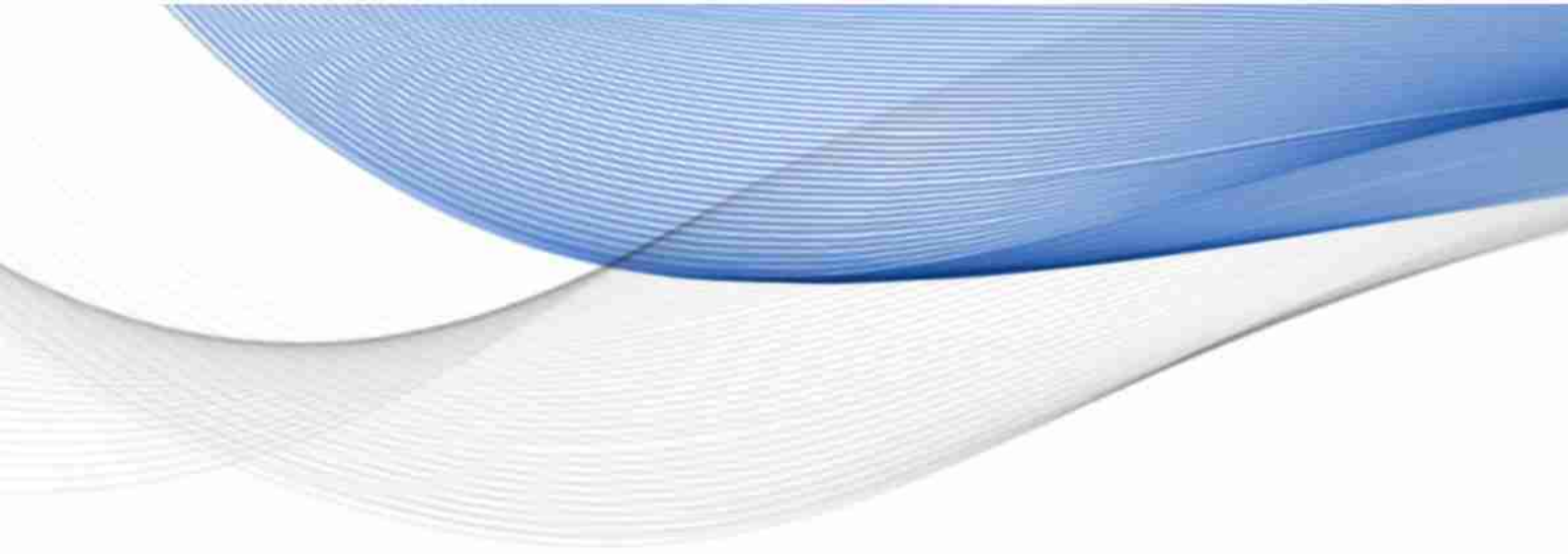




# Somatrogon (Ngenla®) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu

Analiza kliniczna

Warszawa, 2023

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Wkład pracy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Konflikt interesów**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Pfizer Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z o.o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

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

# Spis treści

|                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Spis treści.....                                                                            | 2         |
| Wykaz skrótów i akronimów .....                                                             | 4         |
| Streszczenie .....                                                                          | 6         |
| <b>1 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>                                                 | <b>11</b> |
| <b>2 Cel analizy .....</b>                                                                  | <b>12</b> |
| <b>3 Metodyka.....</b>                                                                      | <b>14</b> |
| 3.1 Strategia wyszukiwania badań.....                                                       | 14        |
| 3.2 Kryteria kwalifikacji badań .....                                                       | 14        |
| 3.3 Strategia ekstrakcji danych.....                                                        | 15        |
| 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....                                    | 16        |
| 3.5 Metody syntezy danych .....                                                             | 17        |
| <b>4 Wyniki .....</b>                                                                       | <b>18</b> |
| 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych .....                                                   | 18        |
| 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....                                                | 19        |
| 4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy .....                                     | 21        |
| 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy .....                                       | 21        |
| 4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....                                          | 28        |
| 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....                         | 32        |
| 4.2.1.4 Opis populacji .....                                                                | 34        |
| 4.2.1.5 Opis punktów końcowych .....                                                        | 36        |
| 4.3 Heterogeniczność badań .....                                                            | 40        |
| 4.4 Analiza skuteczności .....                                                              | 43        |
| 4.4.1 Skuteczność somatrogonu w porównaniu z somatropiną (porównanie bezpośrednie).....     | 43        |
| 4.4.1.1 Tempo wzrastania .....                                                              | 43        |
| 4.4.1.2 Zmiana SDS wzrostu .....                                                            | 45        |
| 4.4.1.3 Zmiana dojrzałości kości .....                                                      | 47        |
| 4.4.1.4 Zmiana SDS IGF-1.....                                                               | 47        |
| 4.4.1.5 Jakość życia .....                                                                  | 49        |
| 4.4.1.5.1 Kwestionariusz DCOA 1.....                                                        | 49        |
| 4.4.1.5.2 Kwestionariusz DCOA 2 .....                                                       | 50        |
| 4.4.1.5.3 Kwestionariusz PGIS-IDA.....                                                      | 52        |
| 4.4.2 Długoterminowa skuteczność somatrogonu .....                                          | 53        |
| 4.4.2.1 2-letni okres obserwacji .....                                                      | 53        |
| 4.4.2.2 6-letni okres obserwacji .....                                                      | 55        |
| 4.5 Analiza bezpieczeństwa .....                                                            | 57        |
| 4.5.1 Bezpieczeństwo somatrogonu w porównaniu z somatropiną (porównanie bezpośrednie) ..... | 57        |

|                    |                                                                                                      |           |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.5.1.1            | Zdarzenia niepożądane ogółem .....                                                                   | 57        |
| 4.5.1.2            | Częste zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia .....                                     | 59        |
| 4.5.1.3            | Zdarzenia niepożądane potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem .....       | 61        |
| 4.5.2              | Długoterminowe bezpieczeństwo somatogonu .....                                                       | 62        |
| 4.5.2.1            | 2-letni okres obserwacji .....                                                                       | 62        |
| 4.5.2.2            | 6-letni okres obserwacji .....                                                                       | 63        |
| 4.6                | Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL ..... | 66        |
| <b>5</b>           | <b>Ograniczenia .....</b>                                                                            | <b>70</b> |
| <b>6</b>           | <b>Dyskusja.....</b>                                                                                 | <b>73</b> |
| 6.1                | Dostępne dane i zastosowane metody .....                                                             | 73        |
| 6.2                | Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....                                                   | 74        |
| <b>7</b>           | <b>Wnioski .....</b>                                                                                 | <b>79</b> |
| <b>8</b>           | <b>Aneks .....</b>                                                                                   | <b>80</b> |
| 8.1                | Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....                                            | 80        |
| 8.2                | Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane .....                                                 | 81        |
| 8.3                | Kryteria Cook’a .....                                                                                | 83        |
| 8.4                | Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych .....                                                   | 84        |
| 8.5                | Zestawienie odrzuconych badań wtórnych .....                                                         | 85        |
| 8.6                | Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych .....                                                | 86        |
| 8.7                | Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych .....                                                      | 87        |
| 8.8                | Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej .....                              | 88        |
| Spis rycin .....   |                                                                                                      | 89        |
| Spis tabel .....   |                                                                                                      | 90        |
| Bibliografia ..... |                                                                                                      | 92        |

## Wykaz skrótów i akronimów

|          |                                                                                                                                                                  |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADHD     | Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. <i>attention deficit hyperactivity disorder</i> )                                                  |
| AE       | Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i> )                                                                                                               |
| AIDS     | Zespół nabytego upośledzenia odporności (ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> )                                                                        |
| AOTMiT   | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                                               |
| BMI      | Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )                                                                                                               |
| CADTH    | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>                                                                                                      |
| CDC      | <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>                                                                                                                |
| ChPL     | Charakterystyka produktu leczniczego                                                                                                                             |
| DCOA     | Kwestionariusz do oceny obciążenia chorobą i preferencji pacjentów (ang. <i>Dyad Clinical Outcome Assessment Questionnaire</i> )                                 |
| EMA      | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i> )                                                                                           |
| FDA      | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )                                                                        |
| GH       | Hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone</i> )                                                                                                                     |
| GHD      | Niedobór hormonu wzrostu (ang. <i>growth hormone deficiency</i> )                                                                                                |
| HAS      | <i>Haute Autorité de Santé</i>                                                                                                                                   |
| HIV      | Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )                                                                                    |
| HSDS     | Zmiana wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu (ang. <i>height standard deviation score</i> )                                                                 |
| HTA      | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )                                                                                         |
| HV       | Tempo wzrastania (ang. <i>height velocity</i> )                                                                                                                  |
| IGF-1    | Insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. <i>insulin-like growth factor 1</i> )                                                                                      |
| IGFBP-3  | Białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. <i>Insulin-like growth factor-binding protein</i> )                                                         |
| IQWiG    | <i>Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>                                                                                                        |
| IRT      | System odpowiedzi internetowych (ang. <i>Interactive Web Response Technology</i> )                                                                               |
| ITT      | Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )                                                                                        |
| LI       | Niedogodność w życiu (ang. <i>Life interference</i> )                                                                                                            |
| n.d.     | Nie dotyczy                                                                                                                                                      |
| NICE     | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>                                                                                                         |
| OLE      | Faza przedłużona badania (ang. <i>Open-label extension</i> )                                                                                                     |
| PBAC     | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee                                                                                                                       |
| PGIS-IDA | Kwestionariusz dotyczący oceny wpływu leczenia na czynności życia codziennego (ang. <i>Patient Global Impression Severity Scale–Impact on Daily Activities</i> ) |
| PICOS    | Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )                                 |
| RCT      | Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )                                                                          |
| RD       | Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )                                                                                                                    |
| rhGH     | Rekombinowany ludzki hormon wzrostu (ang. <i>recombinant human growth hormone</i> )                                                                              |

|      |                                                                                                     |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RR   | Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )                                                        |
| SD   | Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )                                            |
| SDS  | Wskaźnik odchylenia standardowego (ang. <i>standard deviation score</i> )                           |
| SOC  | Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>system organ class</i> )                                   |
| TEAE | Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event</i> ) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                 |

# Streszczenie

## Tło kliniczne

Niedobór hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*, GHD) to stan, w którym wydzielanie hormonu wzrostu przez przysadkę mózgową jest niewystarczające. Może być to stan wrodzony, np. w przypadku zaburzeń rozwojowych mózgu lub nabyty - po urazach głowy lub w przypadku guzów mózgu. Niedobór hormonu wzrostu u dzieci jest rzadką chorobą, która nieleczona powoduje niski wzrost, upośledzony rozwój kości, zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i obniżoną jakość życia związaną ze zdrowiem.

Cel leczenia GHD obejmuje przede wszystkim wyrównanie deficytu hormonu wzrostu oraz zwiększenie szybkości wzrostu w dzieciństwie, które wpływa na osiągnięcie prawidłowego wzrostu w dorosłym wieku.

Somatrogon jest glikoproteiną składającą się z sekwencji aminokwasowej hGH z jedną kopią części C-końcowej peptydu (ang. *C-terminal peptide*, CTP), pochodzącą z podjednostki beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. *human chorionic gonadotropin*, hCG) na końcu N i dwiema kopiami CTP (w tandemie) na końcu C. Za okres półtrwania somatrogonu odpowiadają glikozylacja oraz domeny CTP, co pozwala na dawkowanie raz na tydzień. Somatrogon wiąże się z receptorem hormonu wzrostu (GH) i inicjuje kaskadę sygnałową, której kulminacją są zmiany we wzroście i metabolizmie. Zgodnie ze szlakami sygnałowymi GH wiązanie somatrogonu prowadzi do aktywacji szlaku sygnałowego STAT5b i zwiększenia stężenia IGF-1 w surowicy. Stwierdzono, że stężenie IGF-1 wzrasta w sposób zależny od dawki podczas leczenia somatrogonem, pośrednicząc częściowo w efekcie klinicznym. W rezultacie GH i IGF-1 stymulują zmiany metaboliczne, wzrost liniowy oraz zwiększają tempo wzrostu u dzieci i młodzieży z GHD.

## Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa somatrogonu stosowanego raz w tygodniu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu. Komparator stanowić będzie somatropina, podawana raz na dobę.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane (data wyszukiwania 12.05.2023). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 3 randomizowane, otwarte badania kliniczne: CP-4-006 (Deal 2022), C0311002 (Maniatis 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017), w których oceniano stosowanie somatrogonu raz na tydzień, w porównaniu ze stosowaniem somatropiny raz na dobę, w populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami hormonu wzrostu. Dwa spośród trzech badań zakwalifikowanych do analizy stanowiły randomizowane badania kliniczne III fazy: CP-4-006 (Deal 2022), C0311002 (Maniatis 2022). Badanie CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) to badanie II fazy. W niniejszej analizie, zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL Ngenla®, uwzględniono wyniki wyłącznie dla pacjentów otrzymujących somatrogon w dawce 0,66 mg/kg mc./tydzień. Ponadto, w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono dane z faz przedłużonych badań CP-4-006 i CP-4-004, w których oceniano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo somatrogonu (odpowiednio abstrakt konferencyjny Wajnrajch 2021 i publikacja Zadik 2023).

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność kliniczną somatrogonu w porównaniu z somatropiną oceniono na podstawie wyników kluczowego badania klinicznego typu *non-inferiority* CP-4-006 (Deal 2022) III fazy oraz badania CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) II fazy. Jakość życia pacjentów oceniono na podstawie wyników badania C0311002 (Maniatis 2022) III fazy. We wszystkich badaniach włączonych do analizy oceniano bezpieczeństwo terapii.

Badania CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017) stanowiły randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone metodą grup równoległych, z kolei badanie C0311002 (Maniatis 2022) było przeprowadzone w schemacie krzyżowym (ang. *cross-over*).

### Skuteczność kliniczna somatrogonu w porównaniu z somatropiną w populacji dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu (2 RCT)

Skuteczność kliniczną somatrogonu w porównaniu z somatropiną oceniono na podstawie 12-miesięcznej obserwacji pacjentów z badań CP-4-006 i CP-4-004. Porównanie jakości życia pacjentów leczonych somatrogonem z leczeniem somatropiną oceniono na podstawie badania C0311002 (Maniatis 2022), w którym pacjenci zostali przydzieleni do jednej z dwóch sekwencji leczenia: sekwencji 1. tj. przyjmowania somatropiny raz na dobę przez 12 tygodni, a następnie somatrogonu raz w tygodniu przez kolejne 12 tygodni lub sekwencji 2. tj. przyjmowania somatrogonu raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie przez 12 tygodni somatropiny podawanej raz dziennie.

Skuteczność kliniczną somatrogonu w populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu przedstawiono w oparciu o pierwszorzędowy punkt końcowy badań CP-4-006 i CP-4-004 – zmianę rocznego tempa wzrastania (HV), po 12 miesiącach leczenia oraz następujące drugorzędowe punkty końcowe: zmianę SDS wzrostu, zmianę dojrzałości kości oraz IGF-1 SDS (insulinopodobny czynnik wzrostu 1, ang. *Insulin-like growth factor 1*).

Po 12 miesiącach obserwacji terapia somatrogonem stosowanym raz w tygodniu nie była gorsza (ang. *non-inferior*) od somatropiny podawanej raz na dobę pod względem:

- rocznego tempa wzrastania (badanie III fazy CP-4-006: MD=0,33; 95%CI: -0,24; 0,89; badanie II fazy CP-4-004: MD=-0,60; 95%CI: -2,81; 1,61);
- zmiany SDS wzrostu w stosunku do wartości początkowej (badanie III fazy CP-4-006: MD=0,05; 95%CI: -0,06; 0,16; badanie II fazy CP-4-004: MD=-0,06; 95%CI: -0,49; 0,37);
- zmiany dojrzałości kości (badanie III fazy CP-4-006: MD=-0,01; 95%CI: -0,04; 0,02).

Tempo wzrastania w ujęciu rocznym oraz zmianę SDS wzrostu w stosunku do wartości początkowej oceniano również po 6 miesiącach obserwacji w obu badaniach dotyczących skuteczności stosowania somatrogonu. Wyniki wskazały, podobnie do tych odnotowanych po 12 miesiącach leczenia, że po 6 miesiącach leczenia terapia somatrogonem stosowanym raz w tygodniu nie była gorsza (ang. *non-inferior*) od somatropiny podawanej raz na dobę pod względem:

- rocznego tempa wzrastania (badanie III fazy CP-4-006: MD=0,55; 95%CI: -0,13; 1,23; badanie II fazy CP-4-004: MD=-1,50; 95%CI: -4,71; 1,71);
- zmiany SDS wzrostu w stosunku do wartości początkowej (badanie III fazy CP-4-006: MD=0,06; -95%CI: 0,01; 0,13; badanie II fazy CP-4-004: MD=-0,10; 95%CI: -0,40; 0,20).

Somatrogon podawany raz w tygodniu w badaniu III fazy CP-4-006 spowodował podwyższenie wartości SDS poziomu IGF-1, pośredniczącego w działaniu GH promującym wzrost, ze średniej wynoszącej -1,95 na początku badania do średniej równej 0,65 po 12 miesiącach leczenia. W 12. miesiącu leczenia w badaniu CP-4-006 wartość SDS IGF-1 była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów leczonych somatrogonem raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną podawaną raz na dobę (MD=1,34; 95%CI: 1,02; 1,66).

### Długoterminowa skuteczność somatrogonu (2 RCT)

W badaniu kontynuacyjnym, które stanowiło przedłużenie badania fazy III CP-4-006, 91 pacjentów otrzymywało somatrogon w dawce 0,66 mg/kg mc./tydzień przez co najmniej 2 lata. **Po 2 latach zaobserwowano postępujący wzrost wartości SDS wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu. Wykazano, że zmiana leczenia z somatropiny podawanej raz dziennie na somatrogon podawany raz w tygodniu w drugim roku badania, nie była gorsza (ang. *non-inferior*) od podawania somatrogonu raz w tygodniu przez 2 lata.** W obu grupach, tj. w grupie leczonych od początku somatrogonem oraz w grupie leczonej uprzednio somatropiną, odnotowano podobne wartości w zakresie tempa wzrastania (7,98 vs. 8,23 cm/rok), średniego SDS wzrostu (-1,46 vs. -1,28), średniego BMI (17,84 vs. 17,38 kg/m<sup>2</sup>) oraz średniego wieku kostnego (8,29 vs. 8,34) w 12. miesiącu fazy przedłużonej badania.

W badaniu II fazy CP-4-004 okres obserwacji pacjentów wraz z fazą kontynuacyjną badania wynosił do 6 lat. Średnie tempo wzrastania w ujęciu rocznym w fazie przedłużonej badania wskazało **na trwałą odpowiedź w zakresie wzrostu**, niezależnie od tego, czy pacjenci w badaniu głównym przyjmowali somatrogon czy somatropinę. Średnia SDS wzrostu stopniowo wzrastała od początku głównej części badania (-3,98; SD=1,22) oraz przez cały okres fazy przedłużonej i mieściła się w zakresie normy (-0,69; SD=0,87) do ostatnich raportowanych wyników badania. Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w średnim SDS wzrostu, niezależnie od tego, czy w głównej części badania podawano somatrogon czy somatropinę.

Ocena jakości życia związanej ze stosowaniem somatrogonu w porównaniu z somatropiną w populacji dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu (1 RCT)

Jakość życia oceniono na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego badania Maniatis 2022 - różnica w zakresie poziomu niedogodności w życiu (LI, ang. *overall life interference*) między przyjmowaniem somatrogonu raz w tygodniu a somatropiną podawaną raz dziennie, ocenianą za pomocą kwestionariusza DCOA 1 (ang. *Dyad Clinical Outcome Assessment Questionnaire*) po 12 miesiącach każdego ze schematu leczenia. W ramach drugorzędowych punktów końcowych badania Maniatis 2022 oceniano: pozostałe pytania kwestionariusza DCOA 1, dotyczące obciążenia pacjentów leczeniem (poza LI, ocenianą w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego), wynik kwestionariusza DCOA 2, mający na celu wskazanie preferencji leczenia dotyczących codziennych lub cotygodniowych iniekcji oraz wynik kwestionariusza PGIS-IDA, pozwalający na ocenę wpływu codziennego i cotygodniowego podawania leków na czynności życia codziennego.

Po 6 miesiącach obserwacji **terapia somatrogonem raz w tygodniu w porównaniu do somatropiny przyjmowanej raz na dobę wpłynęła istotnie statystycznie na:**

- **zmniejszenie poziomu ingerencji w życie pacjenta według miernika LI (ang. *overall life interference*) kwestionariusza DCOA 1 (MD=-15,49; 95%CI: -19,71; -11,27);**
- **poprawę w wykonywaniu czynności życia codziennego według kwestionariusza PGIS-IDA (MD=-14,58; 95%CI: -18,72; -10,44).**

Oszacowane różnice w zakresie średniego wyniku dla większości pozostałych zmiennych kwestionariusza DCOA 1 (poza LI, ocenianym w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego) tj. łatwości używania wstrzykiwacza, łatwości przestrzegania harmonogramu wstrzyknięć, wygody stosowania schematu iniekcji, gotowości do kontynuowania schematu iniekcji, obciążenia leczeniem opiekunów i rodziny, pominiętych iniekcji, wykazały statystycznie istotną poprawę w grupie pacjentów leczonych somatrogonem raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną przyjmowaną raz dziennie.

Wyniki kwestionariusza DCOA 2 wskazały, że większość pacjentów/opiekunów preferowała stosowanie somatrogonu raz w tygodniu, w odniesieniu do przyjmowania somatropiny raz dziennie, w większości domen kwestionariusza, z wyjątkiem domeny dotyczącej łatwości użycia wstrzykiwacza. **Znacznie większy odsetek pacjentów/opiekunów preferował stosowanie somatrogonu raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną raz dziennie pod względem: wyboru wstrzykiwacza (88,1% vs. 11,9%), preferowanego schematu wstrzyknięć (91,7% vs. 7,1%), wygody stosowanego schematu wstrzyknięć (95,2% vs. 4,8%) oraz łatwości przestrzegania schematu iniekcji (85,7% vs. 9,5%).** Większość pacjentów/opiekunów zgłosiła, że schemat wstrzyknięć somatrogonu raz w tygodniu w mniejszym stopniu ingerował w życie pacjenta, opiekuna i życie rodzinne (codzienne czynności, czynności

społeczne, rekreacja/rozrywka, spędzanie nocy poza domem, podróże) niż podawanie somatropiny raz dziennie.

#### Bezpieczeństwo somatrogonu w porównaniu z somatropiną w populacji dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu (3 RCT)

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w populacji całkowitej badań CP-4-006 (Deal 2022), C0311002 (Maniatis 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017), tj. u wszystkich pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę somatrogonu lub somatropiny (w grupie kontrolnej).

Leczenie somatrogonem nie różniło się istotnie statystycznie względem stosowania somatropiny w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, w tym ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania udziału w badaniu oraz zdarzeń niepożądanych potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związanych z leczeniem.

Do najczęściej zgłaszanych (u  $\geq 15\%$  pacjentów) zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia występujących zarówno w grupie leczonych somatrogonem i somatropiną, należały: ból w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie nosogardła oraz ból głowy. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z somatrogonem a grupą z somatropiną w zakresie ryzyka wystąpienia większości raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, odnotowanych u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup. Terapia somatrogonem w porównaniu do terapii somatropiną wiązała się z **istotnie statystycznie większym ryzykiem** wystąpienia:

- bólu w miejscu wstrzyknięcia (RR=1,56; 95%CI: 1,06; 2,31; p=0,025);
- rumienia w miejscu wstrzyknięcia (RR=20,4; 95%CI: 1,18; 340,16; p=0,038).

#### Długoterminowe bezpieczeństwo somatrogonu (2 RCT)

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowania somatrogonu nie wykazała żadnych niepokojących sygnałów związanych z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w czasie 12-miesięcznej fazy przedłużonej badania III fazy CP-4-006 wystąpiły u 71 (65,1%) pacjentów, którzy przyjmowali somatrogon w ciągu 24-miesięcznego okresu leczenia, oraz u 87 (75,7%) pacjentów, którzy w trakcie badania głównego przyjmowali somatropinę, a następnie w fazie rozszerzonej zaczęli przyjmować somatrogon. W pierwszej grupie pacjentów nie doszło do wystąpienia TEAE prowadzących do przerwania leczenia, w drugiej grupie pacjentów leczonych somatrogonem wystąpiło 6 (5,2%) przypadków TEAE prowadzących do przerwania leczenia. Podczas fazy przedłużonej badania nie odnotowano zgonów.

W badaniu II fazy CP-4-004 okres obserwacji pacjentów wraz z fazą kontynuacyjną badania wynosił do 6 lat. Fazę przedłużoną stanowiły okresy III, IV i V badania (po 12 miesiącach trwania fazy I i II badania). W fazie przedłużonej badania CP-4-004 liczba pacjentów, którzy doświadczyli TEAE wynosiła rok po roku 25 (52,1%), 22 (50,0%), 18 (41,9%), 15 (39,8%) i 24 (60,0%). Większość TEAE była łagodna lub o umiarkowanym nasileniu, a większość TEAE uznano za niezwiązane z leczeniem. Podczas fazy przedłużonej badania nie odnotowano zgonów.

## **Wnioski**

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia somatrogonem stosowanym raz w tygodniu w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu nie była gorsza (ang. *non-inferior*) od somatropiny podawanej raz na dobę pod względem skuteczności, ocenianej w zakresie: rocznego tempa wzrastania, zmiany SDS wzrostu w stosunku do wartości początkowej oraz zmiany dojrzalości kości. Somatrogon podawany raz na tydzień powodował podwyższenie wartości SDS IGF-1, pośredniczącego w działaniu GH promującym wzrost. W badaniu rejestracyjnym somatrogonu wskazano na istotnie statystycznie wyższą wartość SDS IGF-1 w grupie pacjentów leczonych somatrogonem raz

w tygodniu w porównaniu z somatropiną podawaną raz na dobę, w 12. miesiącu leczenia. Długoterminowa analiza skuteczności somatrogonu wskazała na postępujący wzrost wartości SDS wzrostu w stosunku do wartości zarejestrowanej przed rozpoczęciem leczenia.

Somatrogon podawany raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną stosowaną raz dziennie wpłynął na istotną statystycznie poprawę jakości życia odnoszącą się do: zmniejszenia poziomu ingerencji w życie pacjenta według miernika LI (ang. *overall life interference*) kwestionariusza DCOA 1 oraz poprawy w wykonywaniu czynności życia codziennego według kwestionariusza PGIS-IDA.

Analiza danych wykazała, że somatrogon charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między terapią somatrogonem a somatropiną w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania udziału w badaniu, zdarzeń niepożądanych potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związanych z leczeniem oraz większości częstych, tj. występujących u co najmniej 5% pacjentów, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. Wyniki badania rejestracyjnego wskazały, że leczenie somatrogonem w porównaniu do somatropiny wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia bólu w miejscu wstrzyknięcia oraz rumienia w miejscu wstrzyknięcia. Długoterminowa analiza bezpieczeństwa nie wskazała na żadne niepokojące sygnały dotyczące stosowania terapii somatrogonem.

Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu zaburzeń wzrostu stanowią produkty zawierające krótkodziałającą tj. podawaną raz dziennie somatropinę. Wprowadzenie refundacji długodziałającego produktu somatropiny tj. somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu będzie stanowiło alternatywę w leczeniu zaburzeń wzrostu dla finansowanej obecnie somatropiny, pozwalającą na poprawę jakości życia pacjentów związaną z mniejszą częstotliwością przyjmowania iniekcji, a także możliwą poprawę w zakresie przestrzegania zaleceń co do stosowania leku.

