

Rekomendacja nr 1/2020

z dnia 17 stycznia 2020 r.

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Genotropin 12 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 mg (36 j.m.), 5 jednorazowych, kod EAN 05909990887170;
- Genotropin 5,3 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 mg (16 j.m.), 5 jednorazowych, kod EAN 05909990887095.

we wskazaniu: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz uwzględniając rekomendację Prezesa AOTMIT nr 17/2019 w sprawie objęcia refundacją produkt leczniczy Omnitrope uważa, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Omnitrope, dla którego Genotropin jest lekiem referencyjnym, został oceniony przez AOTMIT w analogicznym wskazaniu i otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMIT, przy korzystniejszych warunkach finansowania niż zaproponowane dla aktualnie ocenianej technologii medycznej.

W ramach leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, nie wskazano alternatywnego leczenia, obecnie dostępnego dla pacjentów, wobec wnioskowej technologii lekowej.

Badania pierwotne włączone do przeglądów systematycznych załączonych do analiz Genotropin oraz Omnitrope, różnią się między sobą, co jest spowodowane odmiennymi kryteriami kwalifikującymi badania do analizy klinicznej. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego Omnitrope we wnioskowanym wskazaniu oparto na trzech badaniach klinicznych

z randomizacją (Sneppen 2002, Sathivageeswaran 2007, Bex 2002), w których oceniano efektywność kliniczną preparatu Genotropin. W ramach oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa Genotropin został włączony przegląd systematyczny - Hazem 2012, 1 badanie randomizowane z grupą kontrolną (Dubiel 2018) oraz 1 badanie jednoramienne (Jorgensen 2011). Badania pierwotne w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym włączonym do niniejszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa, zostały włączone z datą odcięcia po 2011 roku. Powyższe podejście jest związane ze znaczącą liczbą odnalezionych badań i zostało uzasadnione datą przeprowadzonego wyszukiwania w ramach największego odnalezionego przeglądu systematycznego – Hazem 2012.

Kryteria selekcji w obu przeglądach systematycznych zostały uznane za wystarczające do oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych produktów, a wnioski płynące z obu analiz są spójne w odniesieniu do skuteczności somatropiny we wskazaniu: leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Dodatkowo, w ramach oceny skuteczności praktycznej, włączono do analizy publikacje opierające się na rejestrze danych dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej: KIMS (*Pfizer International Metabolic Database*).

Wyniki przeglądu Hazem 2012 wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia w grupie stosującej GH względem grupy stosującej PLC w 11 z 16 włączonych do przeglądu badań. Dodatkowo odnotowano istotny statystycznie spadek masy tkanki tłuszczowej, wzrost beztłuszczowej masy ciała oraz spadek całkowitej masy ciała u pacjentów stosujących GH.

W badaniu Dubiel 2018 w okresie obserwacji 12 miesięcy wyniki badania wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść grupy stosującej somatropinę (rhGH, ludzki rekombinowany hormon wzrostu (ang. *recombinant human growth hormone*)) względem grupy pacjentów stosującej PLC w odniesieniu do kwestionariusza FIM (ang. *Functional Independence Measure*). Kwestionariusz umożliwia pomiar niezależności funkcjonalnej pacjenta. Wyniki badania nie wykazują jednak istotnej statystycznie poprawy jakości życia względem grupy stosującej PLC.

W jednoramiennym badaniu Jorgensen 2011, po 42 miesiącach leczenia, wykazano różnice istotne statystycznie między innymi w zakresie poprawy jakości życia i surogatowych punktów końcowych (poziomu IGF-1 w surowicy, wzrostu beztłuszczowej masy ciała czy spadku masy tkanki tłuszczowej, względem wartości początkowych).

Publikacje opierające się o rejestr KIMS wskazują na poprawę jakości życia i zmniejszenie 10-letniego ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego po zastosowaniu leku Genotropin.

Wyniki dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii lekowej wskazują na skuteczność terapii względem stosowania placebo (PLC).

W zakresie bezpieczeństwa w przeglądzie systematycznym Hazem 2012 wykazano zwiększenie ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego obrzęku, sztywności stawów i zespołu cieśni nadgarstka w grupie somatropiny względem grupy stosującej 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.

