), w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Nr zlecenia 29/2017.
<b>AE Omnitrope</b>		NUEVO HTA. Somatropina (Omnitrope®) w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Analiza ekonomiczna. 2018.
<b>Bansback 2002</b>		Bansback N, Brazier J, Chilcott J et al. Clinical and cost effectiveness of recombinant human growth hormone (somatropin) in adults. 10 April 2002. School of Health and Related Research (SchARR).
<b>Bolin 2013</b>		Bolin K, Sandin R, Koltowska-Häggström M et al. The cost-effectiveness of growth hormone replacement therapy (Genotropin®) in hypopituitary adults in Sweden. <i>Cost Effectiveness and Resource Allocation</i> 2013, 11:24.
<b>ChPL Genotropin</b>		Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Genotropin
<b>ChPL Omnitrope</b>		Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Omnitrope
<b>Gaillard 2012</b>		Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad AC et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. <i>European Journal of Endocrinology</i> (2012); 166: 1069–1077.
<b>Oświęcimska 2016</b>		Joanna Oświęcimska, Wojciech Rocznik, Agata Mikołajczak, Agnieszka Szymiak. Niedobór hormonu wzrostu u dzieci i młodych dorosłych. <i>Postepy Hig Med Dosw</i> (online), 2016; 70: 928-937
<b>Sassolas 1999</b>		Sassolas G, Chazot FB, Jaquet P et al. GH deficiency in adults: an epidemiological approach. <i>Eur J Endocrinol.</i> 1999 Dec;141(6):595-600.

**Stochholm 2006**

Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2006 Jul;155(1):61-71.

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Somatropina (Genotropin) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie – analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], 2019;
- Załącznik 2. Somatropina (Genotropin) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie – analiza kliniczna [REDACTED], 2019;
- Załącznik 3. Somatropina (Genotropin) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie – analiza ekonomiczna, [REDACTED], 2019;
- Załącznik 4. Somatropina (Genotropin) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie – analiza wpływu na budżet, [REDACTED], 2019;
- Załącznik 5. Somatropina (Genotropin) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie – analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], 2019;
- Załącznik 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla leku Genotropin zgodnie z uwagami AOTMiT.