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

## 2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

| Kryterium            | Charakterystyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja (P)        | Dzieci i młodzież w wieku 3 lat i starsi z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Interwencja (I)      | Ngenla® podawana we wstrzyknięciu podskórnym raz w tygodniu (zalecana dawka to 0,66 mg/kg masy ciała)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Komparator (C)       | Somatropina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Efekty zdrowotne (O) | Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• tempo wzrastania (HV),</li> <li>• zmiana wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) wzrostu,</li> <li>• zmiana dojrzałości kości,</li> <li>• zmiana wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) poziomu insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1),</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane ogółem.</li> </ul> |
| Typ badań (S)        | badania randomizowane z grupą kontrolną                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym somatrogonu i obejmuje dzieci i młodzież w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Ngenla® (somatrogon) w dawkowaniu zgodnym z zapisami ChPL (0,66 mg/kg masy ciała podawane raz w tygodniu). Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Ngenla® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji (somatrogon), będzie rekombinowany ludzki hormon wzrostu - somatropina. Przeprowadzony w ramach APD przegląd systematyczny wytycznych postępowania klinicznego oraz dowodów naukowych wskazuje, że w leczeniu zaburzeń wzrostu stosuje się iniekcje z wykorzystaniem rekombinowanego, ludzkiego hormonu wzrostu. Somatropina podawana raz dziennie jest rekomendowanym złotym standardem leczenia niedoborów hormonu wzrostu. Leczenie somatropiną rekomendowane jest przez wiodącą europejską agencję HTA, tj. *National Institutes of Care Excellence* (NICE). Na podstawie dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny, NICE podkreślił korzyść wynikającą z terapii somatropiną w zakresie wpływu na wzrost, poprawy jakości życia, zmniejszenia długoterminowego ryzyka chorób układu krążenia, złamań kości i

cukrzycy. Obecnie dostępne i finansowane w Polsce opcje terapeutyczne w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu stanowią produkty lecznicze zawierające krótkodziałającą, podawaną raz dziennie somatropinę.

Ocenianymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności leczenia somatrogonem w niniejszej analizie były: tempo wzrastania (HV), zmiana wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) wzrostu, zmiana dojrzałości kości, zmiana wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) poziomu insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), jakość życia. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych somatrogonu, zakwalifikowanych do niniejszej analizy.

Do analizowanych typów badań należały prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych.

## 3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu.

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przebiegów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu:

- Medline (PubMed): do 12.05.2023,
- EMBASE (Embase.com): do 12.05.2023,
- Cochrane Library: do 12.05.2023.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
  - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (■■■■■■■■■■).

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych włączono przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook’a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.3), a także pod warunkiem, iż miały sprecyzowane pytanie kliniczne, zdefiniowane źródła danych, strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych, podane kryteria włączenia i wykluczenia publikacji, krytyczną ocenę wyników i ich syntezę) oraz raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

| Parametr        | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Kryteria wyłączenia                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja       | Dzieci i młodzież w wieku 3 lat i starsi z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Niespełnienie kryteriów włączenia                                                                                                                                                                                                                                           |
| Interwencja     | Ngenla® (somatrogon) podawana we wstrzyknięciu podskórnym raz w tygodniu (schemat dawkowania zgodny z ChPL)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Niespełnienie kryteriów włączenia                                                                                                                                                                                                                                           |
| Komparator      | Somatropina podawana we wstrzyknięciu podskórnym raz dziennie (schemat dawkowania zgodny z ChPL)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Niespełnienie kryteriów włączenia                                                                                                                                                                                                                                           |
| Punkty końcowe  | Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• szybkość wzrostu (HV),</li> <li>• zmiana wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) wzrostu,</li> <li>• dojrzałość kości</li> <li>• zmiana wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) poziomu insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1),</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane ogółem</li> </ul> | Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia                                                                                                                                                                                                            |
| Typ badań       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, obejmujące przynajmniej część ośrodków europejskich</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prace przeglądowe i poglądowe,</li> <li>• opisy przypadków, opisy serii przypadków,</li> <li>• przeglądy niesystematyczne</li> </ul>                                                                                               |
| Stan publikacji | Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające informacji o długoterminowej skuteczności lub bezpieczeństwie leczenia                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• raporty badań klinicznych,</li> <li>• listy do redakcji</li> <li>• doniesienia konferencyjne (z wyjątkiem tych, z wynikami RCT, dostarczającymi informacji o długoterminowej skuteczności lub bezpieczeństwie leczenia)</li> </ul> |
| Inne kryteria   | Publikacje w języku angielskim i polskim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Publikacje w innych językach niż angielski i polski                                                                                                                                                                                                                         |

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania ( ), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza ( ), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOTMiT 2016).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.2) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

| Typ badania                | Rodzaj badania | Opis podtypu                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przegląd systematyczny RCT | IA             | Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.                                                                                                                                                                     |
|                            | IB             | Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.                                                                                                                                                                                         |
| Badanie eksperymentalne    | IIA            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT). |

| Typ badania                            | Rodzaj badania | Opis podtypu                                                                                                                             |
|----------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | IIB            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandymizacją.                                                              |
|                                        | IIC            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).                    |
|                                        | IID            | Badanie jednoramienne.                                                                                                                   |
| Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | IIIA           | Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.                                                                                             |
|                                        | IIIB           | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.                                                  |
|                                        | IIIC           | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.                                                   |
|                                        | IIID           | Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.                                                |
|                                        | IIIE           | Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).                                                                   |
| Badanie opisowe                        | IVA            | Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim). |
|                                        | IVB            | Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).                |
|                                        | IVC            | Inne badanie grupy pacjentów.                                                                                                            |
|                                        | IVD            | Opis przypadku.                                                                                                                          |
| Opinia ekspertów                       | V              | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.                                    |

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk*, *RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, *RD*). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku oraz jeżeli badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, *MD*) obliczano na podstawie dostępnych danych.

Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 2016.

## **4 Wyniki**

### **4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych**

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego.

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (■■■■■■■■■■).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

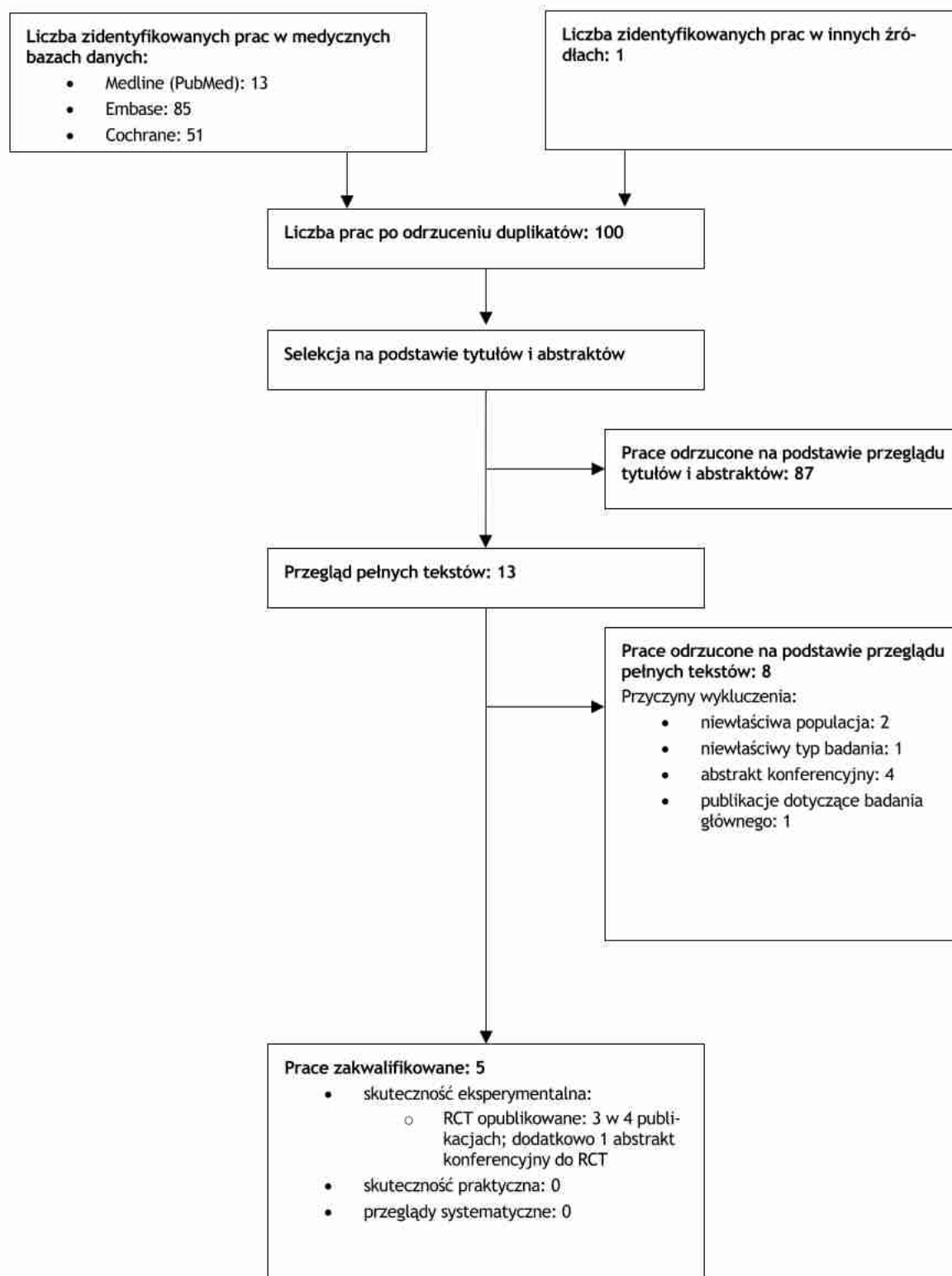
Do dnia 12.05.2023 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 3 badania somatrogonu przeprowadzone w populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu:

- 1 randomizowane, otwarte badania kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą grup równoległych, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu stosowanego raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną stosowaną raz na dobę (CP-4-006; Deal 2022);
- 1 randomizowane, otwarte badania kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą grup naprzemiennych, dotyczące jakości życia pacjentów stosujących somatrogon raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną stosowaną raz na dobę (C0311002; Maniatis 2022);
- 1 randomizowane, otwarte badania kliniczne II fazy, przeprowadzone metodą grup równoległych, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu stosowanego raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną stosowaną raz na dobę (CP-4-004; wyniki głównej części badania przedstawiono w publikacji Zelinska 2017; wyniki fazy przedłużonej badania przedstawiono w publikacji Zadik 2023).

W celu przedstawienia szerszego obrazu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia somatrogonem zdecydowano się przedstawić dodatkowo wyniki z doniesienia konferencyjnego do badania CP-4-006 - Wajnrajch 2021.

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.6, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.7.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).



## 4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu (Ngenla®) włączono 3 randomizowane, otwarte badania kliniczne: CP-4-006 (Deal 2022), C0311002 (Maniatis 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023). Wszystkie włączone badania były wieloośrodkowe i miały charakter międzynarodowy. Łącznie w badaniach wzięło udział 364 pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 4 i Tab. 5.

Dwa spośród trzech badań zakwalifikowanych do analizy stanowiły randomizowane badania kliniczne III fazy: CP-4-006 (Deal 2022), C0311002 (Maniatis 2022). W obu badaniach podawano somatrogon raz na tydzień w dawce 0,66 mg/kg masy ciała. Komparator stanowiła somatropina (Genotropin® w badaniu Deal 2022, w badaniu Maniatis 2022 nie podano nazwy handlowej somatropiny) podawana raz dziennie w dawce 0,24 mg/kg/tydzień oraz w dawce równoważnej dziennej dawce rhGH przed rozpoczęciem badania, odpowiednio w badaniu Deal 2022 i Maniatis 2022.

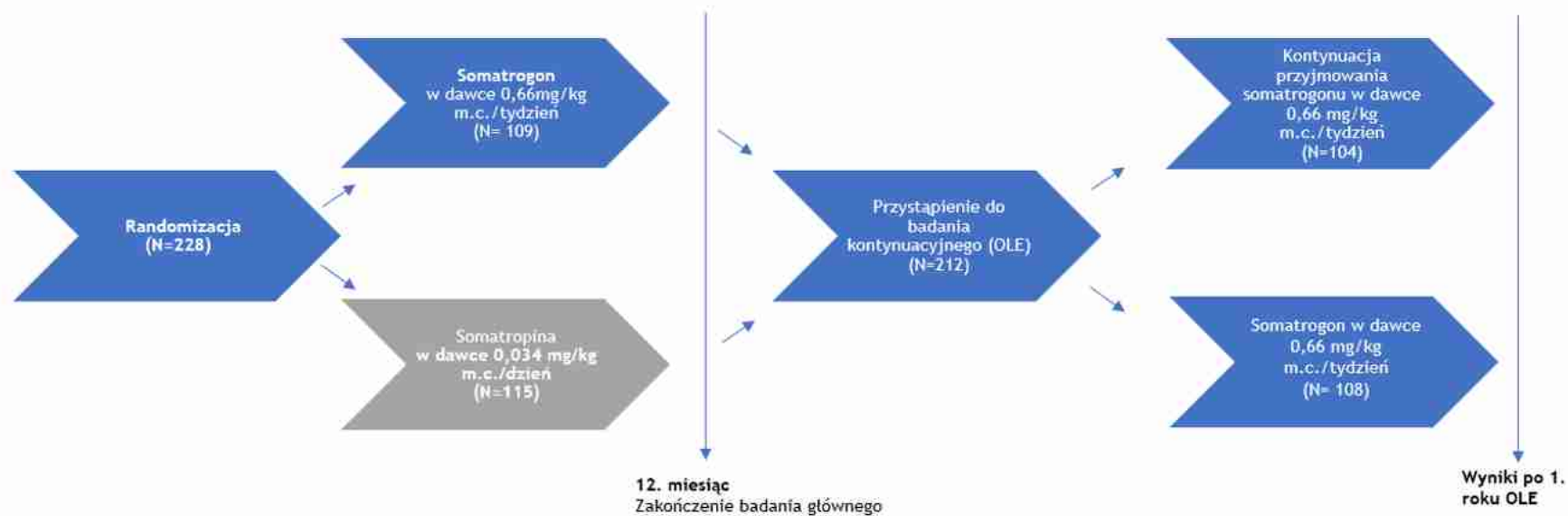
Badanie CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) to badanie II fazy, składające się z pięciu okresów leczenia (I, II, III, IV i V; schemat badania przedstawiono na Ryc. 4). W czasie dwóch pierwszych okresów leczenia, stanowiących główną część badania, somatrogon podawano raz w tygodniu w 3 dawkach: 0,25 mg/kg, 0,48 mg/kg i 0,66 mg/kg. W I okresie leczenia wszyscy pacjenci z grupy somatrogonu otrzymywali lek raz w tygodniu w dawce 0,25 mg/kg przez pierwsze 2 tygodnie, z dawkami zwiększającymi stopniowo co 2 tygodnie, do maksymalnej przydzielonej dawki, którą następnie utrzymywano przez pozostałą część I okresu badania i II okres badania (łącznie 12 miesięcy). Przez pierwsze dwa okresy leczenia komparator stanowiła somatropina podawana raz dziennie w dawce 0,034 mg/kg/dzień. Pacjenci, którzy ukończyli badanie główne i wyrazili pisemną zgodę, zostali włączeni do przedłużonej fazy badania, podczas której obserwowano uczestników przez maksymalnie 5 dodatkowych lat ekspozycji na somatrogon przyjmowany raz w tygodniu. Przedłużona faza badania składała się z trzech okresów obserwacji (III, IV i V). Okres III składał się z dodatkowych 12 miesięcy przy pierwotnym poziomie dawki somatrogonu; pacjenci, którzy otrzymali somatropinę (Genotropin®) w badaniu głównym, zostali ponownie losowo przydzieleni do jednego z trzech schematów dawkowania somatrogonu. Okres IV składał się z 2 do 4 lat, podczas których wszyscy uczestnicy przeszli na otrzymywanie somatrogonu raz w tygodniu w dawce 0,66 mg/kg mc. Uczestnicy okresu V (PEN) badania przeszli z jednorazowego użytku fiołki z somatrogonem (wstrzyknięcie podskórne za pomocą igły i strzykawki) do wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego tą samą dawką somatrogonu (0,66 mg/kg mc./tydzień). Okres V badania nadal trwa (do czasu dopuszczenia do obrotu). Dane z odnalezionych publikacji obejmują 1 rok V okresu badania. W niniejszej analizie, zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL Ngenla®, uwzględniono wyniki wyłącznie dla pacjentów otrzymujących somatrogon w dawce 0,66 mg/kg mc./tydzień.

Badania CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania somatrogonu podawanego raz na tydzień w porównaniu do somatropiny podawanej raz na dobę. W badaniu C0311002 (Maniatis 2022) przedstawiono wyniki dotyczące obciążenia chorobą i preferencji pacjentów przyjmujących somatrogon i somatropinę. Badania CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik

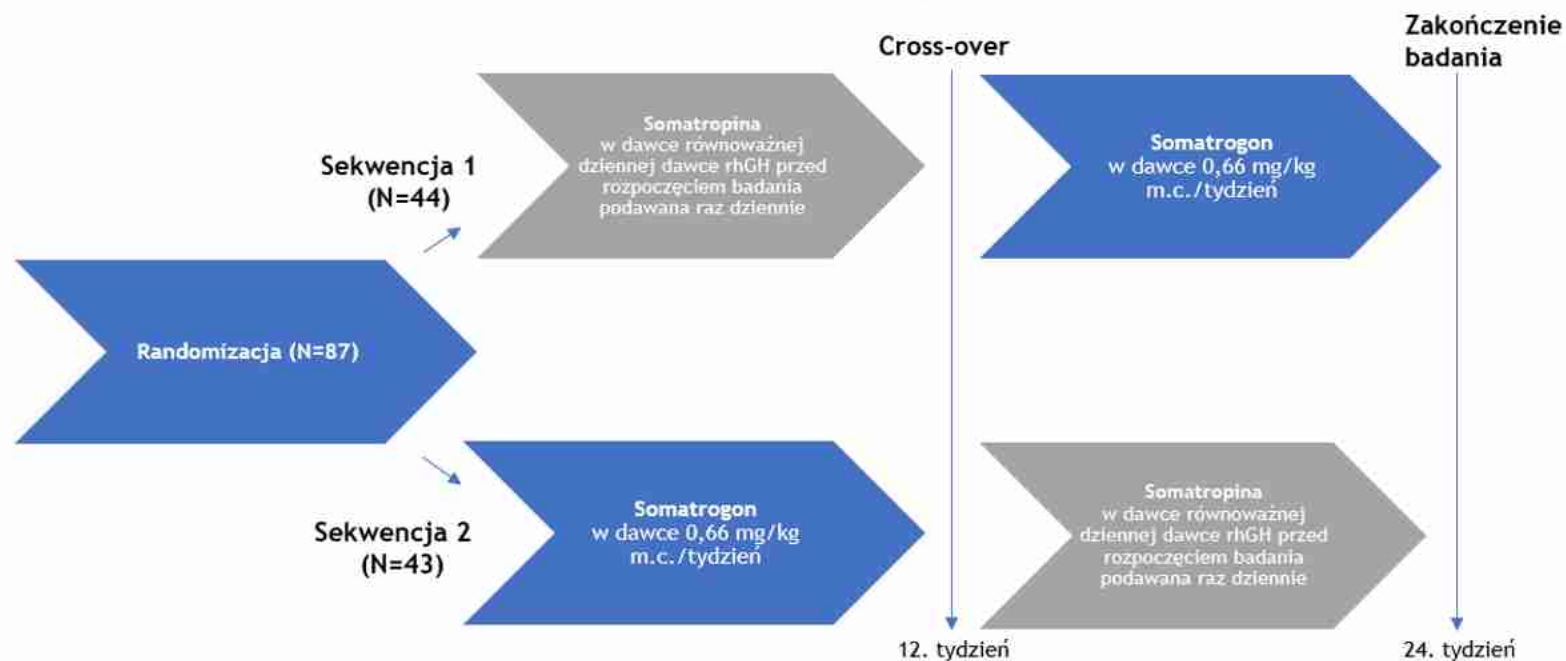
2023) stanowiły randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone metodą grup równoległych, z kolei badanie C0311002 (Maniatis 2022) było przeprowadzone w schemacie krzyżowym (ang. *cross-over*). Pacjenci w wyniku randomizacji w badaniu C0311002 (Maniatis 2022) zostali przydzieleni do jednej z dwóch sekwencji leczenia: sekwencji 1. tj. przyjmowania somatropiny raz na dobę przez 12 tygodni, a następnie somatogonu raz w tygodniu przez kolejne 12 tygodni lub sekwencji 2. tj. przyjmowania somatogonu raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie przez 12 tygodni somatropiny podawanej raz dziennie (schemat badania przedstawiono na Ryc. 3).

Podstawowy okres obserwacji w badaniu głównym somatogonu CP-4-006 (Deal 2022) trwał 12 miesięcy. Wyniki fazy przedłużonej badania CP-4-006 (Deal 2022), obejmujące kolejne 12 miesięcy obserwacji, podczas których wszyscy pacjenci przyjmowali somatogon raz w tygodniu, przedstawione zostały w postaci abstraktu konferencyjnego (Wajnrajch 2021) (schemat badania przedstawiono na Ryc. 2). Okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosił od 6 miesięcy do 6 lat, odpowiednio w badaniu III fazy C0311002 (Maniatis 2022), w którym oceniano jakość życia pacjentów oraz w badaniu II fazy CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023).

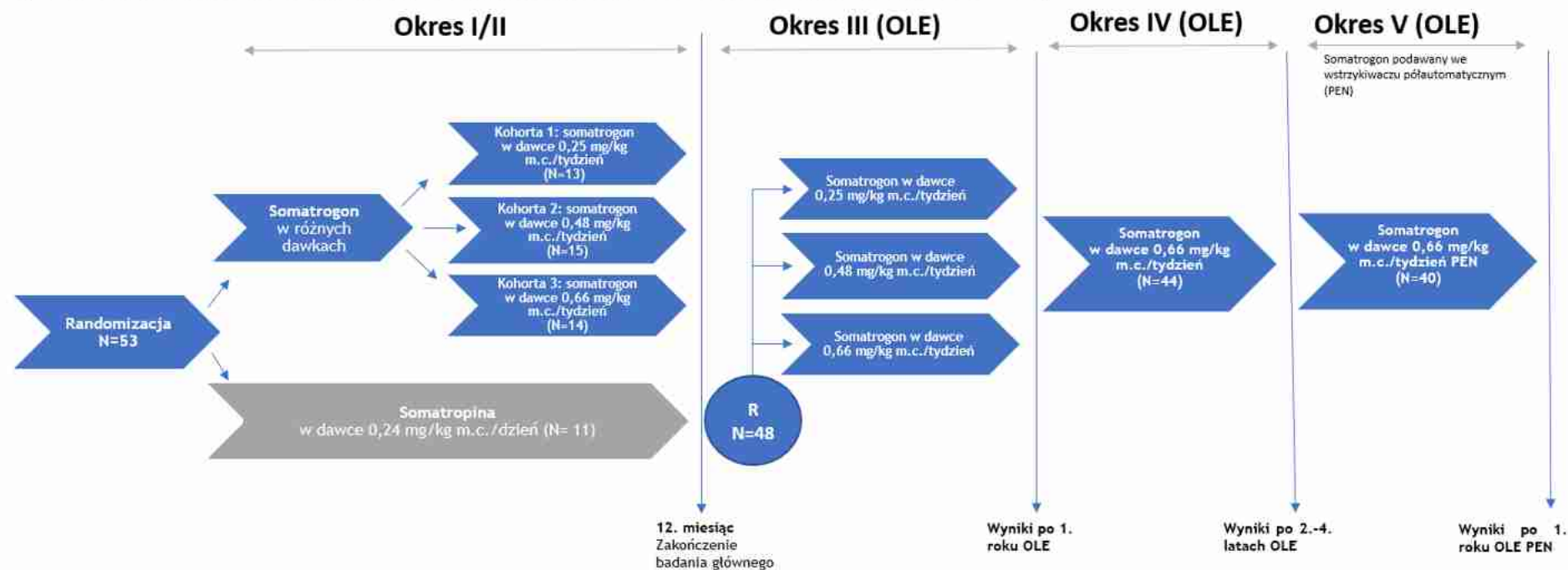
Ryc. 2. Schemat randomizowanego badania klinicznego III fazy CP-4-006 (Deal 2022).



Ryc. 3. Schemat randomizowanego badania klinicznego III fazy C0311002 (Maniatis 2022).



Ryc. 4. Schemat randomizowanego badania klinicznego II fazy CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023).



Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa somatogonu w leczeniu zaburzeń wzrostu spowodowanych niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.

| Badanie                               | Liczba i lokalizacja ośrodków                                                                              | Liczebność populacji                                      | Czas obserwacji                                                              | Populacja                                                                                                                                                                                      | Rodzaj interwencji (N)                                                                                                                                            | Porównanie (N)                                                                                                                                                                 | Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)                      | Metoda badania                                |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| CP-4-006 (Deal 2022)                  | 81 ośrodków w 21 krajach Europy (w tym w Polsce), Ameryki Północnej, Ameryki Południowej, Australii i Azji | 224                                                       | 12 miesięcy<br><br>OLE: 12 miesięcy                                          | dzieci w wieku przedpokwitaniowym (chłopcy w wieku 3-11 lat, dziewczynki w wieku 3-10 lat) z izolowanym niedoborem GH lub niedoborem GH w połączeniu z inną niedoczynnością przysadki mózgowej | somatrogen podawany raz na tydzień (0,66 mg/kg) (N=109)<br><br>OLE: somatrogen (N=104)                                                                            | somatropina podawana raz dziennie (0,24 mg/kg/tydzień) (N=115)<br><br>OLE: somatrogen (N=108)                                                                                  | 2 (0,9%)                                                                    | RCT III fazy, otwarte                         |
| C0311002 (Maniatis 2022)              | 20 ośrodków w 5 krajach (Bułgaria, Czechy, Słowacja, UK, USA)                                              | 87                                                        | 6 miesięcy                                                                   | dzieci w wieku $\geq 3$ do $<18$ lat z izolowaną postacią GHD lub GHD jako części wielorakich niedoborów hormonów przysadki mózgowej                                                           | somatrogen podawany raz na tydzień (0,66 mg/kg) (N=43)<br><br>sekwencja 1: somatropina $\rightarrow$ somatrogen $\uparrow$                                        | somatropina podawana raz dziennie (dawka równoważna dziennej dawce rhGH przed rozpoczęciem badania) (N=44)<br><br>sekwencja 2: somatrogen $\rightarrow$ somatropina $\uparrow$ | 4 (4,6%)                                                                    | RCT III fazy, otwarte, typu <i>cross-over</i> |
| CP-4-004 (Zelinska 2017, Zaidik 2023) | 14 ośrodków w 7 krajach w Europie                                                                          | Okres I i II: 53<br><br>Okres III: 48<br><br>Okres IV: 44 | Okres I i II: 12 mies. łącznie (po 6 mies.)<br><br>Okres III (OLE): 12 mies. | dzieci w wieku przedpokwitaniowym (chłopcy w wieku 3-11 lat, dziewczynki w wieku 3-10 lat) z izolowaną postacią GHD lub GHD jako części wielorakich niedoborów hormonów przysadki mózgowej     | Okres I i II: somatrogen w dawkach: 0,25 mg/kg/tydzień (N=13), 0,48 mg/kg/tydzień (N=15), 0,66 mg/kg/tydzień (N=14)<br><br>Okres III (OLE): somatrogen w dawkach: | Okres I i II: somatropina w dawce 0,034 mg/kg/dzień (N=11)                                                                                                                     | Okres I i II: 0 (0,0%)<br><br>Okres III: 2 (4,2%)<br><br>Okres IV: 4 (9,1%) | RCT II fazy, otwarte                          |

| Badanie | Liczba i lokalizacja ośrodków | Liczebność populacji | Czas obserwacji                                                                     | Populacja | Rodzaj interwencji (N)                                                                                                                                                                                                                                      | Porównanie (N) | Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%) | Metoda badania |
|---------|-------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------|----------------|
|         |                               | Okres V: 40          | Okres IV (OLE): 24-36-48 mies.<br><br>Okres V (OLE): 12-24 mies. ( <i>ongoing</i> ) |           | 0,25 mg/kg/tydzień (N=16), 0,48 mg/kg/tydzień (N=17), 0,66 mg/kg/tydzień (N=15)<br><br>Okres IV (długoterminowy OLE): somatrogon w dawce 0,66 mg/kg/tydzień (N=44)<br><br>Okres V (długoterminowy OLE): somatrogon w dawce 0,66 mg/kg/tydzień (N=44) (N=40) |                | Okres V (1.rok): 5 (12,5%)                             |                |

GH - niedobór wzrostu, GHD - niedobór hormonu wzrostu, OLE - faza przedłużona badania (ang. *open label extension*)

† spośród 87 randomizowanych pacjentów 86 było leczonych obydwoima badanymi lekami

**Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu w leczeniu zaburzeń wzrostu spowodowanych niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu – cd.**

| Badanie                              | Podtyp badania* | Metody statystyczne | Uzasadnienie liczebności próby | Hipoteza zerowa        | Typ analizy         | Udział sponsora           |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------------|
| CP-4-006 (Deal 2022)                 | IIA             | Opisanie            | Tak                            | <i>non-inferiority</i> | zmodyfikowana ITT** | OPKO Health, Inc., Pfizer |
| C0311002 (Maniatis 2022)             | IIA             | Opisanie            | Tak                            | brak                   | zmodyfikowana ITT†  | Pfizer                    |
| CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) | IIA             | Opisanie            | b.d.‡                          | brak                   | ITT                 | OPKO Health, Inc.         |

\* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytoczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

\*\* chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jeden pomiar wzrostu

† chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku

‡ nie zidentyfikowano protokołu badania

#### 4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanych badań klinicznych: CP-4-006 (Deal 2022), C0311002 (Maniatis 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 6 i Tab. 7. Włączone do analizy badania to poprawnie zaprojektowane badania kontrolowane z randomizacją. Ze względu na różne częstotliwości podawania leku w grupach terapeutycznych (somatogon był podawany raz w tygodniu w porównaniu z podawaniem somatropiny codziennie) akceptowalne było prowadzenie otwartych (niezaślepionych) badań (EMA 2022). Badanie CP-4-006 (Deal 2022) ocenione zostało jako związane z niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach. Badania C0311002 (Maniatis 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) ocenione zostały jako związane z niskim ryzykiem błędu systematycznego odpowiednio w 5 i 4 spośród 6 domen. W obu badaniach nie podano informacji odnośnie zaślepienia osób oceniających efekty leczenia. W badaniu CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) podczas randomizacji doszło do błędu programowania skutkującego nierównym rozkładem pacjentów pod względem SDS wzrostu i szczytowego poziomu GH w osoczu, przez co w przypadku pozostałych pacjentów w badaniu (nie poddanych jeszcze wówczas randomizacji) randomizację przeprowadzono ręcznie, stosując tę samą regułę dynamicznej minimalizacji. W wyniku powyższego domenę związaną z randomizacją w badaniu CP-4-004 oceniano na związaną z wysokim ryzykiem błędu systematycznego.

Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

| Badanie                  | Randomizacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ukrycie kodu randomizacji                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Zaślepienie badaczy i pacjentów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Zaślepienie oceny efektów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Niekompletne dane zaadresowane                                                                                                                                                                                         | Selektywne raportowanie                                       | Inne źródła błędów  |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------|
| CP-4-006 (Deal 2022)     | Randomizację przeprowadzono centralnie przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych (IRT, ang. <i>Interactive Web Response Technology</i> ,) w stosunku 1:1 ze stratyfikacją w oparciu o: region geograficzny, szczytowe poziomy GH podczas badania przesiewowego ( $\leq 3$ ng/mL, $> 3$ i $\leq 7$ ng/mL, $> 7$ i $\leq 10$ ng/mL) oraz wiek kalendarzowy (3-7 lat i $> 7$ ). | Badanie otwarte ze względu na różne częstotliwości podawania leku w grupach terapeutycznych (somatogon był podawany raz w tygodniu w porównaniu z podawaniem somatropiny codziennie)*. Somatogon i somatropina były przygotowywane w sposób niezaślepiiony przez niezaślepionego farmaceutę lub osobę wykwalifikowaną. | Uczestnik, badacz i personel, którzy byli zaangażowani w podawanie badanego leku byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych. Ze względu na różne częstotliwości podawania leku w grupach terapeutycznych (somatogon był podawany raz w tygodniu w porównaniu z podawaniem somatropiny codziennie), badanie przeprowadzono metodą otwartej próby.* | Według informacji zawartych w protokole badania, aby zminimalizować wszelkie potencjalne źródła stronniczości w badaniu otwartym, niektóre zidentyfikowane role pozostały zaślepione na przydział leczenia (i wszelkie inne informacje identyfikujące leczenie) podczas głównego badania. Szczegóły dotyczące zastosowanych procedur zaślepiania zostały podane w planie zarządzania danymi (DMP) (brak dodatkowych informacji). | Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację. | Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych. | Nie zidentyfikowano |
| C0311002 (Maniatis 2022) | Randomizacja wygenerowana komputerowo w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region (USA vs. Unia Europejska) oraz rodzaj urządzenia wstrzykującego (Genotropin Pen® vs. Genotropin GoQuick®). Brak wskazania metody przydzielania interwencji uczestnikom.                                                                                                                             | Badanie otwarte. Somatogon i somatropina były przygotowywane w sposób niezaślepiiony przez niezaślepionego farmaceutę lub osobę wykwalifikowaną. Według raportu EMA (EMA 2022) ze względu na różne częstotliwości podawania leku w grupach terapeutycznych (so-                                                        | Uczestnik, badacz i personel, którzy byli zaangażowani w podawanie badanego leku byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych. Według raportu EMA (EMA 2022) ze względu na różne częstotliwości podawania leku w grupach terapeutycznych (so-                                                                                                       | Uczestnik, badacz i personel, którzy byli zaangażowani w podawanie badanego leku byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych. Brak informacji odnośnie zaślepienia osób oceniających efekty leczenia.                                                                                                                                                                                                                       | Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację. | Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych. | Nie zidentyfikowano |

| Badanie                              | Randomizacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ukrycie kodu randomizacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Zaślepienie badaczy i pacjentów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Zaślepienie oceny efektów                                                                                                                                                                                  | Niekompletne dane zaadresowane                                                                                                                                                                                         | Selektywne raportowanie                                       | Inne źródła błędów  |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | matrogon był podawany raz w tygodniu w porównaniu z podawaniem somatropiny codziennie) akceptowalne jest prowadzenie otwartego badania.                                                                                                                                                                                                                                                                | w porównaniu z podawaniem somatropiny codziennie) akceptowalne jest prowadzenie otwartego badania.                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                        |                                                               |                     |
| CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) | Randomizacja w stosunku 1:1:1:1. Schemat randomizacji obejmował maksymalnie 40 pacjentów z maksymalnym poziomem GH wynoszącym $\leq 7$ ng/ml (do 10 pacjentów na kohortę) i do 16 pacjentów z maksymalnym poziomem GH wynoszącym $>0,7$ ng/ml i $\leq 10$ ng/ml (do czterech na kohortę). Pierwszych 19 pacjentów włączonych do badania zostało losowo przydzielonych przy użyciu systemu internetowego, stosując następujące warunki: (1) wiek chronologiczny (od 3 do 7 lat, $>7$ lat), (2) Ht SDS minus docelowy Ht SDS $\leq 3$ i $>3$ . Z powodu błędu programowania, randomizacja doprowadziła do nieoczekiwanego, nierównego rozkładu pacjentów pod względem Ht SDS minus docelowy Ht SDS i szczytowego poziomu GH w oso- | Badanie otwarte. Somatrogen i somatropina były przygotowywane w sposób niezaślepiiony przez niezaślepionego farmaceutę lub osobę wykwalifikowaną. Według raportu EMA (EMA 2022) ze względu na różne częstotliwości podawania leku w grupach terapeutycznych (somatrogen był podawany raz w tygodniu w porównaniu z podawaniem somatropiny codziennie) akceptowalne jest prowadzenie otwartego badania. | Uczestnik, badacz i personel, którzy byli zaangażowani w podawanie badanego leku byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych. Według raportu EMA (EMA 2022) ze względu na różne częstotliwości podawania leku w grupach terapeutycznych (somatrogen był podawany raz w tygodniu w porównaniu z podawaniem somatropiny codziennie) akceptowalne jest prowadzenie otwartego badania. | Uczestnik, badacz i personel, którzy byli zaangażowani w podawanie badanego leku byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych. Brak informacji odnośnie zaślepienia osób oceniających efekty leczenia. | Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację. | Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych. | Nie zidentyfikowano |

| Badanie | Randomizacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ukrycie kodu randomizacji | Zaślepienie badaczy i pacjentów | Zaślepienie oceny efektów | Niekompletne dane zaadresowane | Selektywne raportowanie | Inne źródła błędów |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------|
|         | czu. W przypadku pozostałych pacjentów w badaniu randomizację przeprowadzono ręcznie, stosując tę samą regułę dynamicznej minimalizacji, ze stratyfikacją w oparciu o: szczytowy poziom GH w osoczu (poziom GH $\leq 7$ ng/mL vs. $>7$ ng/mL vs. $\leq 10$ ng/mL), pacjenci z poziomem szczytowym GH w osoczu $\leq 7$ ng/mL byli dodatkowo stratyfikowani w oparciu o wiek ( $\leq 7$ lat i $>7$ lat). |                           |                                 |                           |                                |                         |                    |

\* dane z raportu EMA (Assessment report, EMA 2022)

Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

| Badanie                              | Randomizacja | Ukrycie kodu randomizacji | Zaślepienie badaczy i pacjentów | Zaślepienie oceny efektów | Niekompletne dane zaadresowane | Selektywne raportowanie | Ogólna jakość                                              |
|--------------------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------|
| CP-4-006 (Deal 2022)                 | niskie       | niskie                    | niskie                          | niskie                    | niskie                         | niskie                  | niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach |
| C0311002 (Maniatis 2022)             | niskie       | niskie                    | niskie                          | nieznane                  | niskie                         | niskie                  | niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 na 6 domen         |
| CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) | wysokie      | niskie                    | niskie                          | nieznane                  | niskie                         | niskie                  | niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 na 6 domen         |

### 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do wszystkich badań somatrogonu kwalifikowano dzieci i młodzież do 18 roku życia z potwierdzoną diagnozą niedoboru hormonu wzrostu (izolowany niedobór GH lub niedobór GH w połączeniu z inną niedoczynnością przysadki mózgowej). W badaniach CP-4-006 (Deal 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) kryterium wieku zawężono do dzieci w wieku przedpokwitaniowym tj. w badaniu CP-4-006 do dziewcząt w wieku 3-11 lat i chłopców w wieku 3-12 lat oraz w badaniu CP-4-004 do dziewcząt w wieku 3-10 lat i chłopców w wieku 3-11 lat. Do badania C0311002 (Maniatis 2022) kwalifikowano dzieci i młodzież w wieku od 3. do 18. roku życia.

W przypadku badań CP-4-006 i CP-4-004 kryterium włączenia stanowił wiek kostny (metoda określenia wieku biologicznego dziecka na podstawie oceny dojrzewania jego kości), który musiał wynosić nie więcej niż wiek chronologiczny tj. <10 lat dla dziewcząt i <11 lat dla chłopców w badaniu CP-4-006 i <9 lat u dziewcząt i <10 lat dla chłopców w badaniu CP-4-004. Pacjenci przystępujący do badań CP-4-006 i CP-4-004 nie mogli być poddani wcześniejszemu leczeniu rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu. Z kolei kryterium włączenia do badania C0311002 (Maniatis 2022) stanowiło stosowanie leczenia somatropiną przez  $\geq 3$  miesiące przed przystąpieniem do badania. Do innych kryteriów włączenia do badań należały: upośledzone tempo wzrastania (w badaniach CP-4-006 i CP-4-004), wyjściowy poziom SDS IGF-I  $\leq 1$  w badaniach CP-4-006 i CP-4-004 oraz  $\leq 2$  w badaniu C0311002.

Do kryteriów wykluczenia z badań należały między innymi: zamknięte nasady kości, wcześniejsza radioterapia lub chemioterapia, niedożywienie, karłowatość psychospołeczna, różnego rodzaju aberracje chromosomowe, w tym zespół Turnera, zespół Larona, zespół Noonan, zespół Pradera-Williego, zespół Russella-Silvera, mutacje delecje SHOX, dysplazja szkieletu, stosowanie leków mogących mieć wpływ na wzrost, zakażenie lub podejrzenie zakażenia wirusem HIV oraz cukrzyca.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z zakwalifikowanych badań pierwotnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

| Badanie              | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CP-4-006 (Deal 2022) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 3-11 lat dla dziewcząt i 3-12 lat dla chłopców;</li> <li>- potwierdzona diagnoza GHD (izolowany niedobór GH lub niedobór GH w połączeniu z inną niedoczynnością przysadki mózgowej) na podstawie dwóch różnych testów prowokacyjnych, gdzie GH zdefiniowane jest jako szczytowe stężenie GH w osoczu na poziomie <math>\leq 10</math> ng/ml*;</li> <li>- wiek kostny nie starszy niż wiek chronologiczny, który powinien wynosić &lt;10 lat dla dziewcząt i &lt;11 lat dla chłopców;</li> <li>- brak wcześniejszego leczenia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu;</li> <li>- upośledzone tempo wzrastania (HV) zdefiniowane jako:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- HV w ujęciu rocznym &lt;25 percentyla dla wieku chronologicznego (HV &lt; -0,7 SDS) oraz płci według przeliczeń</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- białaczka, chłoniak, mięsak lub historia jakiegokolwiek innego nowotworu;</li> <li>- wcześniejsza radioterapia lub chemioterapia;</li> <li>- niedożywienie określone jako BMI &lt;-2 SDS dla wieku i płci;</li> <li>- karłowatość psychospołeczna;</li> <li>- dzieci urodzone za małe w stosunku do wieku ciążowego;</li> <li>- obecność przeciwciał anty-GH podczas skriningu;</li> <li>- istotne nieprawidłowości kliniczne, które mogą wpływać na wzrost lub ocenę wzrostu;</li> <li>- pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2, którzy nie przestrzegają leczenia lub mają słabą kontrolę metaboliczną;</li> </ul> |

| Badanie                  | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | <p>sponsora badania (Tanner, Prader, Hermanussen);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odstęp pomiędzy dwoma pomiarami powinien wynosić co najmniej 6 miesięcy i nie powinien przekraczać 18 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>- wyjściowy poziom SDS IGF-1 <math>\leq 1</math> (poziom IGF-1 nie mniejszy niż 1 SD poniżej średniego poziomu IGF-1 standaryzowanego dla wieku i płci);</li> <li>- prawidłowy poziom wskaźnika filtracji kłębuszkowej na podstawie formuły Schwartz;</li> <li>- prawidłowy kariotyp 46 XX dla dziewcząt;</li> <li>- pisemna zgoda rodzica lub opiekuna.</li> </ul> <p><b>Do fazy przedłużonej badania (OLE):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ukończenie badania głównego;</li> <li>- całkowita abstynencja seksualna.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- abberacje chromosomowe, w tym zespół Turnera, zespół Noonan, zespół Pradera-Williego, zespół Russella-Silvera, zespół mutacji/delecji SHOX i dysplazja szkieletu;</li> <li>- stosowanie leków mogących mieć wpływ na wzrost;</li> <li>- dzieci wymagające leczenia glikokortykosteroidami, przyjmujące przewlekłą dawkę budezonidu <math>\geq 400 \mu\text{g}/\text{dobę}</math>;</li> <li>- zakażenie lub podejrzenie zakażenia wirusem HIV lub zaawansowana choroba, taka jak AIDS czy gruźlica;</li> <li>- zamknięta więcej niż 1 nasada kości;</li> <li>- nadużywanie alkoholu lub narkotyków;</li> <li>- znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik badanego leku;</li> <li>- pozytywny wynik testu ciążowego.</li> </ul> <p><b>Do fazy przedłużonej badania (OLE):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jednoczesne podawanie innych leków mogących mieć wpływ na wzrost (z wyjątkiem leków na ADHD lub hormonalnych terapii zastępczych);</li> <li>- ciężkie zdarzenie niepożądane związane z lekiem przyjmowanym podczas badania głównego;</li> <li>- pozytywny wynik testu ciążowego.</li> </ul>                                                                                     |
| C0311002 (Mannatis 2022) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek od 3 do 18 lat;</li> <li>- potwierdzona diagnoza GHD (izolowana postać GHD lub GHD jako część wielorakich niedoborów hormonów przysadki mózgowej);</li> <li>- obecne leczenie za pomocą somatropiny tj. Genotropin Pen®, Genotropin GoQuick Pen®, HumatroPen® (tylko w USA) lub Omnitrope® Pen (tylko w USA) przez <math>\geq 3</math> miesiące przed badaniem przesiewowym;</li> <li>- IGF-1 SDS <math>&lt; 2</math>;</li> <li>- u pacjentów poddawanych hormonalnej terapii zastępczej z powodu innych niedoborów hormonalnych i/lub moczówki prostej otrzymywanie zoptymalizowanych i stabilnych schematów leczenia, zgodnie z ustaleniami badacza, przez <math>\geq 3</math> miesiące przed badaniem przesiewowym.</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- historia białaczki, chłoniaka, mięsaka lub innego nowotworu;</li> <li>- historia radioterapii lub chemioterapii;</li> <li>- karłowatość psychospołeczna;</li> <li>- dzieci urodzone za małe w stosunku do wieku ciążowego;</li> <li>- inne przyczyny niskorosłości takie jak niekontrolowana pierwotna niedoczynność tarczycy i krzywica;</li> <li>- abberacje chromosomowe, w tym zespół Turnera, zespół Larona, zespół Noonan, zespół Pradera-Williego, zespół Russella-Silvera, mutacje/delecje SHOX i dysplazja szkieletu;</li> <li>- regularne leczenie za pomocą dziennych lub cotygodniowych wstrzyknięć leków innych niż Genotropin® Pen, Genotropin GoQuick®, HumatroPen® (tylko w USA) lub Omnitrope® Pen (tylko w USA);</li> <li>- cukrzyca typu 1 lub 2;</li> <li>- obecne leczenie preparatem Genotropin MiniQuick;</li> <li>- historia jakiegokolwiek ekspozycji na długo działający preparat GH;</li> <li>- zakażenie lub podejrzenie zakażenia wirusem HIV lub zaawansowana choroba, taka jak AIDS czy gruźlica;</li> <li>- znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik badanego leku;</li> <li>- obecność zamkniętych nasad kości;</li> <li>- pozytywny wynik testu ciążowego.</li> </ul> |

| Badanie                              | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 3-10 lat dla dziewcząt i 3-11 lat dla chłopców;</li> <li>- potwierdzona diagnoza GHD (izolowana postać GHD lub GHD jako część wielorakich niedoborów hormonów przysadki mózgowej) na podstawie dwóch różnych testów prowokacyjnych GH, zdefiniowanych jako szczytowe stężenie GH w osoczu <math>\leq 7 \text{ ng/ml}</math>;</li> <li>- wiek kostny nie starszy niż wiek chronologiczny, który nie powinien przekraczać 9 lat dla dziewcząt i 10 lat dla chłopców;</li> <li>- brak wcześniejszego leczenia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (rhGH), pacjenci z GHD jako część wielorakich niedoborów hormonów przysadki mózgowej muszą otrzymywać stabilne terapie zastępcze przez <math>\geq 3</math> miesiące przed datą indeksacji (<math>\geq 6</math> miesięcy w przypadku terapii zastępczej tarczycy);</li> <li>- nieprawidłowy wzrost i tempo wzrastania zdefiniowane jako SDS wzrostu <math>\leq -2,0</math> i SDS szybkości wzrostu <math>&lt; -0,7</math> dla wieku chronologicznego i płci (zgodnie ze standardami Pradera);</li> <li>- roczne HV poniżej 25 percentyla dla wieku kostnego (zgodnie ze standardami Pradera);</li> <li>- SDS BMI od -2 do 2 dla wieku chronologicznego i płci zgodnie ze standardami CDC (2000 Centers for Disease Control and Prevention standards)</li> <li>- wyjściowy poziom SDS IGF-I <math>\leq 1</math> (standaryzowanego dla wieku i płci);</li> <li>- prawidłowy kariotyp 46 XX dla dziewcząt;</li> <li>- pisemna zgoda rodzica lubi opiekuna.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- przebyty lub obecny rozrost guza wewnątrzczaszkowego (potwierdzony przez MRI);</li> <li>- historia radioterapii lub chemioterapii;</li> <li>- niedożywienie, określone na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenia albuminy w surowicy poniżej dolnej granicy normy;</li> <li>- poziom żelaza w surowicy poniżej dolnej granicy normy</li> <li>- SDS BMI <math>&lt; -2</math> dla wieku i płci;</li> </ul> </li> <li>- karłowatość psychospołeczna;</li> <li>- dzieci urodzone za małe w stosunku do wieku ciążowego;</li> <li>- obecność przeciwciał anty-GH podczas skriningu;</li> <li>- wszelkie istotne klinicznie nieprawidłowości mogące wpływać na wzrost lub ocenę wzrostu;</li> <li>- cukrzyca typu 1 lub 2;</li> <li>- abberacje chromosomowe, w tym zespół Turnera, zespół Laron, zespół Noonan, zespół Pradera-Williego, zespół Russella-Silvera, mutacje delecje SHOX i dysplazja szkieletu;</li> <li>- zamknięte nasady kości;</li> <li>- dzieci wymagające leczenia glikokortykosteroidami w dawce większej niż <math>400 \mu\text{g/d}</math> lub równoważnej, dłużej niż 1 miesiąc w ciągu roku kalendarzowego;</li> <li>- zakażenie lub podejrzenie zakażenia wirusem HIV lub zaawansowana choroba, taka jak AIDS czy gruźlica;</li> <li>- nadużywanie alkoholu lub narkotyków;</li> <li>- znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik badanego leku.</li> </ul> |

\*wcześniejsze spontaniczne nocne wydzielanie hormonu wzrostu powinno wynosić  $\leq 10 \text{ ng/ml}$

GHD - niedobór hormonu wzrostu, OLE - faza przedłużona badania (ang. open-label extension), rhGH - rekombinowany ludzki hormon wzrostu, SDS - wskaźnik odchylenia standardowego

#### 4.2.1.4 Opis populacji

Do wszystkich badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego kwalifikowano dzieci i młodzież z niedoborem hormonu wzrostu. Średni wiek populacji w poszczególnych grupach badań mieścił się w zakresie od 5,7 do 10,8 lat. Badania CP-4-006 (Deal 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) obejmowały dzieci odpowiednio do 12 i 10 lat. Z kolei do badania C0311002 (Maniatis 2022) kwalifikowano starszych pacjentów w wieku do 18 lat. Większość analizowanej populacji stanowiła płeć męska (74,4%). Przewagę stanowiła rasa biała (91,9%), do badań kwalifikowano także inne rasy.

Średni wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w odniesieniu do danych referencyjnych wynosił od -4,22 do -2,78 w poszczególnych grupach badań, odpowiednio CP-4-004 i CP-4-006. W badaniu C0311002 (Maniatis 2022), obejmującym najstarszą populację, średnia wzrostu pacjentów wynosiła około 138 cm, podczas gdy w badaniu CP-4-006 (Deal 2022) średnia ta wynosiła około 110 cm. Wyjściowe cechy populacji były zrównoważone między grupami analizowanymi w poszczególnych badaniach.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 9. Odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli poszczególnych badań przedstawiono odpowiednio w Tab. 10.

Tab. 9. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.

| Analizowana cecha                 | CP-4-006‡          |                     | C0311002                       |                                | CP-4-004*        |                    |
|-----------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|--------------------|
|                                   | Somatogon (N=109)  | Somatropina (N=115) | Somatropina → somatogon (N=43) | Somatogon → somatropina (N=44) | Somatogon (N=14) | Somatropina (N=11) |
| Wiek, średnia (zakres)            | 7,83 (3-12)        | 7,61 (3-12)         | 10,8 (4-16)                    | 10,7 (3-17)                    | 6,1 (3-10)       | 5,7 (4-9)          |
| Płeć męska, n (%)                 | 82 (75,2)          | 79 (68,7)           | 34 (79,1)                      | 38 (86,4)                      | 9 (64,3)         | 8 (72,7)           |
| Rasa, n (%)                       |                    |                     |                                |                                |                  |                    |
| biała                             | 81 (74,3)          | 86 (74,8)           | 39 (90,7)                      | 42 (95,5)                      | 14 (100,0)       | 10 (90,9)          |
| inna                              | 28 (25,7)          | 29 (25,2)           | 4 (9,3)                        | 2 (4,5)                        | 0 (0,0)          | 1 (9,1)            |
| Wzrost, cm                        |                    |                     |                                |                                |                  |                    |
| SDS wzrostu, średnia (SD)         | -2,94 (1,29)       | -2,78 (1,27)        | -                              | -                              | -4,21 (1,45)     | -4,22 (1,58)       |
| Średnia (SD)                      | 110,0 (15,33)      | 109,9 (13,90)       | 138,6 (20,4)                   | 138,2 (20,4)                   | -                | -                  |
| Mediana (zakres)                  | 109,8 (75,1-139,6) | 110,5 (77,1-144,3)  | 142,1 (92-181)                 | 139,7 (96-177)                 | -                | -                  |
| Waga, kg                          |                    |                     |                                |                                |                  |                    |
| SDS mc., średnia (SD)             | -2,66 (2,00)       | -2,41 (1,50)        | -                              | -                              | -                | -                  |
| Średnia (SD)                      | 19,7 (7,12)        | 19,16 (5,66)        | 37,5 (20,0)                    | 34,3 (13,7)                    | -                | -                  |
| Mediana (zakres)                  | 19,3 (8,00-46,10)  | 18,1 (8,30-42,80)   | 35,7 (13-131)                  | 31,4 (14-68)                   | -                | -                  |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>            |                    |                     |                                |                                |                  |                    |
| SDS BMI, średnia (SD)             | -0,28 (1,04)       | -0,20 (1,01)        | -                              | -                              | -                | -                  |
| Średnia, (SD)                     | 15,8 (2,22)        | 15,6 (1,69)         | 18,5 (4,8)                     | 17,2 (2,6)                     | -                | -                  |
| Mediana, (zakres)                 | 15,2 (12,29-26,44) | 15,22 (12,47-22,17) | 17,0 (13-40)                   | 16,4 (14-25)                   | -                | -                  |
| Szczytowy poziom GH, ng/mL        |                    |                     |                                |                                |                  |                    |
| Średnia (SD)                      | 5,45 (2,81)        | 5,76 (2,59)         | -                              | -                              | 3,97 (2,97)      | 3,82 (2,78)        |
| zakres                            | 0,10-9,93          | 0,10-9,90           | -                              | -                              | -                | -                  |
| Wiek kostny, lata                 |                    |                     |                                |                                |                  |                    |
| średnia (SD)                      | 5,46 (2,72)†       | 19 (2,45)†          | -                              | -                              | -                | -                  |
| zakres                            | 1,00-11,00         | 1,25-11,00          | -                              | -                              | -                | -                  |
| SDS szybkości wzrostu (SD)        | -                  | -                   | -                              | -                              | -3,01 (1,42)     | -3,29 (1,91)       |
| Poziom IGF-I, ng/mL, średnia (SD) | -                  | -                   | -                              | -                              | 1,97 (0,83)      | -2,15 (0,94)       |

GH- hormon wzrostu, IGF-I- insulinopodobny czynnik wzrostu, SDS -wskaźnik odchylenia standardowego

| Analizowana cecha | CP-4-006‡          |                     | C0311002                        |                                 | CP-4-004*         |                    |
|-------------------|--------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------|
|                   | Somatrogon (N=109) | Somatropina (N=115) | Somatropina → somatrogon (N=43) | Somatrogon → somatropina (N=44) | Somatrogon (N=14) | Somatropina (N=11) |

† dane dla 107 pacjentów

‡ dane uzupełniono na podstawie raportu EMA (*Assessment report*, EMA 2022)

\* uwzględniono dane dla kohorty 3 i 4 badania (w kohortach 1 i 2 podawano somatrogon w dawce innej niż wskazana w ChPL tj. 0,66 mg/kg/tydzień)

Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

| Parametr                             | CP-4-006*          |                     | C0311002                        |                                  | CP-4-004              |
|--------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
|                                      | Somatrogon (N=109) | Somatropina (N=115) | Somatropina → somatrogon (N=43) | Somatrogon → somatropina (N=109) | Okres I i II** (N=53) |
| Przerwanie leczenia, n (%)           | 1 (0,9)            | 1 (0,9)             | 3 (7,0)                         | 1 (0,9)                          | 0 (0,0)               |
| Przyczyna przerwania leczenia, n (%) |                    |                     |                                 |                                  |                       |
| Działania niepożądane                | 1 (100,0)          | -                   | 3 (100,0)†                      | 1 (100,0)††                      | -                     |
| Wycofanie zgody                      | -                  | 1 (100,0)           | -                               | -                                | -                     |

\* dotyczy głównej części badania tj. 12-miesięcznego okresu obserwacji

\*\* główna część badania (dane dla całej populacji badania)

† w czasie leczenia somatropiną

†† w czasie leczenia somatrogonem

#### 4.2.1.5 Opis punktów końcowych

W dwóch zakwalifikowanych, randomizowanych badaniach klinicznych III i II fazy (odpowiednio CP-4-004 i CP-4-006) w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego oceniano zmianę rocznego tempa wzrastania (HV), po 12 miesiącach leczenia. W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy C0311002 (Maniatis 2022) jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto różnicę w zakresie poziomu niedogodności w życiu (LI, ang. *overall life interference*) między przyjmowaniem somatrogonu raz w tygodniu a somatropiną podawaną raz dziennie, ocenianą za pomocą kwestionariusz DCOA 1 (ang. *Dyad Clinical Outcome Assessment Questionnaire*) po 12 miesiącach każdego ze schematu leczenia.