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest oparcie jej częściowo na opracowaniach wtórnych a częściowo na badaniach pierwotnych i arbitralny wybór daty odcięcia badań pierwotnych. Chociaż dane z opracowania wtórnego dotyczą znacznej liczby pacjentów, to wnioskowanie na jego podstawie ma ograniczony charakter, ze względu na różne kryteria włączania badań pierwotnych do opracowania wtórnego.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce braku leczenia z perspektywy NFZ

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oszacowano liczebność nowo włączanych pacjentów, którzy mogliby zastosować włączoną do programu lekowego, w pierwszym roku refundacji w na [] osób oraz drugim i trzecim roku na [] pacjentów rocznie. Jeden z ekspertów klinicznych, wskazał jednak że liczba pacjentów, która aktualnie mogłaby kwalifikować się do programu, sięga 4000 osób.

Uwzględniając powyższe dane, inkrementalny wpływ na budżet płatnika przy pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku, wynosi []

Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji. Alternatywne oszacowania Agencji dla wariantu maksymalnego, przeprowadzone na podstawie liczebności określonej przez eksperta klinicznego, wskazują na możliwy []

Program lekowy zaproponowany w ramach wniosku dotyczącego produktu leczniczego Omnitrope oraz aktualnie omawianego wniosku dotyczącego produktu leczniczego Genotropin, różni się w kontekście kryteriów włączenia pacjentów, dopuszczając do udziału w programie lekowym pacjentów ze stężeniem IGF-1 również z niższego przedziału referencyjnego dla IGF-1. Warto jednak wskazać, że eksperci kliniczni uznali tę zmianę za korzystną.

Przedmiot wniosku

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

- 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 z proponowaną ceną zbytu netto: [REDACTED]
- 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 z proponowaną ceną zbytu netto: [REDACTED]

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

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

Problem zdrowotny

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

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

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

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

Okres życia człowieka między uzyskaniem wzrostu końcowego a 25–30 r.ż. uważa się za niezwykle istotny dla dojrzewania tkanek. W praktyce uznaje się, że człowiek osiąga 98–99% wzrostu ostatecznego, gdy jego wiek kostny wynosi 14–15 lat u dziewczynki i 16–17 lat u chłopca, a tempo wzrostu spada poniżej 3 cm/rok.

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

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

Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o odnalezione wytyczne oraz opinie ekspertów klinicznych należy wskazać, że brak jest obecnie leczenia alternatywnego leczeniu ciężkiego GHD. Uwzględniając powyższe, za technologię alternatywną uznano brak leczenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Omnitrope zawiera substancję czynną somatropinę.

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 wychwyt 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.

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

- dzieci z:
 - Zaburzeniami wzrostu związanymi z niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu i zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera lub przewlekłą niewydolnością nerek;
 - Zaburzeniami wzrostu (obecny wzrost < -2,5 SD i wzrost standaryzowany wzrostem rodziców < -1 SD) u dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego (SGA), z masą i (lub) długością urodzeniową poniżej -2 SD, które nie odrobiły niedoboru wzrostu (HV SD < 0 w ciągu ostatniego roku) do wieku 4 lat lub później;
 - zespół Pradera-Willego (PWS), w celu poprawy wzrostu i budowy ciała. Rozpoznanie zespołu PWS powinno zostać potwierdzone odpowiednimi badaniami genetycznymi;
- dorosłych jako terapia zastępcza ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu.

Wnioskowane wskazanie odpowiada wskazaniom rejestracyjnym ocenianego leku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa włączono opracowania wtórne oraz pierwotne, które ze względu na wysoką liczbę odnalezionych publikacji zostały włączone do analizy z datą odcięcia w 2011 roku, czyli zgodnie z datą przeprowadzonego wyszukiwania w ramach przeglądu Hazem 2012.