Drugorzędowe punkty końcowe badań CP-4-004 i CP-4-006 obejmowały przede wszystkim skuteczność ocenianą jako zmianę wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) szybkości wzrostu, zmianę SDS wzrostu, zmianę dojrzałości kości oraz poziom IGF-1 i IGF-1 SDS (insulinopodobny czynnik wzrostu 1, ang. *Insulin-like growth factor 1*) oraz w przypadku badania CP-4-006 poziom IGFBP-3 i IGFBP-3 SDS - białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu, jako dopełnienie oznaczenia IGF-1 w diagnostyce chorób związanych z zaburzeniami wydzielania hormonu wzrostu (diag.pl).

Wskaźnik odchylenia standardowego (SDS, ang. *standard deviation score*) obliczano na podstawie wzoru:

$$\text{wartość SDS} = \frac{\text{wartość obserwowana} - \text{wartość średnia w populacji referencyjnej}}{\text{wartość SD w populacji referencyjnej}},$$

gdzie:

SD - odchylenie standardowe.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano także bezpieczeństwo na podstawie raportowanych zdarzeń niepożądanych.

Celem badania C0311002 (Maniatis 2022) była ocena obciążenia chorobą i preferencji pacjentów przyjmujących somatrogon i somatropinę. Do oceny jakości życia pacjentów wykorzystano dwa kwestionariusze: DCOA (ang. *Dyad Clinical Outcome Assessment*) oraz PGIS-IDA (ang. *Patient Global Impression Severity Scale—Impact on Daily Activities*).

Kwestionariusz DCOA (ang. *Dyad Clinical Outcome Assessment*) składa się z 2 części: DCOA 1 i 2. Pierwsza część kwestionariusza DCOA (DCOA 1) zawiera listę pytań w celu określenia obciążenia pacjentów leczeniem (ang. *treatment burden*). Druga część kwestionariusza DCOA (DCOA 2) obejmuje pytania mające na celu wskazanie preferencji leczenia, dotyczących codziennych lub cotygodniowych iniekcji. Kwestionariusz DCOA 2 jest wypełniany przez opiekuna lub przez pacjenta, z kilkoma wyszczególnionymi pytaniami przeznaczonymi wyłącznie dla pacjenta lub wyłącznie dla opiekuna. W ramach pierwszorzędowego punktu końcowego badania, zgodnie z tym co zostało opisane wyżej, oceniano różnicę w zakresie poziomu niedogodności w życiu (LI, ang. *overall life interference*) między przyjmowaniem somatrogonu raz w tygodniu a somatropiną podawaną raz dziennie, za pomocą kwestionariusza DCOA 1. Całkowita liczba punktów LI oparta jest na 7 następujących domenach: wpływ na codzienne czynności, czynności społeczne, rekreacja/rozrywka, spędzanie nocy poza domem, podróże, zmiany w rutynie życia, niepokój spowodowany iniekcjami. Pozostałe pytania DCOA 1 oraz pytania DCOA 2 oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych. Wyższy wynik kwestionariusza DCOA wskazuje na mniejszy komfort życia (Turner-Bowker 2020).

Kwestionariusz PGIS-IDA (ang. *Patient Global Impression Severity Scale—Impact on Daily Activities*) zawiera pytania dotyczące wpływu codziennego i cotygodniowego podawania leków na czynności życia codziennego. Pytania oceniane są w 7-punktowej skali w zakresie odpowiedzi od „nie występuje” do „wyjątkowo silny”. Wyższy wynik kwestionariusza PGIS-IDA wskazuje na mniejszy komfort życia (Byrom 2020).

Kwestionariusze DCOA 1 oraz PGIS-IDA były wypełniane przez pacjenta/opiekuna na początku i po każdym 12-tygodniowym okresie leczenia. W 24. tygodniu, po przyjęciu obu schematów leczenia, pacjent/opiekun wypełniał również kwestionariusz DCOA 2, wskazując na preferencje leczenia dla schematu iniekcji raz dziennie lub raz w tygodniu.

Opis punktów końcowych badań zakwalifikowanych do niniejszej analizy z uwzględnieniem badań głównych oraz ich faz przedłużonych przedstawiono w Tab. 11. Szczegóły dotyczące wykorzystania kwestionariuszy DCOA 1, DCOA 2 i PGIS-IDA w badaniu C0311002 (Maniatis 2022) przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

| Badanie              | Pierwszorzędowe punkty końcowe                         | Drugorzędowe punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CP-4-006 (Deal 2022) | - roczne tempo wzrastania (HV) w 12. miesiącu leczenia | - tempo wzrastania (HV) w ujęciu rocznym w 6 miesiącu leczenia;<br>- zmiana wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) wzrostu w 6. i 12. miesiącu w porównaniu z wartością wyjściową;<br>- zmiana dojrzałości kości w 12. miesiącu w porównaniu z wartością wyjściową;<br>- zmiana poziomu IGF-1 i SDS IGF-1 w ciągu 12 miesięcy leczenia; |

| Badanie                                    | Pierwszorzędowe punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Drugorzędowe punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana poziomu IGFBP-3 i IGF-1 w ciągu 12 miesięcy leczenia;</li> <li>- bezpieczeństwo oceniane na podstawie zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- tolerancja.</li> </ul> <p>W ramach fazy przedłużonej (OLE):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HV w ujęciu rocznym;</li> <li>- HV SDS;</li> <li>- zmiana dojrzałości kości;</li> <li>- zmiana poziomu IGF-1, IGF-1 SDS, IGFBP-3 i IGF-1 SDS.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| C0311002 (Maniatis 2022)                   | - różnica w zakresie poziomu niedogodności w życiu (LI, ang. <i>overall life interference</i> ) między przyjmowaniem somatogonu raz w tygodniu a somatropiną podawaną raz dziennie, oceniana za pomocą kwestionariusza DCOA 1 (ang. <i>Dyad Clinical Outcome Assessment Questionnaire</i> ) po każdym 12-tygodniowym okresie leczenia | <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyniki dla pozostałych pytań kwestionariusza DCOA 1 (poza LI) po 12 tygodniach każdego ze schematu leczenia;</li> <li>- wyniki kwestionariusza DCOA 2 w 24. tygodniu leczenia;</li> <li>- wynik kwestionariusza PGIS-IDA (ang. <i>Patient Global Impression Severity Scale-Impact on Daily Activities</i>);</li> <li>- bezpieczeństwo oceniane na podstawie zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| CP-4-004 i OLE (Zelinska 2017, Zadik 2023) | - roczne tempo wzrastania (HV) w 12. miesiącu leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- wskaźnik odchylenia standardowego szybkości wzrostu (HV) w 12. miesiącu;</li> <li>- zmiana wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej w 12. miesiącu</li> <li>- wskaźnik odchylenia standardowego (SDS) poziomu IGF-1;</li> <li>- bezpieczeństwo oceniane na podstawie zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> <p>W ramach fazy przedłużonej (OLE):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- roczne tempo wzrastania (HV) przez 8 lat;</li> <li>- zmiana SDS wzrostu co 12 miesięcy przez 8 lat;</li> <li>- HV SDS;</li> <li>- zmiana dojrzałości kości;</li> <li>- IGF-1 SDS przez 8 lat;</li> <li>- bezpieczeństwo.</li> </ul> |

HV - tempo wzrastania, IGFBP-3 - białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu, IGF-1 - insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *Insulin-like growth factor -1*), IGFBP-3 - białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu, OLE - otwarte badanie przedłużone (ang. open-label extension), SDS - wskaźnik odchylenia standardowego

Tab. 12. Kwestionariusze wykorzystane w badaniu C0311002 (Maniatis 2022).

| Parametr                  | DCOA 1                                                                                                                                                           | PGIS-IDA                                                                                                            | DCOA 2                                                                                                                                                                   |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Harmonogram administracji | Na początku i na końcu każdego okresu leczenia (12. i 24. tydzień)                                                                                               | Na początku i na końcu każdego okresu leczenia (12. i 24. tydzień)                                                  | Na koniec badania, po zakończeniu obu terapii (24. tydzień)                                                                                                              |
| Ocena                     | Pytania koncentrowały się na ostatnio zakończonym schemacie wstrzyknięć (co-dziennie lub co tydzień) oraz ocenie obciążenia i doświadczeń związanych z leczeniem | Pytanie koncentrowało się na tym, jak bardzo ostatnio zakończone leczenie wpłynęło na codzienne czynności pacjentów | Pytania koncentrowały się na porównaniu jednego schematu iniekcji z drugim, np. który schemat był preferowany pod względem obciążenia leczeniem i zamiaru przestrzegania |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                            | stosowania danego schematu                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wypełniane przez pacjenta/opiekuna vs. indywidualnie | Większość pytań była wypełniana przez pacjenta/opiekuna, z wyjątkiem poniższych:<br>- objawy przedmiotowe i podmiotowe - ocena pacjenta (dzieci w wieku 8-17 lat),<br>- ocena objawów związanych z iniekcją - ocena opiekuna (dzieci w wieku <8 lat),<br>- niedogodności w życiu opiekuna i rodziny - ocena opiekuna | Pytanie wypełniane przez pacjenta/opiekuna | Większość pytań wypełniana przez pacjenta/opiekuna, z wyjątkiem poniższych:<br>- niedogodności w życiu opiekuna i rodziny - ocena opiekuna |

DCOA - kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. *Dyad Clinical Outcome Assessment*), PGIS-IDA - kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. *Patient Global Impression Severity Scale—Impact on Daily Activities*)

## 4.3 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

W wyniku przeglądu do analizy zakwalifikowano 3 randomizowane, otwarte badania kliniczne, w tym 2 badania III fazy: CP-4-006 (Deal 2022) i C0311002 (Maniatis 2022) oraz 1 badanie II fazy: CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023), dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu. Wszystkie włączone do analizy badania były wieloośrodkowe i miały charakter międzynarodowy.

Badania włączone do analizy różniły się między sobą konstrukcją: badania CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) stanowiły randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą grup równoległych, z kolei badanie C0311002 (Maniatis 2022) było przeprowadzone w schemacie krzyżowym (ang. *cross-over*). Ponadto, badanie II fazy CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) składało się z pięciu okresów leczenia (I, II, III, IV i V), przy czym w trakcie dwóch pierwszych, stanowiących główną część badania (z somatropiną jako komparatorem), somatrogon podawano w 3 dawkach: 0,25 mg/kg, 0,48 mg/kg i 0,66 mg/kg przy czym, w I okresie leczenia wszyscy pacjenci otrzymywali lek w dawce 0,25 mg/kg przez pierwsze 2 tygodnie, z dawkami zwiększonymi stopniowo co 2 tygodnie, do maksymalnej przydzielonej dawki, którą następnie utrzymywano przez pozostałą część I okresu badania i II okres badania. Pacjenci, którzy ukończyli badanie główne i wyrazili pisemną zgodę, zostali włączeni do przedłużonej fazy badania, podczas której obserwowano uczestników przez maksymalnie 5 dodatkowych lat ekspozycji na somatrogon przyjmowany raz w tygodniu. Przedłużona faza badania składała się z trzech okresów obserwacji (III, IV i V), przy czym od IV okresu wszyscy uczestnicy przeszli na otrzymywanie somatrogonu raz w tygodniu w dawce 0,66 mg/kg, zgodnej z ChPL. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów przyjmujących właściwą, tj. zgodną z ChPL, dawkę somatrogonu. W obu badaniach III fazy somatrogon podawany był od początku w dawce zgodnej z ChPL tj. 0,66 mg/kg/tydzień.

Cel badań także różnił się między zakwalifikowanymi do analizy pracami. Badania CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania somatrogonu podawanego raz na tydzień w porównaniu do somatropiny podawanej raz na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym obydwu badań było roczne tempo wzrastania (HV) w 12. miesiącu leczenia. Z kolei w badaniu C0311002 (Maniatis 2022) oceniano jakość życia jako obciążenie chorobą i preferencje pacjentów przyjmujących somatrogon i somatropinę. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiła różnica w za-

kresie poziomu niedogodności w życiu (LI, ang. *overall life interference*) między przyjmowaniem somatrogonu raz w tygodniu a somatropiną podawaną raz dziennie, oceniana za pomocą kwestionariusza DCOA 1 (ang. *Dyad Clinical Outcome Assessment Questionnaire*) po 12 tygodniach każdego ze schematu leczenia.

We wszystkich badaniach komparatorem dla somatrogonu, podawanego raz na tydzień, była somatropina podawana codziennie. W badaniach CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) somatropina podawana była w dawce 0,034 mg/kg/dzień. Pacjenci przystępujący do badań CP-4-006 i CP-4-004 nie mogli być poddani wcześniejszemu leczeniu rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu. Z kolei kryterium włączenia do badania C0311002 (Maniatis 2022) stanowiło stosowanie leczenia somatropiną przez  $\geq 3$  miesiące przed przystąpieniem do badania. W związku z powyższym pacjenci z badania C0311002 (Maniatis 2022) przyjmowali somatropinę podawaną raz dziennie w dawce równoważnej dziennej dawce rhGH stosowanej przed rozpoczęciem badania.

Okres obserwacji także różnił się między badaniami. Podstawowy okres obserwacji w badaniu głównym somatrogonu CP-4-006 (Deal 2022) trwał 12 miesięcy. Przedłużona faza badania CP-4-006 obejmowała kolejne 12 miesięcy obserwacji. Badanie C0311002 (Maniatis 2022) obejmowało łącznie 24 tygodnie obserwacji (12-tygodniowy okres leczenia somatrogonem/somatropiną). Z kolei główna część badania CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) trwała 12 miesięcy (z grupą kontrolną), a wyniki dla kolejnych okresów badania obejmują dodatkowo maksymalnie do 6 lat obserwacji. Uwzględniając wyniki z przedłużonej obserwacji, okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosił łącznie od 6 miesięcy do 6 lat, odpowiednio w badaniu C0311002 i CP-4-004.

Do wszystkich badań włączonych do niniejszej analizy kwalifikowano dzieci i młodzież od 3. roku życia. Badania CP-4-006 (Deal 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) obejmowały dzieci do odpowiednio 12 i 10 lat. Badanie C0311002 (Maniatis 2022) obejmowało również starszą populację tj. młodzież do 18. roku życia. Średni wiek populacji w poszczególnych grupach badań mieścił się w zakresie od 5,7 do 10,8 lat, odpowiednio w badaniu CP-4-004 i C0311002. W zakresie charakterystyki populacji odnotowano także różnice pod względem wartości średniego odchylenia standardowego wzrostu w odniesieniu do danych referencyjnych, które wynosiły od -4,22 do -2,78 w poszczególnych grupach badań, odpowiednio CP-4-004 i CP-4-006. Liczebność populacji w badaniach zakwalifikowanych do analizy również różniła się między poszczególnymi badaniami i wynosiła od 53 do 224 pacjentów, odpowiednio w badaniu CP-4-004 i CP-4-006.

Warto zauważyć, że badanie CP-4-006 (Deal 2022) ma charakter globalny tj. zostało przeprowadzone w krajach Ameryki Północnej i Południowej, Europy, w tym w Polsce, Azji i Australii, podczas gdy badanie CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) przeprowadzone zostało w ośrodkach znajdujących się wyłącznie na terenie Europy, a badanie C0311002 (Maniatis 2022) poza Europą obejmowało także ośrodki na terenie USA.

Przedstawiona ocena heterogeniczności badań wskazuje na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem ich konstrukcji (RCT przeprowadzone metodą grup równoległych vs. *cross-over*), ocenianych punktów końcowych (punkty końcowe dotyczące skuteczności vs. jakość życia), okresu obserwacji (od 6 miesięcy do 6 lat), liczebności populacji (od 53 do 224 pacjentów), a także charakterystyki pacjentów, obejmującej średni wiek pacjentów (od 5,7 do 10,8 lat) oraz średni wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w odniesieniu do danych

referencyjnych (od -4,22 do -2,78). W związku z powyższym w niniejszej analizie klinicznej wyniki badań analizowano oddzielnie.

Porównanie badań somatogonu włączonych do niniejszej analizy przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Porównanie badań somatogonu włączonych do niniejszej analizy.

| Parametr                                                     | CP-4-006 (Deal 2022)                                                                                                                          | C0311002 (Maniatis 2022)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023)                        |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Metoda badania                                               | RCT metodą grup równoległych, otwarte, III faza                                                                                               | RCT metodą grup naprzemiennych ( <i>cross-over</i> ), otwarte, III faza                                                                                                                                                                                                                                                                 | RCT metodą grup równoległych, otwarte, II faza              |
| Rejon geograficzny                                           | Ameryka Północna i Południowa, Europa, w tym Polska, Azja i Australia                                                                         | Ameryka Północna, Europa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Europa                                                      |
| Populacja                                                    | Dzieci i młodzież z niedoborem hormonu wzrostu (izolowany niedobór GH lub niedobór GH w połączeniu z inną niedoczynnością przysadki mózgowej) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                             |
| Liczebność populacji                                         | 224                                                                                                                                           | 87                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 53                                                          |
| Wiek populacji, zakres                                       | dzieci w wieku przedpokwitaniowym: 3-12 lat                                                                                                   | Dzieci i młodzież w wieku: 3-17 lat                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | dzieci w wieku przedpokwitaniowym: 3-10 lat                 |
| SDS wzrostu, średnia (SD) w poszczególnych ramionach badania | -2,94 (1,29); -2,78 (1,27)                                                                                                                    | b.d.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -4,21 (1,45); -4,22 (1,58)                                  |
| Cel badania (I rzędowy PK)                                   | roczne tempo wzrastania (HV) w 12 miesiącu leczenia                                                                                           | różnica w zakresie poziomu niedogodności w życiu (LI, ang. <i>overall life interference</i> ) między przyjmowaniem somatogonu raz w tygodniu a somatropiną podawaną raz dziennie, oceniana za pomocą kwestionariusza DCOA 1 (ang. <i>Dyad Clinical Outcome Assessment Questionnaire</i> ) po 12 miesiącach każdego ze schematu leczenia | roczne tempo wzrastania (HV) w 12 miesiącu leczenia         |
| Czas trwania głównej części badania (z grupą kontrolną)      | 12 miesięcy                                                                                                                                   | 24 tygodnie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 12 miesięcy                                                 |
| Czas trwania fazy przedłużonej badania                       | 12 miesięcy                                                                                                                                   | n.d.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | >5 lat (badanie ma status „ongoing”)                        |
| Wcześniejsze leczenie somatropiną                            | Pacjenci nie mogli być poddani wcześniejszemu leczeniu rhGH                                                                                   | Pacjenci musieli być leczeni somatropiną przez $\geq 3$ miesiące przed przystąpieniem do badania                                                                                                                                                                                                                                        | Pacjenci nie mogli być poddani wcześniejszemu leczeniu rhGH |
| Dawkowanie somatropiny w badaniu                             | 0,034 mg/kg/dzień                                                                                                                             | dawka równoważna dziennej dawce rhGH przed rozpoczęciem badania                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,034 mg/kg/dzień                                           |

## 4.4 Analiza skuteczności

### 4.4.1 Skuteczność somatrogonu w porównaniu z somatropiną (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność somatrogonu w porównaniu z somatropiną w leczeniu dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu oceniono na podstawie trzech randomizowanych badań klinicznych: CP-4-006 (Deal 2022), C0311002 (Maniatis 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017). Jakość życia oceniona została wyłącznie na podstawie randomizowanego badania klinicznego C0311002 (Maniatis 2022).

W badaniu CP-4-004 (Zelinska 2017) II fazy, w ramach głównej części badania pacjenci przyjmowali somatrogon raz w tygodniu w 3 dawkach: 0,25 mg/kg, 0,48 mg/kg i 0,66 mg/kg. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla pacjentów przyjmujących somatrogon we właściwej, tj. zgodnej z ChPL, dawce somatrogonu (0,66 mg/kg/tydzień).

Skuteczność somatrogonu w porównaniu z somatropiną w populacji dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- tempo wzrastania,
- zmiana SDS wzrostu,
- zmiana dojrzałości kości,
- zmiana SDS IGF-1,
- jakość życia.

Poniższe wyniki dotyczą 12-miesięcznego okresu obserwacji w badaniach CP-4-006 i CP-4-004 oraz 24-tygodniowego w badaniu C0311002, w którym oceniano jakość życia pacjentów (badanie typu *cross-over*, po 12 tygodni leczenia somatrogonem i somatropiną).

#### 4.4.1.1 Tempo wzrastania

Tempo wzrastania (HV, ang. *height velocity*) w ujęciu rocznym stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badań CP-4-006 (Deal 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017), oceniany po 12 miesiącach leczenia.

Wyniki porównania wartości HV w ujęciu rocznym po 12 miesiącach leczenia wykazały, że somatrogon podawany raz na tydzień nie był gorszy (ang. *non-inferior*) od somatropiny podawanej raz na dobę. Zastosowanie somatrogonu w porównaniu z somatropiną nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w zakresie rocznego tempa wzrastania w obu badaniach, w których raportowano omawiany punkt końcowy: w badaniu III fazy CP-4-006 (MD=0,33; 95%CI: -0,24; 0,89) oraz w badaniu II fazy CP-4-004 (MD=-0,60; 95%CI: -2,81; 1,61). Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Wartość HV w ujęciu rocznym po 6 miesiącach leczenia stanowiła drugorzędowy punkt końcowy badań CP-4-006 i CP-4-004. Wyniki porównania wartości HV po 6 miesiącach leczenia wykazały, że somatrogon podawany raz na tydzień nie był gorszy (ang. *non-inferior*) od somatropiny podawanej raz na dobę (odpowiednio: MD= 0,55; 95%CI: -0,13; 1,23 i MD=-1,50; 95%CI: -4,71; 1,71). Podczas wszystkich wizyt po rozpoczęciu badania w obu grupach leczonych w badaniu CP-4-006 odnotowywano podobne wartości HV (Ryc. 5.).

W badaniu CP-4-006 przeprowadzono analizę subpopulacji dotyczącą tempa wzrastania w ujęciu rocznym po 12 miesiącach leczenia w zależności od: wieku (>3 i ≤7 lat; >7 lat), płci, szczytowego poziomu hormonu wzrostu (≤3 ng/mL; >3 i ≤7 ng/mL; >7 do <10 ng/mL) oraz regionu zamieszkania. Wyniki dotyczące tempa wzrastania były zgodne w większości subpopulacji. Wyjątek stanowiły subpopulacje zdefiniowane na podstawie płci (płeć żeńska) oraz regionu zamieszkania (Europa Zachodnia, Izrael, Grecja, Australia, Nowa Zelandia, Kanada i USA), w obrębie których średnia różnica w zakresie tempa wzrastania w ujęciu rocznym między somatogonem a somatropiną była istotna statystycznie na korzyść leczenia somatogonem.

Tab. 14. Porównanie skuteczności somatogonu z somatropiną: tempo wzrastania w ujęciu rocznym w 12. miesiącu leczenia.

| Badanie  | Somatogon          |      |     | Somatropina        |      |     | MD (95% CI),<br>p-value       |
|----------|--------------------|------|-----|--------------------|------|-----|-------------------------------|
|          | Średnia,<br>cm/rok | SD   | N   | Średnia,<br>cm/rok | SD   | N   |                               |
| CP-4-006 | LSM: 10,10         | b.d. | 109 | LSM: 9,78          | b.d. | 115 | 0,33 (-0,24; 0,89)<br>p=ns    |
| CP-4-004 | 11,9               | 3,5  | 13  | 12,5               | 2,1  | 11  | -0,60 (-2,87; 1,67)<br>p=0,60 |

b.d. - brak danych, LSM - średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*), ns - wynik nieistotny statystycznie

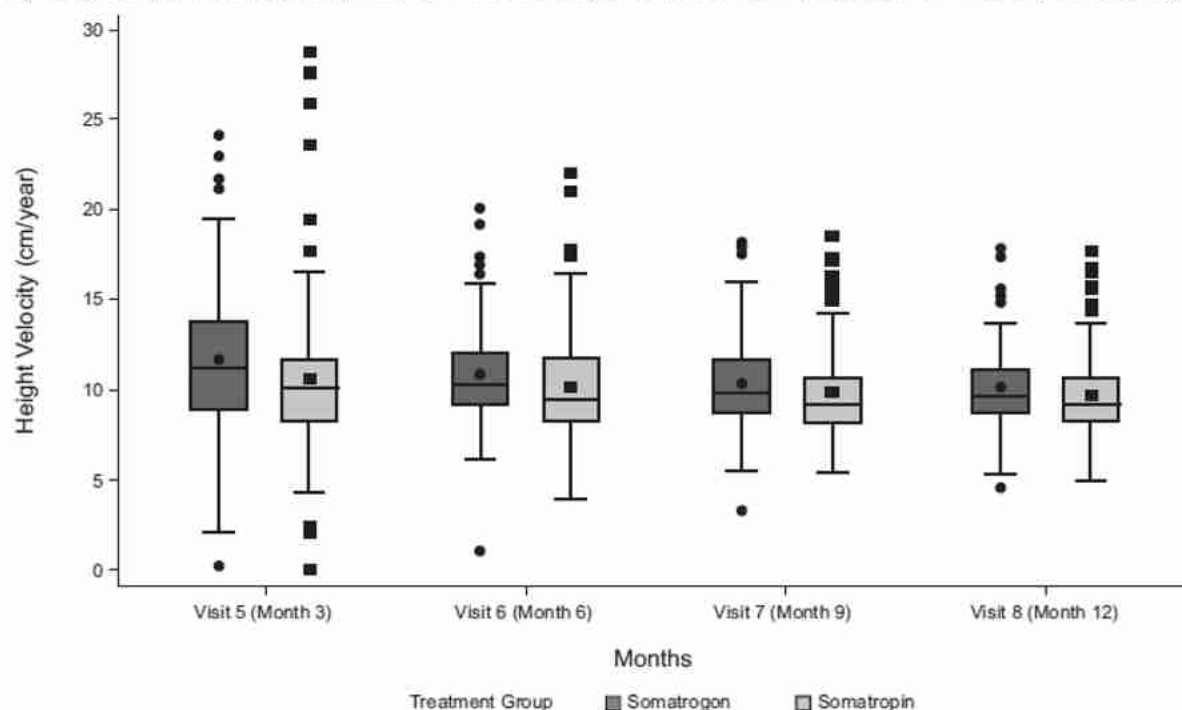
Tab. 15. Porównanie skuteczności somatogonu z somatropiną: tempo wzrastania w ujęciu rocznym w 6. miesiącu leczenia.

| Badanie   | Somatogon          |      |     | Somatropina        |      |     | MD (95% CI),<br>p-value       |
|-----------|--------------------|------|-----|--------------------|------|-----|-------------------------------|
|           | Średnia,<br>cm/rok | SD   | N   | Średnia,<br>cm/rok | SD   | N   |                               |
| CP-4-006  | LSM: 10,59         | b.d. | 109 | LSM: 10,04         | b.d. | 115 | 0,55 (-0,13; 1,23)<br>p=ns    |
| CP-4-004* | 13,5               | 5,0  | 13  | 15,0               | 2,9  | 11  | -1,50 (-4,71; 1,71)<br>p=0,36 |

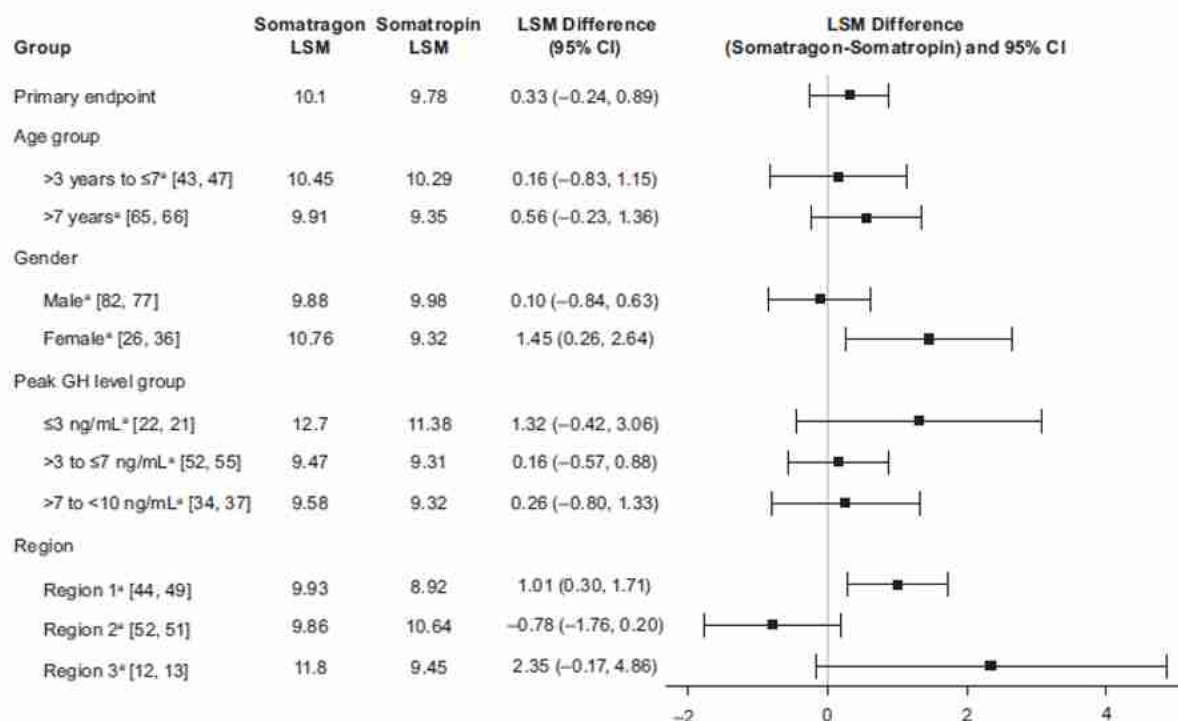
b.d. - brak danych, LSM - średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*), ns - wynik nieistotny statystycznie

\* uzupełniono na podstawie danych ze strony [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

Ryc. 5. Tempo wzrastania po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia w badaniu CP-4-006 (Deal 2022).



Ryc. 6. Skuteczność somatrogenonu w porównaniu z somatropiną: tempo wzrastania w ujęciu rocznym w 12 miesiącu leczenia - analiza subpopulacji (CP-4-006, Deal 2022).



#### 4.4.1.2 Zmiana SDS wzrostu

Zmiana wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu (HSDS, ang. *height standard deviation score*) w 6. i 12. miesiącu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej stanowiła drugorzędowy punkt końcowy badań CP-4-006 (Deal 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017).

Wyniki porównania zmiany wartości wskaźnika HSDS po 6 i 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości zarejestrowanych na początku badania wykazały, że somatogon podawany raz na tydzień nie był gorszy (ang. *non-inferior*) od somatropiny podawanej raz na dobę. Zastosowanie somatogonu w porównaniu z somatropiną nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmiany wskaźnika HSDS w 12. tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu CP-4-006 (MD=0,05; 95%CI: -0,06; 0,16) oraz w badaniu II fazy CP-4-004 (MD=-0,60; 95%CI: -0,49; 0,37) oraz w 6. tygodniu leczenia (odpowiednio MD= 0,06; 95%CI: -0,01; 0,13 i MD=-0,10; 95%CI: -0,40; 0,20). Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

Wzrost średniej zmiany SDS wzrostu od wartości wyjściowej do 12. miesiąca leczenia pacjentów z badania CP-4-006 (Deal 2022) przedstawiono na Ryc. 7.

Tab. 16. Porównanie skuteczności somatogonu z somatropiną: zmiana SDS wzrostu w 6. i 12. miesiącu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej.

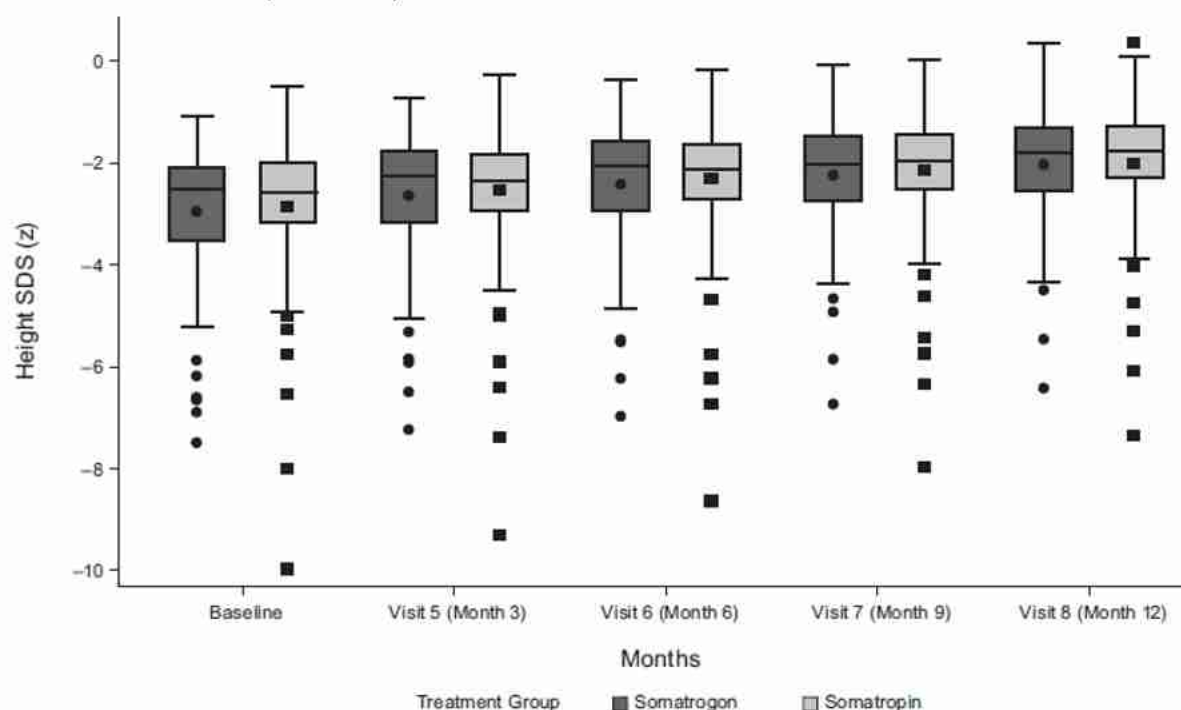
| Badanie              | Somatogron |      |     | Somatropina |      |     | MD (95% CI),<br>p-value       |
|----------------------|------------|------|-----|-------------|------|-----|-------------------------------|
|                      | Średnia    | SD   | N   | Średnia     | SD   | N   |                               |
| 6. miesiąc leczenia  |            |      |     |             |      |     |                               |
| CP-4-006**           | LSM: 0,54  | b.d. | 109 | LSM: 0,48   | b.d. | 115 | 0,06 (-0,01; 0,13)<br>p=ns    |
| CP-4-004**           | 0,90       | 0,39 | 13  | 1,00        | 0,35 | 11  | -0,10 (-0,40; 0,20)<br>p=0,51 |
| 12. miesiąc leczenia |            |      |     |             |      |     |                               |
| CP-4-006*            | LSM: 0,92  | b.d. | 109 | LSM: 0,87   | b.d. | 115 | 0,05 (-0,06; 0,16)<br>p=ns    |
| CP-4-004**           | 1,45       | 0,61 | 13  | 1,51        | 0,47 | 11  | -0,06 (-0,49; 0,37)<br>p=0,79 |

b.d. - brak danych, LSM - średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*), ns - wynik nieistotny statystycznie

\* dane uzupełniono na podstawie ChPL Ngenla®

\*\* uzupełniono na podstawie danych ze strony [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Ryc. 7. Zmiana SDS wzrostu po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu CP-4-006 (Deal 2022).



#### 4.4.1.3 Zmiana dojrzałości kości

Zmiana dojrzałości kości, oceniana jako średnia zmiana wieku kostnego w stosunku do zmiany wieku chronologicznego w 12. miesiącu leczenia w porównaniu z wartością wyjściową, stanowiła drugorzędowy punkt końcowy badania CP-4-006 (Deal 2022).

Wyniki porównania w zakresie zmiany dojrzałości kości po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości zarejestrowanych na początku badania wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między somatrogenem podawanym raz na tydzień, a somatropiną podawaną raz na dobę (MD=-0,01; 95%CI: -0,04; 0,02). Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Porównanie skuteczności somatrogenu z somatropiną: zmiana dojrzałości kości w 12. miesiącu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej.

| Badanie   | Somatrogen |      |     | Somatropina |     |     | MD (95% CI),<br>p-value       |
|-----------|------------|------|-----|-------------|-----|-----|-------------------------------|
|           | Średnia    | SD   | N   | Średnia     | SD  | N   |                               |
| CP-4-006* | 0,05       | 0,09 | 104 | 0,06        | 0,1 | 102 | -0,01 (-0,04; 0,02)<br>p=0,45 |

b.d. - brak danych

\* uzupełniono na podstawie danych ze strony clinicaltrials.gov

#### 4.4.1.4 Zmiana SDS IGF-1

Zmiana wskaźnika odchylenia standardowego (SDS, ang. *height standard deviation score*) poziomu insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, ang. *insulin-like growth factor 1*), pośredniczącego w działaniu GH promującym wzrost, monitorowana była w badaniach CP-4-006 (Deal 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017).

Wyniki badania III fazy CP-4-006 wskazały, że somatrogen podawany raz na tydzień powodował podwyższenie wartości SDS IGF-1 ze średniej wynoszącej -1,95 na początku badania do

średniej wynoszącej 0,65 po 12 miesiącach leczenia. Wyniki badania II fazy CP-4-004 także wskazały na wzrost wartości SDS IGF-1 ze średniej wynoszącej -2,13 na początku badania do średniej wynoszącej 0,36 po 12 miesiącach leczenia. Różnica w zakresie średniej wartości SDS IGF-1 zarejestrowanej w 12. miesiącu leczenia badania CP-4-006 między somatogonem a somatropiną była istotna statystycznie (MD=1,34; 95%CI: 1,02; 1,66). Wyniki przedstawiono w Tab. 18 oraz na Ryc. 8.

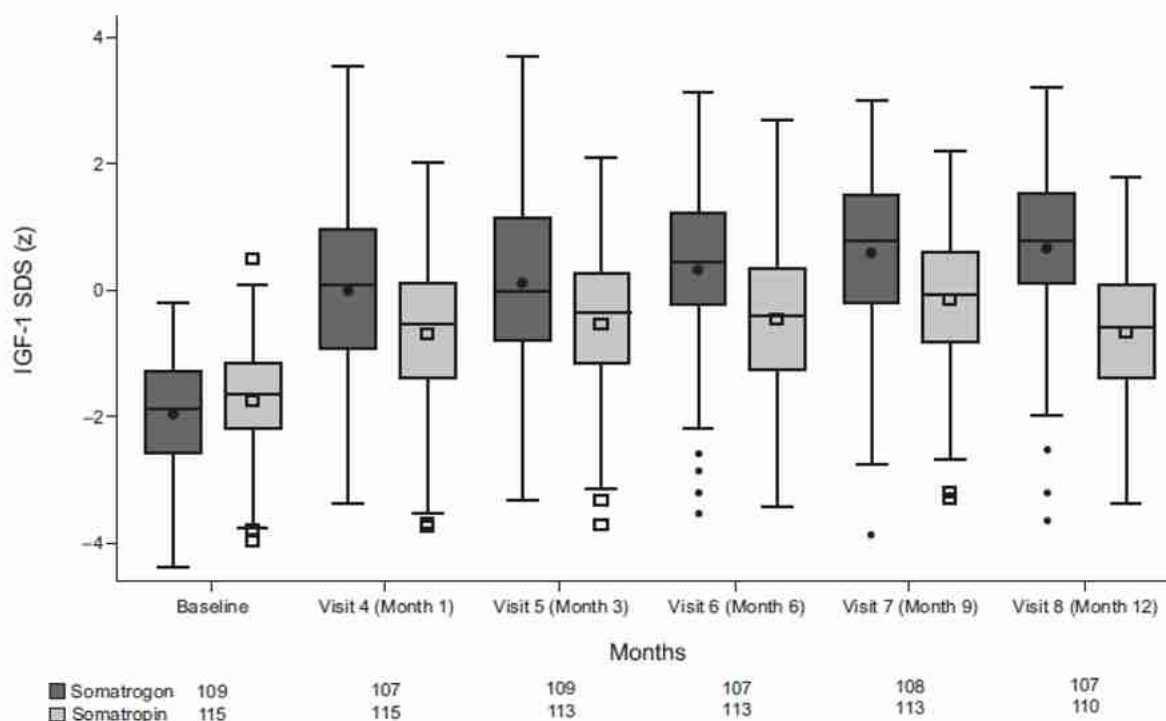
Tab. 18. Porównanie skuteczności somatogonu z somatropiną: SDS IGF-1 na początku badania i w 12. miesiącu leczenia.

| Badanie              | Somatogron |      |     | Somatropina |      |     | MD (95% CI),<br>p-value       |
|----------------------|------------|------|-----|-------------|------|-----|-------------------------------|
|                      | Średnia    | SD   | N   | Średnia     | SD   | N   |                               |
| Początek badania     |            |      |     |             |      |     |                               |
| CP-4-006*            | -1,95      | 0,89 | 109 | -1,72       | 0,90 | 115 | -0,23 (-0,46; 0,00)<br>p=0,05 |
| CP-4-004*†           | -2,13      | 0,89 | 14  | -2,12       | 0,81 | 11  | -0,01 (-0,68; 0,66)<br>p=0,98 |
| 12. miesiąc leczenia |            |      |     |             |      |     |                               |
| CP-4-006*            | 0,65       | 1,32 | 107 | -0,69       | 1,09 | 110 | 1,34 (1,02; 1,66)<br>p<0,001  |
| CP-4-004*            | 0,36       | 0,71 | 14  | -0,02       | 1,49 | 11  | 0,38 (-0,58; 1,34)<br>p=0,44  |

\* uzupełniono na podstawie danych ze strony clinicaltrials.gov

† dane w 1. tygodniu badania

Ryc. 8. Zmiana SDS IGF-1 po 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu CP-4-006 (Deal 2022).



#### 4.4.1.5 Jakość życia

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy C0311002 (Maniatis 2022), przeprowadzonym w grupach skrzyżowanych (ang. *cross-over*) metodą otwartej próby, porównano wpływ stosowania somatrogonu podawanego raz w tygodniu z somatropiną podawaną raz na dobę na obciążenie leczeniem.

Do oceny jakości życia pacjentów wykorzystano dwa kwestionariusze: DCOA (ang. *Dyad Clinical Outcome Assessment*) oraz PGIS-IDA (ang. *Patient Global Impression Severity Scale—Impact on Daily Activities*). Kwestionariusz DCOA składa się z 2 części: DCOA 1 i 2. Pierwsza część kwestionariusza DCOA (DCOA 1) zawiera listę pytań w celu określenia obciążenia pacjentów leczeniem (ang. *treatment burden*). Druga część kwestionariusza DCOA (DCOA 2) obejmuje pytania mające na celu wskazanie preferencji leczenia, dotyczących codziennych lub cotygodniowych iniekcji. Kwestionariusz PGIS-IDA zawiera pytania dotyczące wpływu codziennego i cotygodniowego podawania leków na czynności życia codziennego.

Kwestionariusze DCOA 1 oraz PGIS-IDA były wypełniane przez pacjenta/opiekuna na początku i po każdym 12-tygodniowym okresie leczenia. W 24. tygodniu, po przyjęciu obu schematów leczenia, pacjent/opiekun wypełniał również kwestionariusz DCOA 2, wskazując na preferencje leczenia dla schematu iniekcji raz dziennie lub raz w tygodniu.

##### 4.4.1.5.1 Kwestionariusz DCOA 1

Poziom niedogodności w życiu (LI, ang. *overall life interference*) oceniany za pomocą kwestionariusza DCOA 1 (ang. *Dyad Clinical Outcome Assessment*) stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badania C0311002 (Maniatis 2022). Całkowita liczba punktów LI w zakresie kwestionariusza DCOA 1 oparta jest na 7 następujących domenach: wpływ na codzienne czynności, czynności społeczne, rekreacja/rozrywka, spędzanie nocy poza domem, podróże, zmiany w rutynie życia, niepokój spowodowany iniekcjami. Wyższy wynik kwestionariusza DCOA wskazuje na mniejszy komfort życia. Pozostałe pytania w zakresie kwestionariusza DCOA 1 oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych. Szczegóły dotyczące kwestionariusza DCOA 1, wykorzystanego w badaniu Maniatis 2022, opisano w podrozdziale 4.2.1.5.

W Tab. 19 przedstawiono wyniki jakości życia oceniane wg pierwszej części kwestionariusza DCOA (DCOA 1). Wyniki badania wskazały, że somatrogon podawany raz w tygodniu wiązał się z istotnie statystycznie mniejszym obciążeniem leczeniem (tj. znaczącą poprawą), na co wskazał niższy wynik w zakresie poziomu niedogodności pacjenta (*overall life interference*), w porównaniu z somatropiną podawaną raz dziennie (MD=-15,49; 95%CI: -19,71; -11,27; p<0,001).

Tab. 19. Porównanie skuteczności somatrogonu z somatropiną: poziom niedogodności w życiu oceniany za pomocą kwestionariusza DCOA 1.

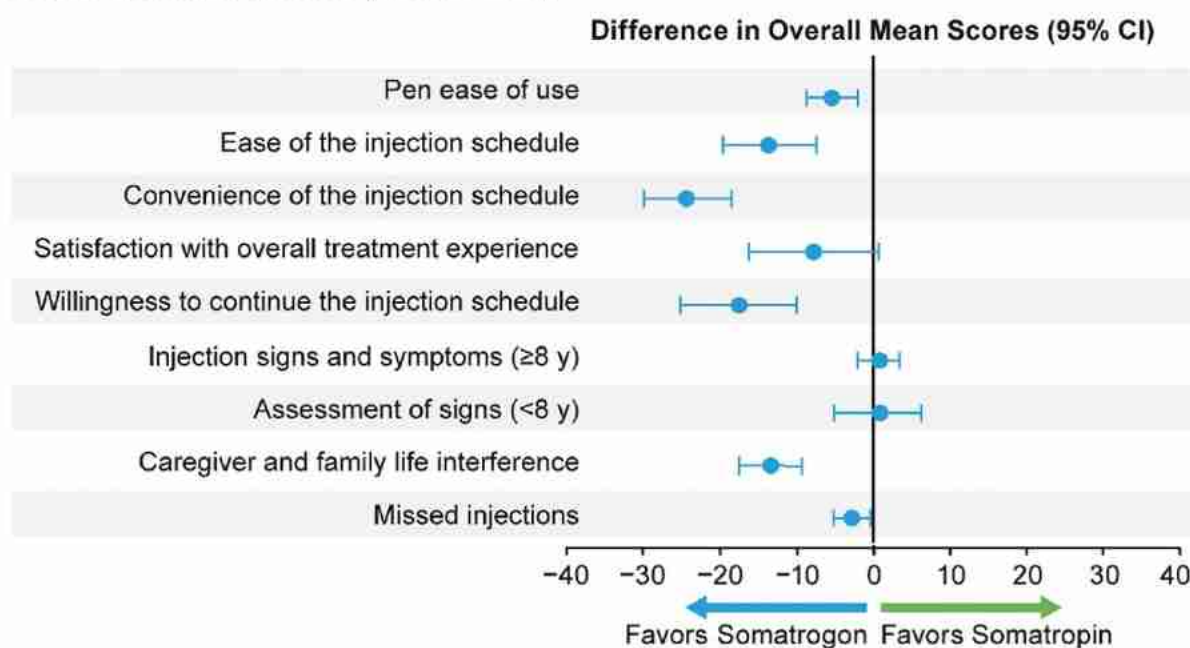
| Badanie                     | Somatrogon |             |    | Somatropina |              |    | MD (95% CI),<br>p-value            |
|-----------------------------|------------|-------------|----|-------------|--------------|----|------------------------------------|
|                             | Średnia    | 95%CI       | N  | Średnia     | 95%CI        | N  |                                    |
| C0311002<br>(Maniatis 2022) | LSM: 8,63  | 5,05; 12,22 | 85 | LSM: 24,13  | 20,61; 27,65 | 82 | -15,49 (-19,71; -11,27)<br>p<0,001 |

LSM - średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*)

Oszacowane różnice w zakresie średniego wyniku dla większości pozostałych zmiennych kwestionariusza DCOA 1, ocenianych w ramach drugorzędowych punktów końcowych, tj. łatwości używania wstrzykiwacza, łatwości przestrzegania harmonogramu wstrzyknięć, wygody stosowania schematu iniekcji, gotowości do kontynuowania schematu iniekcji, obciążenia leczeniem opiekunów i rodziny, pominiętych iniekcji, wykazały statystycznie istotną poprawę w grupie pacjentów leczonych somatrogenem raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną przyjmowaną raz dziennie (Ryc. 9).

Zmienne kwestionariusza DCOA 1, w zakresie których nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między obiema terapiami, obejmowały: ocenę objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych ze wstrzyknięciem (pacjenci w wieku  $\geq 8$  lat;  $p=0,61$ ), ocenę objawów wstrzyknięcia (zgłoszonych przez opiekunów w przypadku pacjentów w wieku  $<8$  lat;  $p=0,84$ ) oraz zadowolenie z ogólnego doświadczenia z leczenia ( $p=0,07$ ). Mimo wykazania braku statystycznie istotnej różnicy, szacowanie punktowe średniego zadowolenia z ogólnego wyniku leczenia było niższe (zwiększona satysfakcja) u pacjentów otrzymujących somatrogen raz w tygodniu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi somatropinę raz dziennie (Ryc. 9).

Ryc. 9. Ocena doświadczeń terapeutycznych pacjentów i opiekunów według kwestionariusza DCOA 1 w badaniu C0311002 (Maniatis 2022).



#### 4.4.1.5.2 Kwestionariusz DCOA 2

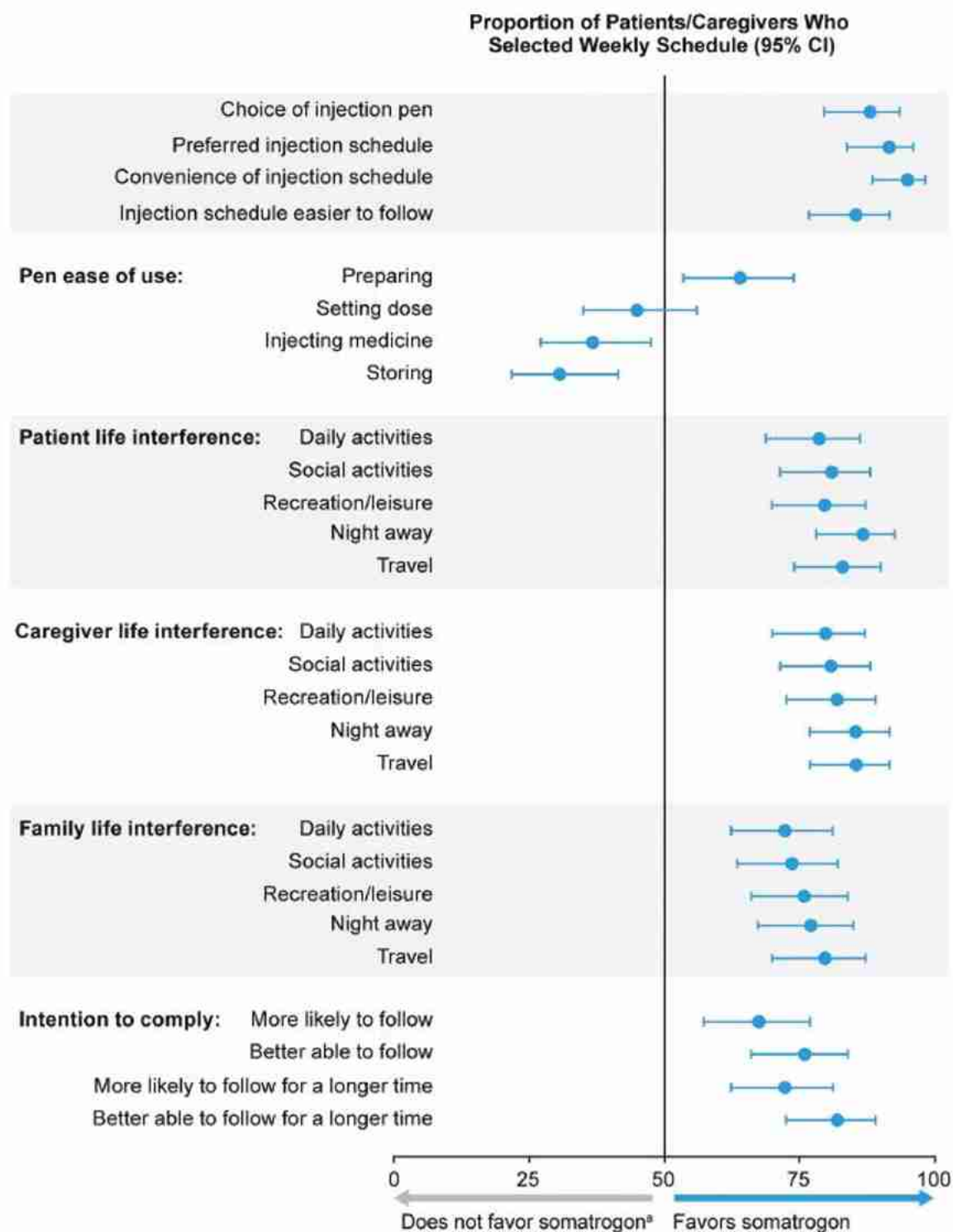
Ocena preferencji leczenia dotyczących codziennych lub cotygodniowych iniekcji z wykorzystaniem drugiej części kwestionariusza DCOA (DCOA 2, ang. *Dyad Clinical Outcome Assessment*) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu C0311002 (Maniatis 2022). Wyższy wynik kwestionariusza DCOA wskazuje na mniejszy komfort życia. Szczegóły dotyczące kwestionariusza DCOA 2, wykorzystanego w badaniu Maniatis 2022, opisano w podrozdziale 4.2.1.5.