Przegląd systematyczny:

- Hazem 2012 – Cel przeglądu: Podsumowanie dostępnych danych z badań RCT dotyczących wpływu terapii GH u dorosłych ze zdiagnozowanym niedoborem GH na QoL (Jakość życia ang. *Quality of Life*), skład ciała (masa ciała, zawartość tłuszczu, beztłuszczowa masa ciała, gęstość mineralna kości, BMI), wyniki dotyczące funkcjonowania i zdarzenia nieporządane.
 - Interwencja: somatropina (8 różnych preparatów);
 - Okresy obserwacji: Od 3 do 24 miesięcy;
 - Do przeglądu włączono 54 badania randomizowane z grupą kontrolną (RCT, ang. *randomized controlled trial*) w których w sumie uczestniczyło 3438 pacjentów;
 - Ocena jakości badania: Przegląd systematyczny oceniono w skali AMSTAR na 10/11 punktów. Odjęto 1 punkt za brak przedstawienia wykazu badań włączonych i wykluczonych z analizy.

Badania pierwotne:

- Dubiel 2018 – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie RCT.
 - Interwencja i liczebność pacjentów:
 - Grupa badana: rhGH (Genotropin) – 31 pacjentów;
 - Grupa kontrolna: placebo (PLC) – 32 pacjentów.
 - Okres obserwacji: 12 miesięcy;
 - Ocena jakości badania została wykonana za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration:
 - Niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego określono w domenach: zaślepienie uczestników personelu medycznego, niekompletności danych oraz selektywnego raportowania.
 - Niejasne ryzyko popełnienia błędu systematycznego 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).
- Jorgensen 2011 (faza przedłużona badania Bollerslev 2005) – wieloośrodkowe, prospektywne badanie jednoramienne;

- Interwencja i liczebność pacjentów:
 - Grupa badana: rhGH – 39 pacjentów;
- Ocena jakości badania: badanie oceniono w skali NICE na 6/8 punktów. Dwa punkty zostały odjęte za brak stwierdzenia, że pacjenci byli kolejno włączani do badania oraz za brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy pacjentów (np. Wg stopnia zaawansowania chorób, charakterystyki pacjentów, innych pacjentów).

Skuteczność praktyczną oraz bezpieczeństwo preparatu Genotropin przeprowadzono na podstawie publikacji opartych ma rejestrze 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 analizy 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 analizie klinicznej zastosowano następujące skale oraz kwestionariusze:

- SF-36 (ang. *Short form-36 general health survey*) – kwestionariusz służący do oceny jakości życia. Kwestionariusz ogólny, w którym wyniki są znormalizowane do zakresu skali od 0 do 100. Wyższa punktacja wskazuje na lepszą jakość życia;
- SWLS (ang. *Satisfaction with Life Scale*) – skala dot. oceny satysfakcji z życia, zawierająca 5 stwierdzeń, które badany ocenia, przez określenie stopnia w jakim każde z nich odnosi się do jego dotychczasowego życia. Im wyższa punktacja tym większe zadowolenie pacjenta z życia;
- PHQ-9 (ang. *Patient Health Questionnaire*) – kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-9, składa się z 9 pytań dot. częstotliwości występowania u pacjentów problemów związanych z depresją. Wyższy wynik wskazuje na cięższą depresję;
- HSCL-58 (ang. *Hopkins Symptom Checklist-58*) – kwestionariusz składający się z 58 pozycji, z których każda oceniana jest przez pacjenta w 4-stopniowej skali. Niska punktacja odpowiada lepszej jakości życia;
- AGHDA (ang. *Assesment of Growth Hormone Deficiency in Adults*) – kwestionariusz specyficzny dla choroby, jednowymiarowy, oparty na potrzebach pacjentów. Skala AGHDA mieści się w zakresie od 0 do 25. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia;
- FIM (ang. *Functional Independence Measure*) – 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. *Disability Rating Scale*) – Skala oceny niepełnosprawności opracowana została na potrzeby śledzenia postępów u pacjentów po TBI (Przenikliwe urazowe uszkodzenie mózgu). Maksymalna liczba punktów to 29, która odpowiada stanowi wegetatywnemu, natomiast 0 przypisane jest pacjentom bez niepełnosprawności.
- GOAT (ang. *Galveston Orientation Assessment Test*) – 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;
- GOSE (ang. *Glasgow Outcome Scale-Extended*) – 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 cięższa niepełnosprawność, niższa niepełnosprawność umiarkowana, wyższa niepełnosprawność umiarkowana, niższy dobry powrót do zdrowia, wyższy dobry powrót do zdrowia);

- CVLT (ang. *California Verbal Learning Test*) – 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. *Trail Making Test*) 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 (im krótszy tym lepszy);
- COWA (ang. *Controlled Oral Word Association Test*) – 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. Wyższy wynik otrzymany w teście oznacza lepszą płynność językową;
- FSS (ang. *Fatigue Severity Scale*) – 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;
- BSI (ang. *Brief Symptom Inventory*) – 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;
- RPQ (ang. *Rivermead Post Concussion Symptom Questionnaire*) – 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.