Wyniki kwestionariusza DCOA 2 wskazały, że większość pacjentów/opiekunów preferowała stosowanie somatrogenu raz w tygodniu, zamiast przyjmowania somatropiny raz dziennie, w większości domen kwestionariusza, z wyjątkiem domeny dotyczącej łatwości użycia

wstrzykiwacza (Ryc. 10). Znacznie większy odsetek pacjentów/opiekunów preferował stosowanie somatogonu raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną raz dziennie pod względem: wyboru wstrzykiwacza (88,1% vs. 11,9%), preferowanego schematu wstrzyknięć (91,7% vs. 7,1%), wygody stosowanego schematu wstrzyknięć (95,2% vs. 4,8%) oraz łatwości przestrzegania schematu iniekcji (85,7% vs. 9,5%). Odsetek pacjentów/opiekunów, którzy nie preferowali żadnego ze schematu wstrzyknięć (1,2%) lub którzy nie zgłosili różnicy w łatwości przestrzegania schematu wstrzyknięć (4,8%) był stosunkowo niski. Większość pacjentów/opiekunów zgłosiła, że schemat wstrzyknięć somatogonu raz w tygodniu w mniejszym stopniu ingerował w życie pacjenta, opiekuna i życie rodzinne (codzienne czynności, czynności społeczne, rekreacja/rozrywka, spędzanie nocy poza domem, podróże) niż podawanie somatropiny raz dziennie (Ryc. 10).

Większość pacjentów/opiekunów zgłosiła, że wstrzykiwacz z somatogonem był łatwiejszy w użyciu pod względem przygotowania wstrzykiwacza, jednak mniej niż połowa pacjentów/opiekunów preferowała wstrzykiwacz z somatropiną pod względem ustawiania dawki, wstrzykiwania leku i przechowywania wstrzykiwacza. W przypadku tych 3 pozycji domeny łatwości użycia wstrzykiwacza wg kwestionariusza DCOA 2, znaczna część pacjentów nie miała preferencji między wstrzykiwaczami z somatogonem a wstrzykiwaczami z somatropiną (odpowiednio: 38,1%, 29,8% i 64,3%). Większość pacjentów/opiekunów uważała, że rzadsze przyjmowanie zastrzyków byłoby niezwykle lub bardzo korzystne (86,9%; n=84). Większy odsetek pacjentów/opiekunów wykazał większy zamiar przestrzegania schematu leczenia somatogonem raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną przyjmowaną raz na dobę.

Ryc. 10. Preferencje pacjenta i opiekuna dotyczące cotygodniowych lub codziennych wstrzyknień według kwestionariusza DCOA 2 w badaniu C0311002 (Maniatis 2022).



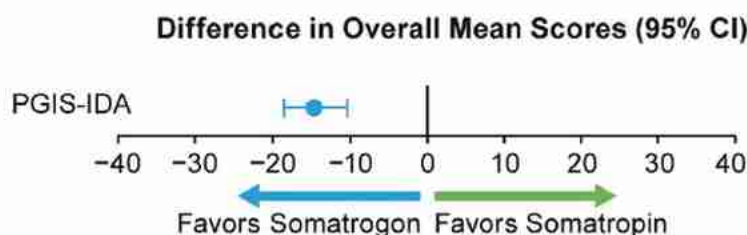
#### 4.4.1.5.3 Kwestionariusz PGIS-IDA

Wyniki kwestionariusza PGIS-IDA (ang. *Patient Global Impression Severity Scale–Impact on Daily Activities*) stanowiły drugorzędowy punkt końcowy badania C0311002 (Maniatis 2022). Kwestionariusz PGIS-IDA zawiera pytania dotyczące wpływu codziennego i cotygodniowego podawania leków na czynności życia codziennego. Pytania oceniane są w 7-punktowej skali

w zakresie odpowiedzi od „nie występuje” do „wyjątkowo silny”. Wyższy wynik kwestionariusza PGIS-IDA wskazuje na mniejszy komfort życia.

Wyniki kwestionariusza PGIS-IDA wskazały, że leczenie somatogronem raz w tygodniu wiązało się z istotną statystycznie poprawą w wykonywaniu czynności życia codziennego pacjentów w porównaniu do przyjmowania somatropiny raz dziennie (MD=-14,58; 95%CI: -18,72; -10,44;  $p<0,001$ ; Ryc. 11).

Ryc. 11. Ocena doświadczeń terapeutycznych pacjentów i opiekunów według kwestionariusza PGIS-IDA w badaniu C0311002 (Maniatis 2022).



## 4.4.2 Długoterminowa skuteczność somatogronu

W ramach długoterminowej oceny skuteczności somatogronu przedstawiono wyniki przedłużonych faz randomizowanych badań klinicznych CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017).

Wyniki 12-miesięcznej przedłużonej obserwacji pacjentów z badania CP-4-006 przedstawiono na podstawie danych z abstraktu konferencyjnego Wajnrajch 2021. W przypadku badania CP-4-004 dane dla 5-letniej fazy przedłużonej badania zaczerpnięto z publikacji Zadik 2023. Wyniki przedstawiono poniżej.

### 4.4.2.1 2-letni okres obserwacji

Główna część randomizowanego badania klinicznego CP-4-006 (Deal 2022) obejmowała 12-miesięczny okres obserwacji. W ramach fazy przedłużonej badania przedstawiono wyniki dla kolejnych 12 miesięcy leczenia. Zatem łącznie wyniki badania CP-4-006 obejmują 2-letni okres obserwacji.

#### Metodyka

Pacjenci, którzy ukończyli 12-miesięczną główną część randomizowanego badania klinicznego CP-4-006 (Deal 2022) zostali włączeni to jednoramiennej fazy przedłużonej badania. W fazie przedłużone badania, pacjenci którzy otrzymywali somatogron w głównej części badania, kontynuowali leczenie w niezmienionej dawce, z kolei pacjenci przyjmujący uprzednio somatropinę rozpoczęli leczenie somatogronem (0,66 mg/kg mc./tydzień).

Do ocenianych punktów końcowych należały: tempo wrastania (HV) w ujęciu rocznym, zmiana w zakresie SDS wzrostu oraz zmiana dojrzałości kości, oceniane po 12 miesiącach leczenia. Do monitorowanych parametrów biochemicznych należały: poziom IGF-1, SDS IGF-1, poziom IGFBP-3, SDS IGFBP-3, oceniane 4. dnia po podaniu dawki somatogronu podczas wizyt w ramach badania.

#### Populacja

Pod koniec głównej części badania CP-4-006 średnie (wyznaczone metodą najmniejszych kwadratów) tempo wzrastania oraz zmiany w zakresie SDS wzrostu były podobne między grupą leczoną somatrogenem (10,10 cm/rok i 0,92) a grupą z somatropiną (9,78 cm/rok i 0,87). Spośród 222 pacjentów biorących udział w badaniu CP-4-006, 212 (95,5%) wzięło udział w 12-miesięcznej fazie przedłużonej (OLE), przy czym 91 pacjentów otrzymywało somatrogen w dawce 0,66 mg/kg/tydzień przez co najmniej 2 lata. Wyniki raportowano z podziałem na dwie grupy pacjentów tj. leczonych od początku somatrogenem (somatrogen/somatrogen) oraz leczonych uprzednio somatropiną (somatrogen/somatropina). Na początku OLE, charakterystyka pacjentów była zbalansowana między grupami somatrogen/somatrogen, a somatropina/somatrogen. Większość pacjentów stanowiła płeć męska (70,75%) oraz rasa biała (76,42%). Obie analizowane grupy wykazywały podobne wartości SDS wzrostu (-2,01 vs. -1,94), średnie BMI (16,95 vs. 15,53 kg/m<sup>2</sup>) oraz wiek kości (6,39 vs. 6,37) na początku badania.

## Wyniki

Po 12 miesiącach fazy przedłużonej badania CP-4-006 średnie tempo wzrastania wynosiło 7,98 cm/rok w grupie somatrogen/somatrogen oraz 8,23 cm/rok w grupie somatropina/somatrogen. Średnia zmiana w zakresie SDS wzrostu w 12. miesiącu OLE w stosunku do początku OLE wyniosła +0,42 i +0,49, odpowiednio w grupie somatrogen/somatrogen i somatropina/somatrogen. Po 2 latach zaobserwowano zatem postępujący wzrost wartości SDS wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu. W obu grupach odnotowano podobne wartości w zakresie średniego SDS wzrostu (-1,46 vs. -1,28), średniego BMI (17,84 vs. 17,38 kg/m<sup>2</sup>) oraz średniego wieku kostnego (8,29 vs. 8,34) w 12. miesiącu OLE. Średnie wartości SDS IGF-1 były wyższe w 12. miesiącu OLE w stosunku do początku badania, zarówno w grupie somatrogen/somatrogen (1,12 vs. 0,63) jak i w grupie somatropina/somatrogen (1,28 vs. -0,70). Redukcja dawki ze względu na SDS IGF-1 >2 była wymagana u 19 (18,3%) spośród 104 pacjentów z grupy somatrogen/somatrogen oraz u 25 (23,1%) spośród 108 pacjentów z grupy somatropina/somatrogen. Wyniki przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Wyniki skuteczności z 12-miesięcznej przedłużonej fazy badania CP-4-006 (Wajnrajch 2021).

| Punkt końcowy, średnia (SD)         | Somatrogen/somatrogen† |     |              |    | Somatropina/somatrogen†† |     |              |    |
|-------------------------------------|------------------------|-----|--------------|----|--------------------------|-----|--------------|----|
|                                     | Początek OLE           | N*  | 12 mies. OLE | n  | Początek OLE             | N*  | 12 mies. OLE | n  |
| Tempo wzrastania                    | -                      | -   | 7,98 (1,81)  | 84 | -                        | -   | 8,23 (1,88)  | 78 |
| SDS wzrostu                         | -2,01 (1,07)           | 103 | -1,46 (0,87) | 84 | -1,94 (1,13)             | 108 | -1,28 (0,78) | 78 |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>              | 16,95 (2,29)           | 104 | 17,84 (2,86) | 91 | 15,53 (1,73)             | 108 | 17,58 (2,29) | 81 |
| SDS IGF-1                           | 0,63 (1,35)            | 102 | 1,14 (1,22)  | 82 | -0,70 (1,07)             | 105 | 1,28 (1,16)  | 76 |
| SDS IGFBP-3                         | -0,05 (0,86)           | 103 | 0,27 (0,78)  | 83 | -0,71 (1,00)             | 106 | 0,41 (0,88)  | 76 |
| Wiek kostny, lata                   | 6,39 (2,76)            | 103 | 8,29 (3,08)  | 78 | 6,37 (2,68)              | 108 | 8,34 (2,95)  | 69 |
| Dojrzałość kości                    | 0,70 (0,17)            | 103 | 0,80 (0,16)  | 78 | 0,71 (0,17)              | 108 | 0,82 (0,15)  | 69 |
| Zmiana wieku kostnego w stosunku do | -                      | -   | 1,78 (0,84)  | 68 | -                        | -   | 1,64 (0,92)  | 66 |

| Punkt końcowy, średnia (SD) | Somatrogen/somatrogen† |    |              |   | Somatropina/somatrogen†† |    |              |   |
|-----------------------------|------------------------|----|--------------|---|--------------------------|----|--------------|---|
|                             | Początek OLE           | N* | 12 mies. OLE | n | Początek OLE             | N* | 12 mies. OLE | n |
| wieku chronologicznego      |                        |    |              |   |                          |    |              |   |

\* ze względu na COVID-19 liczba wizyt pacjentów została opóźniona w stosunku do zaplanowanego 12. miesiąca zakończenia OLE, co spowodowało niższą niż oczekiwano liczbę ocenianych pacjentów w przypadku kilku punktów końcowych

† pacjenci randomizowani w głównej części badania do leczenia somatrogenem

†† pacjenci randomizowani w głównej części badania do leczenia somatropiną

#### 4.4.2.2 6-letni okres obserwacji

Główna część randomizowanego badania klinicznego CP-4-004 (Zelinska 2017) obejmowała 12-miesięczny okres obserwacji (okresy I i II badania). W ramach fazy przedłużonej badania przedstawiono wyniki dla kolejnych 5 lat leczenia (okresy III, IV i V badania). Zatem łącznie wyniki badania CP-4-004 obejmują do 6 lat obserwacji.

##### Metodyka

Pacjenci, którzy ukończyli badanie główne i wyrazili pisemną zgodę, zostali włączeni do przedłużonej fazy badania CP-4-004, podczas której obserwowano uczestników przez maksymalnie 5 dodatkowych lat ekspozycji na somatrogen przyjmowany raz w tygodniu. Przedłużona faza badania składała się z trzech okresów obserwacji (III, IV i V). Okres III składał się z dodatkowych 12 miesięcy przy pierwotnym poziomie dawki somatrogeny; pacjenci, którzy otrzymali somatropinę (Genotropin®) w badaniu głównym, zostali ponownie losowo przydzieleni do jednego z trzech schematów dawkowania somatrogeny. Okres IV składał się z 2 do 4 lat, podczas których wszyscy uczestnicy przeszli na otrzymywanie somatrogeny raz w tygodniu w dawce 0,66 mg/kg mc. Uczestnicy okresu V (PEN) badania przeszli z jednorazowego użytku fiolki z somatrogenem (wstrzyknięcie podskórne za pomocą igły i strzykawki) do wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego tą samą dawką somatrogeny (0,66 mg/kg mc./tydzień). Okres V badania nadal trwa (do czasu dopuszczenia do obrotu). Dane z odnalezionych publikacji obejmują 1. rok V okresu badania.

##### Populacja

Spośród 53 pacjentów, którzy ukończyli główną część badania CP-4-004, 48 pacjentów zostało losowo przydzielonych do okresu III badania OLE (w niniejszej analizie, o ile było to możliwe, przedstawiono wyniki dla somatrogeny przyjmowanego w dawce zgodnej z ChPL tj. 0,66 mg/kg/tydzień). Na początku okresu III około połowa pacjentów była w wieku <7 lat. Większość pacjentów stanowiła płeć męska (66,7%) i rasa biała (93,8%).

##### Wyniki

Pod koniec III okresu leczenia tempo wzrastania wynosiło 8,81 cm/rok (SD=1,12) w grupie pacjentów leczonych somatrogenem w dawce 0,66 mg/kg/tydzień, co było zgodne z wynikami uzyskanymi po 12. miesiącach głównej części badania CP-4-004. Średnie tempo wzrastania w ujęciu rocznym obserwowane w IV i V okresie badania wskazało na **trwałą odpowiedź w zakresie wzrostu**, niezależnie od tego, czy pacjenci w badaniu głównym przyjmowali somatrogen czy somatropinę. Po przejściu pacjentów z jednorazowego użytku fiolki z somatrogenem do wstrzykiwacza półautomatycznego (okres V badania) średnie roczne tempo wzrastania było podobne do tego z poprzednich 6- i 12-miesięcznych okresów leczenia, podczas których stosowano fiolki jednorazowego użytku.

Średnia SDS wzrostu stopniowo wzrastała od początku głównej części badania (-3,98; SD=1,22) oraz przez cały okres fazy przedłużonej i mieściła się w zakresie normy (-0,69; SD=0,87) do końca pierwszego roku okresu V (Tab. 21). Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w średnim SDS wzrostu, niezależnie od tego, czy w głównej części badania podawano somatrogon czy somatropinę. Zmiany SDS wzrostu obserwowane w kohorcie otrzymującej 0,66 mg/kg mc./tydzień były konsekwentnie większe niż w kohortach otrzymujących niższą dawkę (0,25 i 0,48 mg/kg/tydzień) pod koniec głównej części badania i pod koniec każdego roku w okresach od III do V badania. Żaden z uczestników badania nie osiągnął ostatecznego wzrostu w czasie tej analizy.

Pacjenci we wszystkich trzech kohortach dawek somatrogonu wykazywali podobny wzrost dojrzewania kości pod koniec okresu III; wyniki te były zgodne z wynikami głównej części badania. Konsekwentny wzrost dojrzewania kości obserwowano również w okresach IV i V, wykazując ciągły wzrost dojrzałości kości w czasie. Tempo dojrzewania wieku kostnego było zgodne ze wzrostem wieku chronologicznego.

Tab. 21. Wartości SDS wzrostu w ostatnim roku III (1 rok OLE), IV (2-4 lat OLE) i V (PEN) okresu badania CP-4-004 (Zadik 2023).

| Parametr                          | 1. rok (N=48) | 2. rok (N=44) | 3. rok (N=43) | PEN (N=40)   |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| SDS wzrostu na koniec danego roku |               |               |               |              |
| N                                 | 46            | 43            | 38            | 35           |
| Średnia, SD                       | -2,06 (0,85)  | -1,59 (0,80)  | -1,27 (0,93)  | -0,69 (0,87) |
| Mediana                           | -1,93         | -1,39         | -1,19         | -0,66        |
| Min, max                          | -4,51; -0,61  | -4,06; 0,18   | -3,90; 0,27   | -2,86; 1,50  |

## 4.5 Analiza bezpieczeństwa

### 4.5.1 Bezpieczeństwo somatrogonu w porównaniu z somatropiną (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo terapii somatrogonem (Ngenla®) w leczeniu dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu oceniano na podstawie 3 randomizowanych badań klinicznych prowadzonych metodą otwartej próby: CP-4-006 (Deal 2022), C0311002 (Maniatis 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017). We wszystkich badaniach komparatorem dla somatrogonu stosowanego raz w tygodniu była somatropina podawana raz na dobę. Badania CP-4-006 i CP-4-004 stanowiły randomizowane badania kliniczne prowadzone metodą równoległą tzn. pacjenci przez cały czas trwania badania pozostali w grupie leczenia do której zostali przypisani podczas randomizacji. Badanie C0311002 stanowiło badanie typu *cross-over*, w którym pacjenci otrzymywali zarówno leczenie somatrogonem jak i somatropiną trwające po 12 tygodni. Czas obserwacji w badaniach wynosił od 6 do 12 miesięcy.

W badaniu klinicznym CP-4-004 II fazy, mającym na celu ustalenie dawki, zdarzenia niepożądane raportowane było osobno dla każdej kohorty badania przyjmującej somatrogon raz w tygodniu w 3 dawkach: 0,25 mg/kg, 0,48 mg/kg i 0,66 mg/kg. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki wyłącznie dla pacjentów przyjmujących somatrogon we właściwej, tj. zgodnej z ChPL, dawce somatrogonu (0,66 mg/kg/tydzień).

#### 4.5.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego było parametrem ocenianym w łącznie trzech badaniach zakwalifikowanych do niniejszej analizy: CP-4-006 (Deal 2022), C0311002 (Maniatis 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017). W Tab. 22 przedstawiono dane dotyczące porównania bezpieczeństwa leczenia somatrogonem i somatropiną w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania udziału w badaniu oraz ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych.

W badaniach CP-4-006 (Deal 2022) i C0311002 (Maniatis 2022) przedstawiono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *Treatment Emergent Adverse Events*), z kolei w badaniu CP-4-004 (Zelinska 2017) przedstawiono zdarzenia niepożądane potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem (ang. *Events Possibly, Probably or Definitely Related to treatment*).

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą pacjentów przyjmujących somatrogon a somatropinę w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania udziału w badaniu oraz ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu CP-4-006 odnotowano poważne (ang. *severe*) oraz ciężkie (ang. *serious*) przypadki zdarzeń niepożądanych. W grupie poddanej leczeniu somatrogonem odnotowano 3 (2,8%) przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych i 9 (8,3%) przypadków poważnych zdarzeń niepożądanych, w grupie z somatropiną kolejno 2 (1,7%) i 6 (5,2%) przypadków.

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia somatrogonem wystąpiły u 95 (87,2%) ze 109 pacjentów podczas 12-miesięcznej obserwacji w badaniu CP-4-006 oraz

u 47 (54,0%) z 87 pacjentów podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji w badaniu C0311002, w przypadku leczenia somatropiną jakiegokolwiek TEAE odnotowano odpowiednio u 90 (78,3%) ze 115 pacjentów oraz u 38 (44,2%) spośród 86 pacjentów.

Podczas 12-miesięcznej obserwacji w badaniu CP-4-004 zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u 10 (71,4%) spośród 14 pacjentów leczonych somatrogonem oraz u 8 z 11 (72,7%) pacjentów leczonych somatropiną. Zdarzenia niepożądane potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem odnotowano u 5 (45,4%) spośród 14 pacjentów przyjmujących somatrogon (nie odnotowano tego rodzaju zdarzeń niepożądanych w grupie z somatropiną).

W żadnym z badań włączonych do analizy nie odnotowano zgonów.

Tab. 22. Porównanie bezpieczeństwa somatrogonu i somatropiny: zdarzenia niepożądane ogółem.

| Zdarzenie niepożądane                                                             | Badanie  | Czas obserwacji | Somatrogon |     |      | Somatropina |     |      | RR (95% CI), p-value           | RD (95% CI), p-value           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------|------------|-----|------|-------------|-----|------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                   |          |                 | n          | N   | %    | n           | N   | %    |                                |                                |
| AE zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)                                          |          |                 |            |     |      |             |     |      |                                |                                |
| Jakiegokolwiek AE                                                                 | CP-4-006 | 12 mies.        | 95         | 109 | 87,2 | 97          | 115 | 84,3 | 1,03 (0,93; 1,15)<br>p=0,548   | 0,03 (-0,06; 0,12)<br>p=0,547  |
|                                                                                   | C0311002 | 6 mies.         | 47         | 87  | 54,0 | 38          | 86  | 44,2 | 1,22 (0,90; 1,66)<br>p=0,199   | 0,10 (-0,05; 0,25)<br>p=0,193  |
| ≥1 AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu                                  | CP-4-006 | 12 mies.        | 1          | 109 | 0,9  | 0           | 115 | 0,0  | 3,16 (0,13; 76,84)<br>p=0,479  | 0,01 (-0,02; 0,03)<br>p=0,467  |
|                                                                                   | C0311002 | 6 mies.         | 1          | 87  | 1,1  | 0           | 86  | 0,0  | 2,97 (0,12; 71,82)<br>p=0,504  | 0,01 (-0,02; 0,04)<br>p=0,473  |
| ≥1 AE prowadzące do zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania udziału w badaniu | CP-4-006 | 12 mies.        | 3          | 109 | 2,8  | 2           | 115 | 1,7  | 1,58 (0,27; 9,29)<br>p=0,611   | 0,01 (-0,03; 0,05)<br>p=0,610  |
|                                                                                   | C0311002 | 6 mies.         | 0          | 87  | 0,0  | 3           | 86  | 3,5  | 0,14 (0,01; 2,69)<br>p=0,193   | -0,03 (-0,08; 0,01)<br>p=0,122 |
| ≥1 ciężkie AE                                                                     | CP-4-006 | 12 mies.        | 3          | 109 | 2,8  | 2           | 115 | 1,7  | 1,58 (0,27; 9,29)<br>p=0,611   | 0,01 (-0,03; 0,05)<br>p=0,610  |
| ≥1 poważne AE                                                                     |          |                 | 9          | 109 | 8,3  | 6           | 115 | 5,2  | 1,58 (0,58; 4,30)<br>p=0,368   | 0,03 (-0,04; 0,10)<br>p=0,365  |
| AE zaistniałe w trakcie badania                                                   |          |                 |            |     |      |             |     |      |                                |                                |
| Jakiegokolwiek AE                                                                 | CP-4-004 | 12 mies.        | 10         | 14  | 71,4 | 8           | 11  | 72,7 | 0,98 (0,60; 1,60)<br>p=0,943   | -0,01 (-0,37; 0,34)<br>p=0,943 |
| AE potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem             |          |                 |            |     |      |             |     |      |                                |                                |
| Jakiegokolwiek AE                                                                 | CP-4-004 | 12 mies.        | 5          | 14  | 45,4 | 0           | 11  | 0,0  | 8,80 (0,54; 143,82)<br>p=0,127 | 0,36 (0,09; 0,63)<br>p=0,009   |

AE - zdarzenie niepożądane, TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

### 4.5.1.2 Częste zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W

Tab. 23 zestawiono częste zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*), tj. zarejestrowane u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup. Częste TEAE raportowano w dwóch badaniach włączonych do analizy: CP-4-006 (Deal 2022) i C0311002 (Maniatis 2022).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, występujących zarówno w grupie pacjentów leczonych somatrogenem i somatropiną, należały: ból w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie nosogardła oraz ból głowy.

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z somatrogenem a grupą z somatropiną w zakresie ryzyka wystąpienia większości raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, odnotowanych u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup. Wyniki badania CP-4-006 (Deal 2022) wskazały, że leczenie somatrogenem w porównaniu do somatropiny wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia bólu w miejscu wstrzyknięcia (RR=1,56; 95%CI: 1,06; 2,31; p=0,025) oraz rumienia w miejscu wstrzyknięcia (RR=20,04; 95%CI: 1,18; 340,16; p=0,038).

Tab. 23. Porównanie bezpieczeństwa somatrogenu i somatropiny: częste\* zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

| Zdarzenie niepożądane          | Badanie  | Czas obserwacji | Somatrogen |     |      | Somatropina |     |      | RR (95% CI), p-value      | RD (95% CI), p-value        | NNH (95% CI), p-value      |
|--------------------------------|----------|-----------------|------------|-----|------|-------------|-----|------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                |          |                 | n          | N   | %    | n           | N   | %    |                           |                             |                            |
| Ból w miejscu wstrzyknięcia    | CP-4-006 | 12 mies.        | 43         | 109 | 39,4 | 29          | 115 | 25,2 | 1,56 (1,06; 2,31) p=0,025 | 0,14 (0,02; 0,26) p=0,021   | 7,03 NNT (3,79; 47,61) NNT |
|                                | C0311002 | 6 mies.         | 13         | 87  | 14,9 | 11          | 86  | 12,7 | 1,17 (0,55; 2,46) p=0,683 | 0,02 (-0,08; 0,12) p=0,682  | -                          |
| Zapalenie nosogardła           | CP-4-006 | 12 mies.        | 25         | 109 | 22,9 | 29          | 115 | 25,2 | 0,91 (0,57; 1,45) p=0,690 | -0,02 (-0,13; 0,09) p=0,690 | -                          |
|                                | C0311002 | 6 mies.         | 13         | 87  | 14,9 | 11          | 86  | 12,8 | 1,17 (0,55; 2,46) p=0,683 | 0,02 (-0,08; 0,12) p=0,682  | -                          |
| Ból głowy                      | CP-4-006 | 12 mies.        | 18         | 109 | 16,5 | 25          | 115 | 21,7 | 0,76 (0,44; 1,31) p=0,324 | -0,05 (-0,15; 0,05) p=0,319 | -                          |
|                                | C0311002 | 6 mies.         | 6          | 87  | 6,9  | 5           | 86  | 5,8  | 1,19 (0,38; 3,74) p=0,771 | 0,01 (-0,06; 0,08) p=0,770  | -                          |
| Krwiak w miejscu wstrzyknięcia | C0311002 | 6 mies.         | 4          | 87  | 4,6  | 8           | 86  | 9,3  | 0,49 (0,15; 1,58) p=0,235 | -0,05 (-0,12; 0,03) p=0,222 | -                          |

| Zdarzenie niepożądane                                | Badanie  | Czas obserwacji | Somatogon |     |     | Somatropina |     |     | RR (95% CI), p-value            | RD (95% CI), p-value           | NNH (95% CI), p-value          |
|------------------------------------------------------|----------|-----------------|-----------|-----|-----|-------------|-----|-----|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                                      |          |                 | n         | N   | %   | n           | N   | %   |                                 |                                |                                |
| Ból stawów                                           | CP-4-006 | 12 mies.        | 5         | 109 | 4,6 | 8           | 115 | 7,0 | 0,66 (0,22; 1,95)<br>p=0,452    | -0,02 (-0,08; 0,04)<br>p=0,445 | -                              |
| Zapalenie oskrzeli                                   |          |                 | 3         | 109 | 2,8 | 9           | 115 | 7,8 | 0,35 (0,10; 1,27)<br>p=0,110    | -0,05 (-0,11; 0,01)<br>p=0,086 | -                              |
| Zapalenie gardła                                     |          |                 | 7         | 109 | 6,4 | 5           | 115 | 4,3 | 1,48 (0,48; 4,52)<br>p=0,494    | 0,02 (-0,04; 0,08)<br>p=0,492  | -                              |
| Zapalenie ucha środkowego                            |          |                 | 4         | 109 | 3,7 | 7           | 115 | 6,1 | 0,60 (0,18; 2,00)<br>p=0,409    | -0,02 (-0,08; 0,03)<br>p=0,399 | -                              |
| Zapalenie migdałków                                  |          |                 | 5         | 109 | 4,6 | 6           | 115 | 5,2 | 0,88 (0,28; 2,80)<br>p=0,827    | -0,01 (-0,06; 0,05)<br>p=0,827 | -                              |
| Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi |          |                 | 2         | 109 | 1,8 | 8           | 115 | 7,0 | 0,26 (0,06; 1,21)<br>p=0,087    | -0,05 (-0,10; 0,00)<br>p=0,058 | -                              |
| Ból jamy ustnej i gardła                             |          |                 | 6         | 109 | 5,5 | 4           | 115 | 3,5 | 1,58 (0,46; 5,46)<br>p=0,467    | 0,02 (-0,03; 0,07)<br>p=0,465  | -                              |
| Niedoczynność tarczycy                               |          |                 | 7         | 109 | 6,4 | 3           | 115 | 2,6 | 2,46 (0,65; 9,28)<br>p=0,183    | 0,04 (-0,02; 0,09)<br>p=0,170  | -                              |
| Ból ucha                                             |          |                 | 2         | 109 | 1,8 | 7           | 115 | 6,1 | 0,30 (0,06; 1,42)<br>p=0,129    | -0,04 (-0,09; 0,01)<br>p=0,098 | -                              |
| Rumień w miejscu wstrzyknięcia                       |          |                 | 9         | 109 | 8,3 | 0           | 115 | 0,0 | 20,04 (1,18; 340,16)<br>p=0,038 | 0,08 (0,03; 0,14)<br>p=0,003   | 14,00 NNT (8,48 NNH; 3,84 NNT) |
| Ból nadbrzusza                                       |          |                 | 2         | 109 | 1,8 | 6           | 115 | 5,2 | 0,35 (0,07; 1,71)<br>p=0,194    | -0,03 (-0,08; 0,01)<br>p=0,166 | -                              |
| Katar                                                |          |                 | 6         | 109 | 5,5 | 1           | 115 | 0,9 | 6,33 (0,77; 51,73)<br>p=0,085   | 0,05 (0,00; 0,09)<br>p=0,049   | -                              |
| Ukąszenie przez owada (ang. <i>arthropod bite</i> )  |          |                 | 6         | 109 | 5,5 | 1           | 115 | 0,9 | 6,33 (0,77; 51,73)<br>p=0,085   | 0,05 (0,00; 0,09)<br>p=0,049   | -                              |
| Świąd w miejscu wstrzyknięcia                        |          |                 | 5         | 109 | 4,6 | 8           | 115 | 7,0 | 0,66 (0,22; 1,95)<br>p=0,452    | -0,02 (-0,08; 0,04)<br>p=0,445 | -                              |

| Zdarzenie niepożądane | Badanie | Czas obserwacji | Somatogon |     |      | Somatropina |     |      | RR (95% CI), p-value               | RD (95% CI), p-value                 | NNH (95% CI), p-value |
|-----------------------|---------|-----------------|-----------|-----|------|-------------|-----|------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
|                       |         |                 | n         | N   | %    | n           | N   | %    |                                    |                                      |                       |
|                       |         |                 |           |     |      |             |     |      | 1,95)<br>p=0,452                   | 0,04)<br>p=0,445                     |                       |
| Gorączka              |         |                 | 18        | 109 | 16,5 | 16          | 115 | 13,9 | 1,19<br>(0,64;<br>2,21)<br>p=0,588 | 0,03 (-<br>0,07;<br>0,12)<br>p=0,588 | -                     |
| Kaszel                |         |                 | 9         | 109 | 8,3  | 9           | 115 | 7,8  | 1,06<br>(0,43;<br>2,56)<br>p=0,906 | 0,00 (-<br>0,07;<br>0,08)<br>p=0,906 | -                     |
| Wymioty               |         |                 | 8         | 109 | 7,3  | 9           | 115 | 7,8  | 0,94<br>(0,38;<br>2,34)<br>p=0,891 | 0,00 (-<br>0,07;<br>0,06)<br>p=0,891 | -                     |
| Niedokrwistość        |         |                 | 7         | 109 | 6,4  | 7           | 115 | 6,1  | 1,06<br>(0,38;<br>2,91)<br>p=0,918 | 0,00 (-<br>0,06;<br>0,07)<br>p=0,918 | -                     |

\*odnotowane u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup

#### 4.5.1.3 Zdarzenia niepożądane potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem

W Tab. 24 zestawiono zdarzenia niepożądane potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem somatogonem lub somatropiną, zaistniałe w trakcie badania CP-4-004, zarejestrowane u pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych potencjalnie, prawdopodobnie lub zdecydowanie związanych z leczeniem w grupie pacjentów przyjmujących somatogon należały: niedokrwistość, rumień, obrzęk i krwiak w miejscu wstrzyknięcia oraz krwimocz.

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z somatogonem a grupą z somatropiną w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związanych z leczeniem.

Tab. 24. Porównanie bezpieczeństwa somatogonu i somatropiny: zdarzenia niepożądane potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem.

| Zdarzenie niepożądane               | Badanie  | Czas obserwacji | Somatogon |    |      | Somatropina |    |     | RR (95% CI), p-value             | RD (95% CI), p-value             |
|-------------------------------------|----------|-----------------|-----------|----|------|-------------|----|-----|----------------------------------|----------------------------------|
|                                     |          |                 | n         | N  | %    | n           | N  | %   |                                  |                                  |
| Niedokrwistość                      | CP-4-004 | 12 mies.        | 2         | 14 | 14,3 | 0           | 11 | 0,0 | 4,00 (0,21;<br>75,66)<br>p=0,355 | 0,14 (-0,08;<br>0,36)<br>p=0,203 |
| Niedoczynność nadnerczy             |          |                 | 0         | 14 | 0,0  | 0           | 11 | 0,0 | -                                | -                                |
| Wtórna niedoczynność kory nadnerczy |          |                 | 0         | 14 | 0,0  | 0           | 11 | 0,0 | -                                | -                                |

| Zdarzenie niepożądane           | Badanie | Czas obserwacji | Somatogon |    |     | Somatropina |    |     | RR (95% CI), p-value          | RD (95% CI), p-value          |
|---------------------------------|---------|-----------------|-----------|----|-----|-------------|----|-----|-------------------------------|-------------------------------|
|                                 |         |                 | n         | N  | %   | n           | N  | %   |                               |                               |
| Rumień                          |         |                 | 1         | 14 | 7,1 | 0           | 11 | 0,0 | 2,40 (0,11; 53,78)<br>p=0,581 | 0,07 (-0,12; 0,26)<br>p=0,460 |
| Obrzęk                          |         |                 | 1         | 14 | 7,1 | 0           | 11 | 0,0 | 2,40 (0,11; 53,78)<br>p=0,581 | 0,07 (-0,12; 0,26)<br>p=0,460 |
| Krwiak                          |         |                 | 1         | 14 | 7,1 | 0           | 11 | 0,0 | 2,40 (0,11; 53,78)<br>p=0,581 | 0,07 (-0,12; 0,26)<br>p=0,460 |
| Nieprawidłowa glikemia na czczo |         |                 | 0         | 14 | 0,0 | 0           | 11 | 0,0 | -                             | -                             |
| Krwimocz                        |         |                 | 1         | 14 | 7,1 | 0           | 11 | 0,0 | 2,40 (0,11; 53,78)<br>p=0,581 | 0,07 (-0,12; 0,26)<br>p=0,460 |

## 4.5.2 Długoterminowe bezpieczeństwo somatogonu

Długoterminowe bezpieczeństwo somatogonu było oceniane w fazach przedłużonych dwóch randomizowanych badań klinicznych: CP-4-004 oraz CP-4-006.

Wyniki 12-miesięcznej przedłużonej obserwacji pacjentów z badania CP-4-006 przedstawiono na podstawie danych z abstraktu konferencyjnego Wajnrajch 2021. W przypadku badania CP-4-004 dane dla 5-letniej fazy przedłużonej badania zaczerpnięto z publikacji Zadik 2023. Wyniki przedstawiono poniżej.

### 4.5.2.1 2-letni okres obserwacji

Główna część randomizowanego badania klinicznego CP-4-006 (Deal 2022) obejmowała 12-miesięczny okres obserwacji. W ramach fazy przedłużonej badania przedstawiono wyniki dla kolejnych 12 miesięcy leczenia. Zatem łącznie wyniki badania CP-4-006 obejmują 2-letni okres obserwacji. Pacjenci biorący udział w OLE nie byli ponownie randomizowani. W fazie przedłużonej badania Deal 2022 wszyscy pacjenci przyjmowali somatogon, niezależnie od tego czy w fazie głównej przyjmowali somatropinę czy somatogon. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w fazie przedłużonej badania wstąpiły u 71 (65,1%) pacjentów, którzy przyjmowali somatogon w ciągu 24-miesięcznego okresu leczenia oraz u 87 (75,7%) pacjentów, którzy w trakcie badania głównego przyjmowali somatropinę, a następnie w fazie rozszerzonej zaczęli przyjmować somatogon. W pierwszej grupie pacjentów nie doszło do wystąpienia TEAE prowadzących do przerwania leczenia, w drugiej grupie pacjentów leczonych somatogonem wystąpiło 6 (5,2%) przypadków TEAE prowadzących do przerwania leczenia. Podczas fazy przedłużonej badania nie odnotowano zgonów. Wyniki przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Długoterminowe bezpieczeństwo somatogonu: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) podczas fazy przedłużonej badania CP-4-006.

| Zdarzenie niepożądane                  | Badanie      | Czas obserwacji | Somatogon->Somatogon |     |      | Somatropina->Somatogon** |     |      |
|----------------------------------------|--------------|-----------------|----------------------|-----|------|--------------------------|-----|------|
|                                        |              |                 | n                    | N   | %    | n                        | N   | %    |
| TEAE                                   | CP-4-006 OLE | 12 mies. (OLE)  | 71                   | 109 | 65,1 | 87                       | 115 | 75,7 |
| TEAE prowadzące do przerwania leczenia |              |                 | 0                    | 109 | 0,0  | 6                        | 115 | 5,2  |

TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

#### 4.5.2.2 6-letni okres obserwacji

Główna część randomizowanego badania klinicznego CP-4-004 (Zelinska 2017) obejmowała 12-miesięczny okres obserwacji (okresy I i II badania). Pacjenci, którzy ukończyli badanie główne i wyrazili pisemną zgodę, zostali włączeni do przedłużonej fazy badania CP-4-004, podczas której obserwowano uczestników przez maksymalnie 5 dodatkowych lat ekspozycji na somatogon przyjmowany raz w tygodniu. Przedłużona faza badania składała się z trzech okresów obserwacji (III, IV i V). Okres III składał się z dodatkowych 12 miesięcy przy pierwotnym poziomie dawki somatogonu; pacjenci, którzy otrzymali somatropinę (Genotropin®) w badaniu głównym, zostali ponownie losowo przydzieleni do jednego z trzech schematów dawkowania somatogonu. Okres IV składał się z 2 do 4 lat, podczas których wszyscy uczestnicy przeszli na otrzymywanie somatogonu raz w tygodniu w dawce 0,66 mg/kg mc. Uczestnicy okresu V (PEN) badania przeszli z jednorazowego użytku fiołki z somatogonem (wstrzyknięcie podskórne za pomocą igły i strzykawki) do wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego tą samą dawką somatogonu (0,66 mg/kg mc./tydzień). Okres V badania nadal trwa (do czasu dopuszczenia do obrotu). Dane z odnalezionych publikacji obejmują 1 rok V okresu badania. Zatem łącznie wyniki badania CP-4-004 obejmują do 6 lat obserwacji.

W Tab. 26 zestawiono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) przedłużonej fazy badania CP-4-004 wraz z częstością ich występowania, z podziałem na okres obserwacji: 2-, 3-, 4-, 5- i 6-letni.

W fazie przedłużonej badania CP-4-004 liczba pacjentów, którzy doświadczyli TEAE wynosiła rok po roku 25 (52,1%), 22 (50,0%), 18 (41,9%), 15 (39,8%) i 24 (60,0%). Większość TEAE była łagodna lub o umiarkowanym nasileniu i uznana za niezwiązane z leczeniem. Podczas fazy przedłużonej badania nie odnotowano zgonów.

Tab. 26. Długoterminowe bezpieczeństwo somatogonu: zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w fazie przedłużonej badania CP-4-004 tj. od 2. do 6. roku leczenia (Zadik 2023).

| Zdarzenie niepożądane                      | 2. rok N=48 |      | 3. rok N=44 |      | 4. rok N=43 |      | 5. rok N=38 |      | 6. rok (PEN) N=40 |      |
|--------------------------------------------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------------|------|
|                                            | n           | %    | n           | %    | n           | %    | n           | %    | n                 | %    |
| Liczba pacjentów, którzy doświadczyli TEAE | 25          | 52,1 | 22          | 50,0 | 18          | 41,9 | 15          | 39,5 | 24                | 60,0 |
| Ciężkie TEAE                               | 2           | 4,2  | 1           | 2,3  | 0           | 0    | 1           | 2,6  | 0                 | 0    |
| TEAE związane z badanym lekiem             | 0           | 0    | 1           | 2,3  | 1           | 2,3  | 2           | 5,3  | 3                 | 7,5  |

|                                                                         |   |   |   |     |   |   |   |     |   |     |
|-------------------------------------------------------------------------|---|---|---|-----|---|---|---|-----|---|-----|
| TEAE prowadzące do odstawienia badanego leku                            | 0 | 0 | 0 | 0   | 0 | 0 | 1 | 2,6 | 1 | 2,5 |
| TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki badanego leku lub jego przerwania | 0 | 0 | 1 | 2,3 | 0 | 0 | 2 | 5,3 | 1 | 2,5 |
| TEAE prowadzące do przerwania badania                                   | 0 | 0 | 0 | 0   | 0 | 0 | 1 | 2,6 | 1 | 2,5 |

TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

Łącznie spośród 48 pacjentów poddanych leczeniu odnotowano 7 (14,6%) AE związanych z leczeniem i 32 (66,7%) AE niezwiązanych z leczeniem. Spośród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano 2 przypadki skoliozy, 1 zasinienie w miejscu wstrzyknięcia i 2 przypadki wzrostu IGF-1. W Tab. 27 przedstawiono TEAE obserwowane u  $\geq 2$  pacjentów w fazie przedłużonej badania CP-4-004.

Tab. 27 Długoterminowe bezpieczeństwo somatrogonu: TEAE obserwowane u  $\geq 2$  uczestników podczas fazy przedłużonej badania CP-4-004.

| Zdarzenie niepożądane                       | Łączna liczba pacjentów N=48   |                                   |                         |
|---------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
|                                             | AE związane z leczeniem, N (%) | AE niezwiązane z leczeniem, N (%) | Łączna liczba AE, N (%) |
| Jakiegokolwiek AE                           | 7 (14,6)                       | 32 (66,7)                         | 39 (81,3)               |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych          | 0                              | 13 (27,1)                         | 13 (27,1)               |
| Zapalenie oskrzeli                          | 0                              | 11 (22,9)                         | 11 (22,9)               |
| Zapalenie nosogardła                        | 0                              | 6 (12,5)                          | 6 (12,5)                |
| Katar                                       | 0                              | 6 (12,5)                          | 6 (12,5)                |
| Ospa wietrzna                               | 0                              | 5 (10,4)                          | 5 (10,4)                |
| Infekcja ucha                               | 0                              | 4 (8,3)                           | 4 (8,3)                 |
| Zapalenie płuc                              | 0                              | 3 (6,3)                           | 3 (6,3)                 |
| Zapalenie migdałków                         | 0                              | 3 (6,3)                           | 3 (6,3)                 |
| Infekcje wirusowe                           | 0                              | 3 (6,3)                           | 3 (6,3)                 |
| Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych | 0                              | 3 (6,3)                           | 3 (6,3)                 |
| Wymioty                                     | 0                              | 3 (6,3)                           | 3 (6,3)                 |
| Ból stawów                                  | 0                              | 3 (6,3)                           | 3 (6,3)                 |
| Gorączka                                    | 0                              | 3 (6,3)                           | 3 (6,3)                 |
| Ból głowy                                   | 0                              | 3 (6,3)                           | 3 (6,3)                 |
| Alergiczny nieżyt nosa                      | 0                              | 3 (6,3)                           | 3 (6,3)                 |
| Zapalenie spojówek                          | 0                              | 2 (4,2)                           | 2 (4,2)                 |
| Choroba dłoni, stóp i ust                   | 0                              | 2 (4,2)                           | 2 (4,2)                 |
| Infekcja dolnych dróg oddechowych           | 0                              | 2 (4,2)                           | 2 (4,2)                 |
| Zapalenie gardła                            | 0                              | 2 (4,2)                           | 2 (4,2)                 |
| Infekcja dróg oddechowych                   | 0                              | 2 (4,2)                           | 2 (4,2)                 |

|                                    |         |         |         |
|------------------------------------|---------|---------|---------|
| Zakażenie rotawirusem              | 0       | 2 (4,2) | 2 (4,2) |
| Ból brzucha                        | 0       | 2 (4,2) | 2 (4,2) |
| Osteochondroza                     | 0       | 2 (4,2) | 2 (4,2) |
| Skolioza                           | 2 (4,2) | 0       | 2 (4,2) |
| Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia | 1 (2,1) | 1 (2,1) | 2 (4,2) |
| Niedokrwistość z niedoboru żelaza  | 0       | 2 (4,2) | 2 (4,2) |
| Opóźnione dojrzewanie              | 0       | 2 (4,2) | 2 (4,2) |
| Niedoczynność tarczycy             | 0       | 2 (4,2) | 2 (4,2) |
| Wzrost IGF                         | 2 (4,2) | 0       | 2 (4,2) |

AE - zdarzenia niepożądane

## 4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

W dniu 05.06.2023 r. przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa somatrogonu (Ngenla®).

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie somatrogonu (Ngenla®).

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA), w dokumencie podsumowującym Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) znaleziono następujące informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Ngenla®:

- najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Ngenla® (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy oraz gorączka,
- leku Ngenla® nie wolno stosować, jeśli pacjent ma aktywny guz lub ostrą chorobę zagrażającą życiu. Nie wolno go również stosować do pobudzania wzrostu u dzieci z zamkniętymi nasadami kości (kiedy duże kości przestały rosnąć) (EPAR Ngenla®).

Pełny wykaz działań niepożądanych i ograniczeń znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania (EMA EPAR Ngenla®).

Na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa somatrogonu, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (FDA Adverse Event Reporting System, FEARS). Od 2018 roku do 2020 roku w systemie FEARS odnotowano łącznie 3 przypadki dotyczące działań niepożądanych preparatu Ngenla®, spośród których dwa dotyczyły zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz tkanki łącznej, a jedno ogólnych dolegliwości w miejscu podania (FEARS data).

Poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiAccess (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Od 2021 roku zgłoszono 28 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu somatrogonu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (38%) (w tym przede wszystkim ból, opuchlizna i rumień w miejscu wstrzyknięcia), zaburzeń psychicznych (10%) oraz zakażeń i zarażeń (10%). Szczegółowe dane dotyczące liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu somatrogonu raportowanych przez WHO przedstawiono w Tab. 28 (WHO VigiAccess).

Tab. 28 Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji raportowanych przez WHO (stan na czerwiec 2023, VigiAccess 2023).

| Zdarzenie niepożądane                                          | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu<br>N (%) |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                | Somatrogon                                                  |
| Data pierwszego zgłoszenia [rok]                               | 2021                                                        |
| Zaburzenia pracy serca                                         | 1 (3,0)                                                     |
| Zaburzenia wzroku/oka                                          | 1 (3,0)                                                     |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe                                  | 1 (3,0)                                                     |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | 15 (38,0)                                                   |
| Zakażenia i zarażenia                                          | 4 (10,0)                                                    |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                      | 3 (8,0)                                                     |
| Dodatkowe obserwacje                                           | 3 (8,0)                                                     |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | 1 (3,0)                                                     |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | 1 (3,0)                                                     |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | 2 (5,0)                                                     |
| Zaburzenia psychiczne                                          | 4 (10,0)                                                    |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 2 (5,0)                                                     |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | 1 (3,0)                                                     |

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Ngenla® znaleziono informacje dotyczące podsumowania profilu bezpieczeństwa stosowania. Zanotowano, że często zgłaszane działania niepożądane po leczeniu somatrogonem to: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (IRS, ang. *injection site reaction*) - 25,1%; ból głowy - 10,7% oraz gorączka - 10,2%.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą z wieloośrodkowego badania klinicznego fazy II przeprowadzonego w celu oceny bezpieczeństwa stosowania oraz określenia optymalnej dawki, jak również z kluczowego wieloośrodkowego badania typu *non-inferiority* fazy III z udziałem dzieci i młodzieży z GHD. Dane te odzwierciedlają ekspozycję 265 pacjentów na somatrogon podawany raz w tygodniu (w dawce 0,66 mg/kg mc./tydzień).

Działania niepożądane wymienione w Tab. 29 uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów (ang. *system organ class*, SOC) oraz kategorii częstości występowania zdefiniowanych zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ), bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością (ChPL Ngenla®).

Tab. 29 Działania niepożądane (ChPL Ngenla®).

| Klasyfikacja układów i narządów    | Bardzo często | Często                        | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstość nieznana |
|------------------------------------|---------------|-------------------------------|----------------|--------|---------------|-------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego |               | Niedokrwistość<br>Eozynofilia |                |        |               |                   |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Bardzo często                              | Często                        | Niezbym często         | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstość nieznana |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|------------------------|--------|---------------|-------------------|
| Zaburzenia endokrynologiczne                      |                                            | Niedoczynność tarczycy        | Niewydolność nadnerczy |        |               |                   |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | Ból głowy                                  |                               |                        |        |               |                   |
| Zaburzenia oka                                    |                                            | Alergiczne zapalenie spojówek |                        |        |               |                   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |                                            |                               | Wysypka uogólniona     |        |               |                   |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                                            | Bóle stawów, Ból kończyn      |                        |        |               |                   |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka* |                               |                        |        |               |                   |

\*Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują: ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień, świąd, obrzęk, stwardnienie tkanki, zasinienie, krwotok, uczucie ciepła, przerost tkanki, stan zapalny, deformację, pokrzywkę.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania somatrogonu (ChPL Ngenla®):

#### *Nadwrażliwość*

W przypadku leczenia somatrogonem zgłaszano ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy).

#### *Niedoczynność nadnerczy*

Na podstawie opublikowanych danych stwierdzono, że pacjenci poddawani leczeniu hormonem wzrostu podawanym raz na dobę, u których występowało lub występuje ryzyko niedoboru hormonów przysadki, mogą być w grupie ryzyka zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy i/lub ujawnienia się centralnej (wtórnej) niedoczynności kory nadnerczy.

#### *Zaburzenia czynności tarczycy*

Hormon wzrostu nasila konwersję T4 (hormon tyroksyna) do T3 (hormon trójjodotyronina) w tkance pozataarczycowej i może przyczynić się do ujawnienia rozpoczynającej się niedoczynności tarczycy.

#### *Zespół Pradera-Williego*

Somatrogon nie był stosowany u pacjentów z zespołem Pradera-Williego, nie jest wskazany do długotrwałego leczenia dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi tą chorobą. Zgłaszano przypadki nagłych zgonów po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu u dzieci i młodzieży z zespołem Pradera-Williego, u których występował co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: ciężka otyłość lub niedrożność górnych dróg oddechowych, bezdech senny w wywiadzie, lub zakażenia układu oddechowego o nieznanym etiologii.

#### *Zaburzenia metabolizmu glukozy*

Leczenie produktami zawierającymi hormon wzrostu może przyczynić się do zmniejszenia wrażliwości na insulinę i wywołania hiperglikemii.

#### *Nowotwór*

U pacjentów, u których występowała wcześniej choroba nowotworowa lub niedobór hormonu wzrostu spowodowany zmianami wewnątrzczaszkowymi, należy rutynowo podawać badaniom pod kątem progresji lub nawrotu choroby podstawowej. U pacjentów, u których w dzieciństwie występował nowotwór, leczonych somatropiną po ustąpieniu pierwszego epizodu choroby nowotworowej, odnotowano zwiększone ryzyko ponownego wystąpienia nowotworu.

#### *Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe*

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych somatrogonem zgłaszano nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, w takim przypadku leczenie należało tymczasowo przerwać.

#### *Choroby o przebiegu ostrym, zagrażające życiu*

Choroby o przebiegu ostrym, zagrażające życiu - pacjenci z ostrą, zagrażającą życiu chorobą u których wystąpiły powikłania po operacji na otwartym sercu lub w obrębie jamy brzusznej, urazy wielonarządowe a także pacjenci, u których wystąpiła ostra niewydolność oddechowa nie powinni otrzymywać somatrogonu.

#### *Zapalenie trzustki*

U pacjentów, u których występuje podczas leczenia silny ból brzucha należy wziąć pod uwagę możliwość zapalenia trzustki.

#### *Skolioza*

Z racji, iż somatrogon przyspiesza tempo wzrastania, podczas leczenia pacjenta należy monitorować pod kątem objawów rozwoju lub progresji skoliozy.

#### *Zaburzenia dotyczące nasady kości*

Zaburzenia dotyczące nasady kości, w tym złuszczenie się nasady głowy kości udowej, mogą występować częściej u pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi lub u pacjentów w okresie szybkiego wzrostu. Każde dziecko, które podczas leczenia zacznie utykać lub u którego wystąpią dolegliwości bólowe biodra lub kolana, należy poddać dokładnej ocenie.

#### *Doustna terapia estrogenowa*

Estrogen stosowany doustnie wpływa na odpowiedź IGF-1 na hormon wzrostu. Jeśli pacjentka przyjmująca somatrogon rozpoczyna lub przerywa leczenie produktem leczniczym zawierającym estrogen do stosowania doustnego, należy u niej monitorować wartość stężenia IGF-1 w celu ustalenia, czy należy dostosować dawkę hormonu wzrostu, aby utrzymać stężenie IGF-1 w surowicy w prawidłowym zakresie. U pacjentek przyjmujących doustne produkty lecznicze zawierające estrogen, do osiągnięcia zamierzonego skutku terapeutycznego konieczne może być zastosowanie większej dawki somatrogonu.

#### *Substancje pomocnicze*

Bardzo rzadko może wystąpić zapalenie mięśni, które może być związane z substancją konserwującą – metakrezolem. Jeśli u pacjenta wystąpi ból mięśni lub nadmiernie nasilony ból w miejscu wstrzyknięcia, należy rozważyć możliwość zapalenia mięśni. Jeśli rozpoznanie to zostanie potwierdzone, należy stosować inne produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu bez metakrezolu.