Skuteczność kliniczna

Badania wtórne: przegląd systematyczny Hazem 2012

W ramach metaanalizy odnotowano pozytywny wpływ terapii GH na skład ciała:

- spadek masy tkanki tłuszczowej: -2,56 kg (95% CI: -2,97; -1,3);
- wzrost beztłuszczowej masy ciała: 1,38 kg (95% CI: 1,10; 1,65);
- spadek całkowitej masy ciała: -2,31 kg (95% CI: -2,66; -1,96).

Brak istotnych statystycznie zmian w BMI (Wskaźnik masy ciała ang. *body mass index*) i BMD (Gęstość mineralna kości ang. *bone mineral density*).

Istotna statystycznie poprawa jakości życia raportowana była w 11 z 16 badań.

Wnioski autorów przeglądu: Terapia GH jest skuteczna w zmniejszaniu masy ciała i beztłuszczowej masy ciała, przy jednoczesnym zwiększaniu beztłuszczowej masy ciała. Terapia GH poprawia wybrane wskaźniki jakości życia, jednak wnioskowanie ma ograniczony charakter ze względu na heterogeniczność wskaźników.

Badania pierwotne

Przeżycie – istotny klinicznie punkt końcowy

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

Jakość życia – istotny klinicznie punkt końcowy

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 wskazuje na poprawę jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w domenie 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 w domenie zdrowie psychiczne w grupie rhGH pomiędzy 6 a 12 miesiącem leczenia.

Jorgensen 2011

W badaniu wykazano istotną statystycznie poprawę jakości życia w grupie rhGH, względem wartości początkowych, po 42 miesiącu, uzyskanych za pomocą:

- HSCL – 58: suma średnich poszczególnych części=-7,4 (SD=22,4);
- AGHDA: średnia=-2,3 (SD=6,0);
- SF-36: średnia=9,1 (SD=18,4).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między wartościami początkowymi a po 42 miesiącach w odniesieniu do poszczególnych wyników w ramach HSCL-58.

Niezależność funkcjonalna – istotny klinicznie punkt końcowy

Dubiel 2018

W badaniu w okresie obserwacji 12 miesięcy wyniki badania wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść grupy stosującej rhGH względem grupy stosującej PLC w odniesieniu do kwestionariusza FIM:

- w ramach funkcji motorycznych:
 - Średnia w grupie rhGH=83,7 (SD=18,6);
 - Średnia w grupie PLC=66,8 (SD=21,2).
- dla wyniku ogólnego:
 - Średnia w grupie rhGH=108,6 (SD=20,9);
 - Średnia w grupie PLC=87,6 (SD=24,9).

Funkcjonowanie ogólne, funkcje poznawcze i reakcje emocjonalne – istotne kliniczne punkt końcowy

Dubiel 2018

W badaniu w ramach wyników kwestionariuszy oraz testów służących do oceny funkcjonowania ogólnego, funkcji poznawczych i reakcji emocjonalnych wykorzystanych (DRS, GOAT, CVLT, TMT A i B, COWA, FSS, BSI oraz RPQ) w badaniu Dubiel 2018 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą rhGH a grupą placebo w okresie obserwacji 12 miesięcy.

W ramach wyników odnoszących się do stopnia uszkodzenia mózgu w skali GOSE u pacjentów po TBI, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupą badaną i kontrolną w okresie obserwacji 12 miesięcy.

Stężenie IGF-1 – surogatowy punkt końcowy

Niski poziom IGF-1 wskazuje na deficyt hormonu wzrostu po wykluczeniu innych czynników mogących powodować ten stan.

Dubiel 2018

W badaniu odnotowano znaczące statystycznie różnice w poziomie IGF-1 pomiędzy grupą przyjmującą aktywne leczenie, a grupą placebo w 3 i 6 miesiącu leczenia.

W 12 miesiącach leczenia zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

Jorgensen 2011

W badaniu odnotowano istotną statystycznie różnicę w poziomie IGF-1 na korzyść wyniku w 42 miesiącu obserwacji, względem wartości początkowych: średnia=21,3 nmol/L (SD=9,4).

Skład i masa ciała – surogatowy punkt końcowy

Jorgensen 2011

W badaniu analizowano beztłuszczową masę ciała (LBM) oraz masę tkanki tłuszczowej (BMF).

W 42. tyg. obserwacji w grupie rhGH odnotowano istotny statystycznie wzrost średniej końcowej względem średniej początkowej:

- LBM: 52,30 kg (SD=12,55) vs 53,81 kg (SD=12,45);
- BMF: 26,33 kg (SD=8,48) vs 23,18 kg (SD=8,64).

Nie wykazano istotnej statystycznie zmiany masy ciała w ciągu 42 miesięcy obserwacji.

Parametry dot. kości – surogatowy punkt końcowy

Jorgensen 2011

W badaniu jako punkt końcowy badano: gęstość mineralną kości (BMD, ang. *bone mineral density*), skład mineralny kości (BMC, ang. *bone mineral content*) oraz aspirację szpiku kostnego (BMA, ang. *bone marrow aspiration*). Wymienione punkty końcowe rejestrowano dla kręgu lędźwiowego, kości udowej oraz całego kośćca.

W 42. miesiącu leczenia hormonem wzrostu odnotowano istotny statystycznie wzrost średnich wartości względem wartości początkowych (dla całego kośćca):

- BMD: 2,4% (SD=5,3);
- BMC: 4,9% (SD=7,8);
- BMA: 2,2% (SD=4,8).

Gospodarka lipidowa – surogatowy punkt końcowy

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 różnic między grupami rhGH a placebo w 12. miesiącu leczenia.

W badaniu Jorgensen 2011, po 42 okresie obserwacji odnotowano istotny statystycznie:

- Średni wzrost poziomu cholesterolu HDL względem średniej wartości początkowej: 1,19 nmol/L (SD=0,3) vs 1,39 nmol/L (SD=0,39);

- Średni spadek poziomu cholesterolu LDL względem średniej wartości początkowej: 4,02 nmol/L (SD=1,34) vs 3,46 nmol/L (SD=1,0).

Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między początkowymi i końcowymi poziomami cholesterolu całkowitego i trójglicerydów w okresie obserwacji 42 miesiące.

Parametry biochemiczne krwi – surogatowy punkt końcowy

Po 12 miesiącu 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.

Skuteczność praktyczna preparatu Genotropin

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.

Średnia wartość początkowa (obliczona jako średnia ważona liczebnością populacji) jakości życia w rejestrze KIMS wynosiła 12,3 pkt w populacji ogólnej (N=1686).

Wyniki analizy danych z bazy KIMS wskazują, na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów

- w pierwszym roku terapii: średnia zmiana=-4,43 (95% CI: -4,8; -4,1);
- między 1 a 3 rokiem terapii: średnia zmiana=-0,19 (95% CI: -0,3; -0,04).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla wyników między rokiem 1 a 5 dla populacji ogólnej.

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.

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.

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.

Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

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.

W grupie GHD po roku terapii nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie. Po 2 latach terapii zaobserwowano zmiany istotne statystycznie względem wartości początkowych wyznaczone przy pomocy wszystkich 3 ww. algorytmów. Po czterech latach terapii znamienne zmiany względem

wartości początkowej raportowano w przypadku algorytmów Framingham oraz ESC Score, natomiast w PROCAM nie wykazano istotności statystycznej różnic.

Należy mieć również na uwadze, że po 4 latach terapii wyniki dla każdego z algorytmów osiągnęły wartości zbliżone do tych przed rozpoczęciem leczenia.

Bezpieczeństwo

Badania wtórne: przegląd systematyczny Hazem 2012

W ramach metaanalizy odnotowano istotne statystycznie:

- ponad 6-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego obrzęku: (ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio*)) RR = 6,07 (95% CI: 4,34; 8,84);
- ponad 4-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia sztywności stawów: RR = 4,17 (95% CI: 1,40; 12,38);

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do:

- ryzyka wystąpienia zespołu cieśni nadgarstka;
- dyslipidemii;
- nadciśnienie tętnicze;
- ryzyka zawału mięśnia sercowego;
- udaru;
- leczenie wymagające hiperglikemii;
- wystąpienia lub nawrotu nowotworu.

Badania pierwotne

Zgony

W badaniach włączonych do analizy nie raportowano zgonów.

Zdarzenia niepożądane

Dubiel 2018

W badaniu nie odnotowano 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 napad drgawek. Rzadziej w grupie rhGH niż w grupie placebo występowały: bóle stawów, mięśni i głowy, problemy z moczem i suchość w ustach.

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

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

Jorgensen 2011

W badaniu 5 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 podjęto 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.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego 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”.

W ramach wyszukiwania odnaleziono następujące komunikaty instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków:

- EMA (Europejska agencja leków (European Medicines Agency) - na stronie internetowej nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat 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 (Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)) - odnaleziono 3 komunikaty:
 - 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.

Nie odnaleziono żadnych komunikatów na stronie internetowej URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Ograniczenia

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Z udziału w badaniu Dubiel 2018 zrezygnowały 23 osoby (36,5% pacjentów) po 6 miesiącach i 29 osób (46,0%) po 12 miesiącach – wysoki odsetek utraty pacjentów z badania mógł mieć wpływ na utratę mocy statystycznej tej próby do wykazania różnic między grupami w zakresie analizowanych punktów końcowych.
- Istotne statystycznie różnice w pomiarach niezależności funkcjonalnej (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 umożliwił 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.
- Ze względu na liczbę odnalezionych badań dotyczących zastosowania wnioskowanej technologii lekowej w omawianym wskazaniu, uznano za słuszne ograniczenie włączanych publikacji do tych, opublikowanych po 2011 roku. Pewnym odstępstwem jest włączenie badania Bollerslev 2005, które zostało opublikowane przed ustaloną datą. Badanie to jednak zostało uwzględnione w ramach publikacji Hazem 2012, które stanowi fazę przedłużoną powyższego badania.
- Do przeglądu systematycznego Hazem 2012 włączano badania RCT wyłącznie w schemacie grup równoległych, co oznacza, że kryteria włączenia do Hazem 2012 były węższe niż zakładano PS, 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.

Na niepewność wyników mają wpływ:

- 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

dorostym), podczas gdy do wnioskowanego programu lekowego 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.
- W odnalezionych badaniach wtórnych oraz rejestrach nie ograniczono się do włączania pacjentów stosujących jedynie preparat Genotropin.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Instrument dzielenia ryzyka (ang *risk sharing scheme* – RSS)

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy użyteczności kosztów (CUA), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy), która jest tożsama z perspektywą płatnika ze względu na wnioskowane warunki objęcia refundacją (program lekowy). Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej, która oprócz bezpośrednich kosztów medycznych, uwzględniała koszty utraconej produktywności na skutek absenteizmu i bezpośrednie koszty medyczne związane z niedoborem GH u dorosłych. Przyjęto 20-letni horyzont czasowy. W analizie porównano somatropinę (rhGH) z brakiem aktywnego leczenia.

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

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

Wartość ceny zbytu netto dla opakowania Genotropine, przy których koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest równy założonemu progowi opłacalności (147 024 zł), z perspektywy NFZ wynosi:

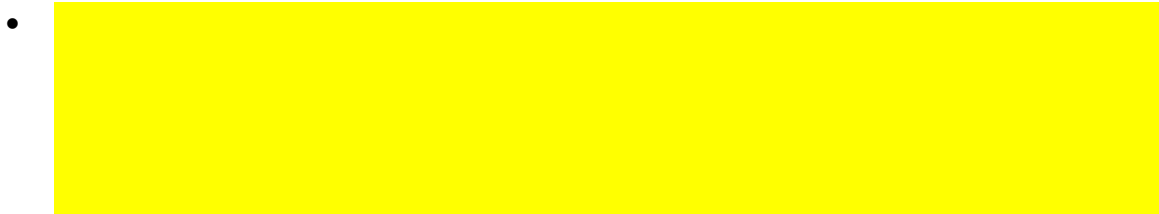
Przeprowadzana analiza wrażliwości wykazała, że:

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- W analizie 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 wrażliwości testowano horyzont dożywności (51 lat), jednak możliwym jest, że takie założenie powinno zostać przyjęte jako podstawowe;
- 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;
- W ramach analizy wrażliwości nie została przeprowadzona probabilistyczna analiza, co utrudnia oszacowanie niepewności wyników;

- W badaniach włączonych do analizy klinicznej 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.



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.



Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

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

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

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

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

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

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

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

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

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Genotropin (somatropina) stosowanej w ramach proponowanego programu lekowego w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u osób dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 3 lata z perspektywy NFZ. Oszacowana liczba pacjentów włączanych do programu w kolejnych latach, która będzie stosować rhGH po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- produktu leczniczego Genotropin (wg wniosku refundacyjnego w wariantach z RSS oraz bez RSS);
- związane 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.

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

- z uwzględnieniem RSS:

[redacted]

- bez uwzględnienia RSS:

[redacted]

W ramach analizy wrażliwości:

- Największy wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego występuje w scenariuszu:

[redacted]

[redacted]

- najmniejszy wzrost wydatków NFZ zaobserwowano w przypadku scenariusza:

Ograniczenia analizy

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 (4000 pacjentów) 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 dla wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet, które uwzględniają populację oszacowaną przez eksperta.

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

Obliczenia własne Agencji

Uwzględniając istniejące znaczne rozbieżności pomiędzy przyjętą przez wnioskodawcę liczbą pacjentów (), którzy będą kwalifikować się do wnioskowanego programu lekowego już w 1. roku analizy, a szacunkami eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję (4000 pacjentów), wykonano obliczenia własne Agencji.

Przyjęto założenie, że pacjenci będą do leczenia włączani stopniowo (333 osoby co miesiąc), zatem na koniec pierwszego roku analizy populacja leczonych somatropiną we wnioskowanym programie lekowym będzie wynosić 3996 pacjentów. Populację nowych pacjentów włączanych do programu 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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwzględniając powyższe oraz możliwe niedoszacowanie liczebności populacji, zaleca się pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w podziale na poszczególne części tego programu.

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".

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 programie 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

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. [redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 publikacji dotyczących praktyki klinicznej w leczeniu GHD:

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

- Growth Hormone Research Society – GHRS 2007 (międzynarodowe).

Odnalezione wytyczne wskazują, że rozpoznanie GHD opiera się na wynikach testów stymulujących (testem z wyboru jest test tolerancji insuliny). Celem terapii jest wyrównanie zaburzeń metabolicznych oraz poprawa jakości życia pacjentów. Dawkowanie rhGH powinno być ustalane indywidualnie, w zależności od stężenia IGF-1, odpowiedzi klinicznej oraz nasilenia działań niepożądanych. Według wytycznych Endocrine Society (2011) pacjenci powinni być oceniani co 1-2 miesiące, a także pół roku po zakończeniu leczenia.

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

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2017 (Australia) – rekomenduje wpisanie somatropiny na listę leków refundowanych w leczeniu pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, oraz u których wystąpiło znaczne pogorszenie jakości życia;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2014 (Francja) – 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;
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2010 (Nowa Zelandia) - pozytywnie zaopiniował finansowanie somatropiny u pacjentów dorosłych i młodzieży cierpiącej na niedobór hormonu wzrostu pod warunkiem obniżenia ceny leku przez producenta;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2010 (Szkocja) - 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;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2013 (Kanada) – 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;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2003 (Wielka Brytania) - rekomendacja pozytywna dot. leków Genotropin i Omnitrope u dorosłych pacjentów z niedoborem GH. W rekomendacji zalecono stosowanie somatropiny u osób dorosłych z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu, które mają obniżoną jakość życia (co najmniej 11 pkt wg kwestionariusza QoL AGHDA).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę 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).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.10.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLD.4600.667.2019RB, PLD.4600.666.2019.RB) odnośnie objęcia refundacją produktu leczniczego Genotropin (somatropina) we wskazaniu: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 1/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Genotropin (somatropinum) w

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

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku w sprawie oceny leku Genotropin (somatropinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”
2. Raport nr OT.4331.61.2019 Genotropin (somatropina) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”, data ukończenia: 2 stycznia 2020 r.