## 5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono 3 randomizowane, otwarte badania kliniczne: CP-4-006 (Deal 2022), C0311002 (Maniatis 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023). Ze względu na różne częstotliwości podawania leku w grupach terapeutycznych (somatrogon był podawany raz w tygodniu w porównaniu z podawaniem somatropiny codziennie) akceptowalne było prowadzenie otwartych (niezaślepienych) badań (EMA 2022). Badanie główne somatrogonu CP-4-006 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach wg Cochrane. Badania C0311002 (Maniatis 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) ocenione zostało jako związane z niskim ryzykiem błędu systematycznego odpowiednio w 5 i 4 spośród 6 domen. W obu badaniach nie podano informacji odnośnie zaślepienia osób oceniających efekty leczenia. W badaniu CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) podczas randomizacji doszło do błędu programowania skutkującego nierównym rozkładem pacjentów pod względem SDS wzrostu i szczytowego poziomu GH w osoczu, przez co w przypadku pozostałych pacjentów w badaniu randomizację przeprowadzono ręcznie, stosując tę samą regułę dynamicznej minimalizacji. W wyniku powyższego domenę związaną z randomizacją w badaniu CP-4-004 oceniano na związaną z wysokim ryzykiem błędu systematycznego.

Dodatkowo, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki z doniesienia konferencyjnego do badania CP-4-006 - Wajnrajch 2021, w którym przedstawione zostały długoterminowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu w analizowanej populacji chorych. Zdecydowano się zamieścić wyniki tego opracowania w celu przedstawienia szerszego obrazu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia somatrogonem.

Badania włączone do przeglądu systematycznego różniły się między sobą konstrukcją: badania CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) stanowiły randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą grup równoległych, z kolei badanie C0311002 (Maniatis 2022) było przeprowadzone w schemacie krzyżowym (ang. *cross-over*). Ponadto, badanie II fazy CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) składało się z pięciu okresów leczenia (I, II, III, IV i V), przy czym w trakcie dwóch pierwszych, stanowiących główną część badania (z somatropiną jako komparatorem), somatrogon podawano w 3 dawkach: 0,25 mg/kg, 0,48 mg/kg i 0,66 mg/kg, przy czym w I okresie leczenia wszyscy pacjenci otrzymywali lek w dawce 0,25 mg/kg przez pierwsze 2 tygodnie, z dawkami zwiększаныmi stopniowo co 2 tygodnie, do maksymalnej przydzielonej dawki, którą następnie utrzymywano przez pozostałą część I okresu badania i II okres badania. Pacjenci, którzy ukończyli badanie główne i wyrazili pisemną zgodę, zostali włączeni do przedłużonej fazy badania, podczas której obserwowano uczestników przez maksymalnie 5 dodatkowych lat ekspozycji na somatrogon przyjmowany raz w tygodniu w dawce 0,66 mg/kg. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów przyjmujących właściwą, tj. zgodną z ChPL, dawkę somatrogonu (0,66 mg/kg/tydzień).

Komparatorem we wszystkich badaniach somatrogonu, podawanego raz na tydzień, była somatropina podawana codziennie. W badaniach CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) somatropina podawana była w dawce 0,034 mg/kg/dzień. Pacjenci przystępujący do badań CP-4-006 i CP-4-004 nie mogli być poddani wcześniejszemu leczeniu rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu. Z kolei kryterium włączenia do badania C0311002 (Maniatis 2022) stanowiło stosowanie leczenia somatropiną przez  $\geq 3$  miesiące przed

przystąpieniem do badania. W związku z powyższym pacjenci z badania C0311002 (Maniatis 2022) przyjmowali somatropinę podawaną raz dziennie w dawce równoważnej dziennej dawce rhGH stosowanej przed rozpoczęciem badania. Warto mieć na uwadze, że zakwalifikowane badania różniły się między sobą ich celem. Badania CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania somatrogonu podawanego raz na tydzień w porównaniu do somatropiny podawanej raz na dobę. Z kolei w badaniu C0311002 (Maniatis 2022) oceniano jakość życia jako obciążenie chorobą i preferencje pacjentów przyjmujących somatrogon i somatropinę.

Czas obserwacji także różnił się między badaniami zakwalifikowanymi do analizy. Podstawowy okres obserwacji w badaniu głównym somatrogonu CP-4-006 (Deal 2022) trwał 12 miesięcy. Przedłużona faza badania CP-4-006 obejmowała kolejne 12 miesięcy obserwacji. Badanie C0311002 (Maniatis 2022) obejmowało łącznie 24 tygodnie obserwacji (12-tygodniowy okres leczenia somatrogonem/somatropiną). Z kolei główna część badania CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) trwała 12 miesięcy (z grupą kontrolną), a wyniki dla kolejnych okresów badania obejmują dodatkowo maksymalnie do 5 lat obserwacji. Uwzględniając wyniki z przedłużonej obserwacji badań, okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosił łącznie od 6 miesięcy do 6 lat, odpowiednio w badaniu C0311002 i CP-4-004.

Wszystkie badania włączone do analizy obejmowały dzieci i młodzież od 3. roku życia. Badania CP-4-006 (Deal 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) obejmowały dzieci do odpowiednio 12 i 10 lat. Badanie C0311002 (Maniatis 2022) obejmowało również starszą populację tj. młodzież do 18. roku życia. Średni wiek populacji w poszczególnych grupach badań mieścił się w zakresie od 5,7 do 10,8 lat, odpowiednio w badaniu CP-4-004 i C0311002. W związku z tym, że w badaniu C0311002 (Maniatis 2022), obejmującym populację chorych w wieku do 18 lat, oceniano (poza bezpieczeństwem) wyłącznie jakość życia to brak jest oceny efektów klinicznych u pacjentów między 12. a 18. rokiem życia (do badań CP-4-006 i CP-4-004, w których oceniano skuteczność kliniczną włączono pacjentów między 3. a odpowiednio 12. i 10. rokiem życia).

W zakresie charakterystyki populacji badań włączonych do analizy odnotowano także różnice pod względem wartości średniego odchylenia standardowego wzrostu w odniesieniu do danych referencyjnych, która wynosiła od -4,22 do -2,78 w poszczególnych grupach badań, odpowiednio CP-4-004 i CP-4-006. Ponadto, większość analizowanej populacji w badaniach stanowiła płeć męska (74,4%).

Liczebność populacji w badaniach zakwalifikowanych do analizy również różniła się między poszczególnymi badaniami i wynosiła od 53 do 224 pacjentów, odpowiednio w badaniu CP-4-004 i CP-4-006. Z racji tego, że badanie CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) stanowiło badanie II fazy, mające na celu ustalenie właściwego dawkowania somatrogonu, wyłączenie 13 pacjentów w głównej części badania, w której komparator stanowiła somatropina, stosowało dawkę somatrogonu zgodną z ChPL. Badanie CP-4-004, spośród pozostałych badań włączonych do analizy, obejmuje najdłuższy okres obserwacji pacjentów leczonych somatrogonem (łącznie do 6 lat), stąd mimo stosunkowo małej liczebności populacji, zdecydowano się przedstawić wyniki w zakresie zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa leczenia.

Ze względu na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem ich konstrukcji (RCT przeprowadzone metodą grup równoległych vs. *cross-over*), ocenianych punktów końcowych (punkty końcowe dotyczące skuteczności vs. jakość życia), okresu obserwacji (od 6 miesięcy do 6 lat), liczebności populacji (od 53 do 224 pacjentów), a także charakterystyki pacjentów,

obejmującej średni wiek pacjentów (od 5,7 do 10,8 lat) oraz średni wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w odniesieniu do danych referencyjnych (od -4,22 do -2,78) niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników, co stanowi jedno z głównych ograniczeń niniejszej analizy.

Ponadto, wyniki badań CP-4-006 i CP-4-004 dla zmiennych ciągłych przedstawiane były w większości w odmienny sposób tzn. w przypadku badania CP-4-006 jako średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, z kolei w badaniu CP-4-004 jako średnia arytmetyczna, co także uniemożliwiłoby ewentualną ilościową syntezę wyników obu badań.

Jednym z ograniczeń analizy jest także przedstawienie wyników kwestionariuszy, wykorzystanych do oceny jakości życia w badaniu C0311002 (Maniatis 2022), częściowo wyłącznie na wykresach. Dane liczbowe wraz z 95% przedziałem ufności podano wyłącznie w zakresie oceny niedogodności w życiu ocenianej za pomocą kwestionariusza DCOA 1 (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) oraz wpływu codziennego i cotygodniowego podawania leków na czynności życia codziennego ocenianego według kwestionariusza PGIS-IDA. W przypadku pozostałych pytań w zakresie kwestionariusza DCOA 1 (poza tymi związanymi z niedogodnością w życiu) oraz wszystkich domen drugiej części kwestionariusza DCOA (DCOA 2) wyniki zaprezentowano wyłącznie na wykresach, wskazując jednak na istotność statystyczną wyników w poszczególnych domenach wraz z 95% przedziałem ufności.

## 6 Dyskusja

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu (Ngenla®) w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ 2021). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy 3 randomizowane, otwarte badania kliniczne: CP-4-006 (Deal 2022), C0311002 (Maniatis 2022) i CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023). Dwa spośród trzech badań zakwalifikowanych do analizy stanowiły randomizowane badania kliniczne III fazy: CP-4-006 (Deal 2022), C0311002 (Maniatis 2022). Badanie CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) to badanie II fazy, składające się z pięciu okresów leczenia (I, II, III, IV i V). W czasie dwóch pierwszych okresów leczenia, stanowiących główną część badania, somatrogon podawano raz w tygodniu w 3 dawkach: 0,25 mg/kg, 0,48 mg/kg i 0,66 mg/kg. W niniejszej analizie, zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL Ngenla®, uwzględniono wyniki wyłącznie dla pacjentów otrzymujących somatrogon w dawce 0,66 mg/kg mc./tydzień. Komparator w badaniach stanowiła somatropina (Genotropin® w badaniu CP-4-006 i CP-4-004, w badaniu Maniatis 2022 nie podano nazwy handlowej somatropiny).

Podstawowy okres obserwacji w badaniu głównym somatrogonu CP-4-006 (Deal 2022) trwał 12 miesięcy. Wyniki fazy przedłużonej badania CP-4-006 (Deal 2022), obejmujące kolejne 12 miesięcy obserwacji, podczas których wszyscy pacjenci przyjmowali somatrogon raz w tygodniu, przedstawione zostały w postaci abstraktu konferencyjnego (Wajnrajch 2021). Pacjenci, którzy ukończyli główną część badania CP-4-004, zostali włączeni do przedłużonej fazy badania, podczas której obserwowano uczestników przez maksymalnie 5 dodatkowych lat ekspozycji na somatrogon przyjmowany raz w tygodniu.

Badania CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) stanowiły randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone metodą grup równoległych, z kolei badanie C0311002 (Maniatis 2022) było przeprowadzone w schemacie krzyżowym (ang. *cross-over*). Pacjenci w wyniku randomizacji w badaniu C0311002 (Maniatis 2022) zostali przydzieleni do jednej z dwóch sekwencji leczenia: sekwencji 1. tj. przyjmowania somatropiny raz na dobę

przez 12 tygodni, a następnie somatrogonu raz w tygodniu przez kolejne 12 tygodni lub sekwencji 2. tj. przyjmowania somatrogonu raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie przez 12 tygodni somatropiny podawanej raz dziennie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badań CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) było roczne tempo wzrastania (HV) w 12. miesiącu leczenia. Pierwszorzędowny punkt końcowy badania C0311002 (Maniatis 2022) stanowiła różnica w zakresie poziomu niedogodności w życiu (LI, ang. *overall life interference*) między przyjmowaniem somatrogonu raz w tygodniu a somatropiną podawaną raz dziennie, oceniana za pomocą kwestionariusza DCOA 1 (ang. *Dyad Clinical Outcome Assessment Questionnaire*) po 12 tygodniach każdego ze schematu leczenia.

Drugorzędowe punkty końcowe badań CP-4-004 i CP-4-006 obejmowały zmianę wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) szybkości wzrostu, zmianę SDS wzrostu, zmianę dojrzałości kości oraz IGF-1 SDS (insulinopodobny czynnik wzrostu 1, ang. *Insulin-like growth factor 1*). Do drugorzędowych punktów końcowych badania C0311002 (Maniatis 2022) należały: wynik dla pozostałych pytań kwestionariusza DCOA 1 (poza LI, ocenianą w ramach pierwszorzędownego punktu końcowego), dotyczących obciążenia pacjentów leczeniem, wynik kwestionariusza DCOA 2, mający na celu wskazanie preferencji leczenia dotyczących codziennych lub cotygodniowych iniekcji oraz wynik kwestionariusza PGIS-IDA, pozwalający na ocenę wpływu codziennego i cotygodniowego podawania leków na czynności życia codziennego. W ramach drugorzędowych punktów końcowych wszystkich badań oceniano także bezpieczeństwo na podstawie raportowanych zdarzeń niepożądanych.

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania somatrogonu raz w tygodniu w porównaniu ze stosowaniem somatropiny raz dziennie w populacji dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu. Dodatkowo przedstawiono wyniki długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania somatrogonu we wnioskowanej populacji chorych.

### Skuteczność somatrogonu w porównaniu z somatropiną w populacji dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu (3 RCT)

W ramach pierwszorzędownego punktu końcowego w badaniach CP-4-004 i CP-4-006 oceniano zmianę rocznego tempa wzrastania (HV), po 12 miesiącach leczenia. **Wyniki porównania wartości HV w ujęciu rocznym po 12 miesiącach leczenia wykazały, że somatrogon podawany raz na tydzień nie był gorszy (ang. *non-inferior*) od somatropiny podawanej raz na dobę.** Zastosowanie somatrogonu w porównaniu z somatropiną nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w zakresie rocznego tempa wzrastania w obu badaniach, w których raportowano omawiany punkt końcowy: w badaniu III fazy CP-4-006 (MD=0,33; 95%CI: -0,24; 0,89) oraz w badaniu II fazy CP-4-004 (MD=-0,60; 95%CI: -2,81; 1,61).

W badaniu C0311002 (Maniatis 2022) jako pierwszorzędowny punkt końcowy przyjęto różnicę w zakresie poziomu niedogodności w życiu (LI, ang. *overall life interference*) między przyjmowaniem somatrogonu raz w tygodniu a somatropiną podawaną raz dziennie, ocenianą za pomocą kwestionariusza DCOA 1 (ang. *Dyad Clinical Outcome Assessment Questionnaire*) po 12 miesiącach każdego ze schematu leczenia. Całkowita liczba punktów LI w zakresie kwestionariusza DCOA 1 oparta jest na 7 następujących domenach: wpływ na codzienne czynności, czynności społeczne, rekreacja/rozrywka, spędzanie nocy poza domem, podróże,

zmiany w rutynie życia, niepokój spowodowany iniekcjami. Wyniki badania wskazały, że **somatrogen podawany raz w tygodniu wiązał się z istotnie statystycznie mniejszym obciążeniem leczeniem, w porównaniu z somatropiną podawaną raz dziennie** (MD=-15,49; 95%CI: -19,71; -11,27;  $p<0,001$ ).

Zastosowanie somatrogenu w porównaniu z somatropiną nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmiany wskaźnika SDS wzrostu w 12 tygodniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu CP-4-006 (MD=0,05; 95%CI: -0,06; 0,16) i w badaniu II fazy CP-4-004 (MD=-0,60; 95%CI: -0,49; 0,37) oraz w 6. tygodniu leczenia (odpowiednio MD= 0,06; 95%CI: -0,01; 0,13 i MD=-0,10; 95%CI: -0,40; 0,20). Wyniki porównania w zakresie zmiany dojrzałości kości po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości zarejestrowanych na początku badania CP-4-006 także wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między somatrogenem podawanym raz na tydzień a somatropiną podawaną raz na dobę (MD=-0,01; 95%CI: -0,04; 0,02). Wyniki badania CP-4-006 wskazały, że somatrogen podawany raz na tydzień powodował podwyższenie wartości SDS IGF-1 ze średniej wynoszącej -1,95 na początku badania do średniej wynoszącej 0,65 po 12 miesiącach leczenia. Wyniki badania II fazy CP-4-004 także wskazały na wzrost wartości SDS IGF-1 ze średniej wynoszącej -2,13 na początku badania do średniej wynoszącej 0,36 po 12 miesiącach leczenia. Różnica w zakresie średniej wartości SDS IGF-1 zarejestrowanej w 12. miesiącu leczenia badania CP-4-006 między somatrogenem a somatropiną była istotna statystycznie (MD=1,34; 95%CI: 1,02; 1,66).

Wyniki badania C0311002 wskazały, że **somatrogen w porównaniu z somatropiną wpłynął na istotną statystycznie poprawę jakości życia odnosząco się do poprawy w wykonywaniu czynności życia codziennego według kwestionariusza PGIS-IDA** (MD=14,58; 95%CI: 18,72; -10,44;  $p<0,001$ ). Oszacowane różnice w zakresie średniego wyniku dla większości pozostałych zmiennych kwestionariusza DCOA 1 (poza LI, ocenianym w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego) tj. łatwości używania wstrzykiwacza, łatwości przestrzegania harmonogramu wstrzyknięć, wygody stosowania schematu iniekcji, gotowości do kontynuowania schematu iniekcji, obciążenia leczeniem opiekunów i rodziny, pominiętych iniekcji, wykazały statystycznie **istotną poprawę w grupie pacjentów leczonych somatrogenem raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną przyjmowaną raz dziennie**. Wyniki kwestionariusza DCOA 2 wskazały, że większość pacjentów/opiekunów preferowała stosowanie somatrogenu raz w tygodniu, zamiast przyjmowania somatropiny raz dziennie, w większości domen kwestionariusza, z wyjątkiem domeny dotyczącej łatwości użycia wstrzykiwacza. **Znacznie większy odsetek pacjentów/opiekunów preferował stosowanie somatrogenu raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną raz dziennie pod względem: wyboru wstrzykiwacza (88,1% vs. 11,9%), preferowanego schematu wstrzyknięć (91,7% vs. 7,1%), wygody stosowanego schematu wstrzyknięć (95,2% vs. 4,8%) oraz łatwości przestrzegania schematu iniekcji (85,7% vs. 9,5%).** Większość pacjentów/opiekunów zgłosiła, że schemat wstrzyknięć somatrogenu raz w tygodniu w mniejszym stopniu ingerował w życie pacjenta, opiekuna i życie rodzinne (codzienne czynności, czynności społeczne, rekreacja/rozrywka, spędzanie nocy poza domem, podróże) niż podawanie somatropiny raz dziennie.

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia somatrogenem w porównaniu z somatropiną w populacji dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Skuteczność leczenia somatogonem w porównaniu z somatropiną w populacji dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu na podstawie wyników 3 randomizowanych badań klinicznych: CP-4-006, CP-4-004 i C0311002.

| Punkt końcowy                                          | Badanie  | Okres obserwacji | Somatogon, średnia (N) | Somatropina, średnia (N) | Porównanie, MD (95% CI), p-value   |
|--------------------------------------------------------|----------|------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| <b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b>                  |          |                  |                        |                          |                                    |
| Tempo wzrastania, cm/rok                               | CP-4-006 | 12 miesięcy      | 10,10* (N=109)         | 9,78* (N=115)            | 0,33 (-0,24; 0,89)<br>p=ns         |
|                                                        | CP-4-004 | 12 miesięcy      | 11,9 (N=13)            | 12,5 (N=11)              | -0,60 (-2,87; 1,67)<br>p=0,60      |
| Poziom niedogodności w życiu wg kwestionariusza DCOA 1 | C0311002 | 24 tygodnie      | 8,63* (N=85)           | 24,13* (N=82)            | -15,49 (-19,71; -11,27)<br>p<0,001 |
| <b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>                     |          |                  |                        |                          |                                    |
| Tempo wzrastania, cm/rok                               | CP-4-006 | 6 miesięcy       | 10,5*9 (N=109)         | 10,04* (N=115)           | 0,55 (-0,13; 1,23)<br>p=ns         |
|                                                        | CP-4-004 | 6 miesięcy       | 13,5 (N=13)            | 15,0 (N=11)              | -1,50 (-4,71; 1,71)<br>p=0,36      |
| Zmiana SDS wzrostu                                     | CP-4-006 | 6 miesięcy       | 0,54* (N=109)          | 0,48* (N=115)            | 0,06 (-0,01; 0,13)<br>p=ns         |
|                                                        | CP-4-004 | 6 miesięcy       | 0,90 (N=13)            | 1,00 (N=11)              | -0,10 (-0,40; 0,20)<br>p=0,51      |
|                                                        | CP-4-006 | 12 miesięcy      | 0,92* (N=109)          | 0,87* (N=115)            | 0,05 (-0,06; 0,16)<br>p=ns         |
|                                                        | CP-4-004 | 12 miesięcy      | 1,45 (N=13)            | 1,51 (N=11)              | -0,06 (-0,49; 0,37)<br>p=0,79      |
| Zmiana dojrzałości kości                               | CP-4-006 | 12 miesięcy      | 0,05 (N=104)           | 0,06 (N=102)             | -0,01 (-0,04; 0,02)<br>p=0,45      |
| SDS IGF-1                                              | CP-4-006 | 12 miesięcy      | 0,65 (N=107)           | -0,69 (N=110)            | 1,34 (1,02; 1,66)<br>p<0,001       |
|                                                        | CP-4-004 | 12 miesięcy      | 0,36 (N=14)            | -0,02 (N=11)             | 0,38 (-0,58; 1,34)<br>p=0,44       |
| Wyniki kwestionariusza PGIS-IDA                        | C0311002 | 24 tygodnie      | b.d.                   | b.d.                     | 14,58 (-18,72; -10,44)<br>p<0,001  |

b.d. - brak danych, ns - wynik nieistotny statystycznie

\* średnia najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least squares mean*)

#### Długoterminowa ocena skuteczności leczenia somatogonem w populacji dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu (2 RCT)

W badaniu kontynuacyjnym, które stanowiło przedłużenie badania III fazy CP-4-006, 91 pacjentów otrzymywało somatogon w dawce 0,66 mg/kg mc./tydzień przez co najmniej 2 lata. Po 2 latach zaobserwowano postępujący wzrost wartości SDS wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu. Wykazano, że zmiana leczenia z somatropiny podawanej raz dziennie na somatogon podawany raz w tygodniu w drugim roku badania, nie była gorsza (ang. *non-inferior*) od podawania somatogonu raz w tygodniu przez 2 lata. W obu grupach, tj. w grupie leczonych od początku somatogonem oraz w grupie leczonej uprzednio somatropiną, odnotowano podobne wartości w zakresie tempa wzrastania (7,98 vs. 8,23 cm/rok), średniego SDS wzrostu (-1,46 vs. -1,28), średniego BMI (17,84 vs. 17,38

kg/m<sup>2</sup>) oraz średniego wieku kostnego (8,29 vs. 8,34) w 12. miesiącu fazy przedłużonej badania.

W badaniu II fazy CP-4-004 okres obserwacji pacjentów wraz z fazą kontynuacyjną badania wynosił do 6 lat. Fazę przedłużoną stanowiły okresy III, IV i V badania (po 12 miesiącach trwania fazy I i II badania). Pod koniec III okresu leczenia tempo wzrastania wynosiło 8,81 cm/rok (SD=1,12) w grupie pacjentów leczonych somatrogonem w dawce 0,66 mg/kg/tydzień, co było zgodne z wynikami uzyskanymi po 12. miesiącach głównej części badania CP-4-004. Średnie tempo wzrastania w ujęciu rocznym obserwowane w IV i V okresie badania wskazało na trwałą odpowiedź w zakresie wzrostu, niezależnie od tego, czy pacjenci w badaniu głównym przyjmowali somatrogon czy somatropinę. Średnia SDS wzrostu stopniowo wzrastała od początku głównej części badania (-3,98; SD=1,22) oraz przez cały okres fazy przedłużonej i mieściła się w zakresie normy (-0,69; SD=0,87) do ostatnich raportowanych wyników tj. do końca pierwszego roku okresu V badania (okres V badania nadal trwa; dane z odnalezionych publikacji obejmują 1. rok V okresu badania). Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w średnim SDS wzrostu, niezależnie od tego, czy w głównej części badania podawano somatrogon czy somatropinę.

#### Bezpieczeństwo somatrogonu w porównaniu z somatropiną w populacji dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu (3 RCT)

Leczenie somatrogonem nie różniło się istotnie statystycznie względem stosowania somatropiny w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, w tym ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania udziału w badaniu oraz zdarzeń niepożądanych potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związanych z leczeniem.

Do najczęściej zgłaszanych (u ≥15% pacjentów) zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia występujących zarówno w grupie leczonych somatrogonem i somatropiną, należały: ból w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie nosogardła oraz ból głowy. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z somatrogonem a grupą z somatropiną w zakresie ryzyka wystąpienia większości raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, odnotowanych u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup. Wyjątek stanowiły: **ból w miejscu wstrzyknięcia oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia, które odnotowywane były istotnie statystycznie częściej w grupie z somatrogonem w porównaniu do grupy przyjmującej somatropinę** (odpowiednio RR=1,56; 95%CI: 1,06; 2,31; p=0,025 oraz RR=20,04; 95%CI: 1,18; 340,16; p=0,038).

#### Długoterminowa ocena bezpieczeństwa leczenia somatrogonem w populacji dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu (2 RCT)

W badaniu kontynuacyjnym, które stanowiło przedłużenie badania fazy III CP-4-006, przedstawiono wyniki dla kolejnych 12 miesięcy leczenia. W fazie przedłużonej badania CP-4-006 wszyscy pacjenci przyjmowali somatrogon, niezależnie od tego czy w fazie głównej przyjmowali somatropinę czy somatrogon. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u 71 (65,1%) pacjentów, którzy przyjmowali somatrogon w ciągu 24-miesięcznego okresu leczenia, oraz u 87 (75,7%) pacjentów, którzy w trakcie badania głównego przyjmowali somatropinę, a następnie w fazie rozszerzonej zaczęli przyjmować somatrogon. W pierwszej grupie pacjentów nie doszło do wystąpienia TEAE prowadzących do przerwania

leczenia, w drugiej grupie pacjentów leczonych somatrogonem wystąpiło 6 (5,2%) przypadków TEAE prowadzących do przerwania leczenia. Podczas fazy przedłużonej badania nie odnotowano zgonów.

W badaniu II fazy CP-4-004 okres obserwacji pacjentów wraz z fazą kontynuacyjną badania wynosił do 6 lat. Fazę przedłużoną stanowiły okresy III, IV i V badania (po 12 miesiącach trwania fazy I i II badania). W fazie przedłużonej badania CP-4-004 liczba pacjentów, którzy doświadczyli TEAE wynosiła rok po roku 25 (52,1%), 22 (50,0%), 18 (41,9%), 15 (39,8%) i 24 (60,0%). Większość TEAE była łagodna lub o umiarkowanym nasileniu i uznana za niezwiązane z leczeniem. Podczas fazy przedłużonej badania nie odnotowano zgonów.

## 7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że terapia somatrogenem stosowanym raz w tygodniu w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu nie była gorsza (ang. *non-inferior*) od somatropiny podawanej raz na dobę pod względem skuteczności, ocenianej w zakresie: rocznego tempa wzrastania, zmiany SDS wzrostu w stosunku do wartości początkowej oraz zmiany dojrzałości kości. Somatrogen podawany raz na tydzień powodował podwyższenie wartości SDS IGF-1, pośredniczącego w działaniu GH promującym wzrost. W badaniu rejestracyjnym somatrogenu wskazano na istotnie statystycznie wyższą wartość SDS IGF-1 w grupie pacjentów leczonych somatrogenem raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną podawaną raz na dobę, w 12. miesiącu leczenia. Długoterminowa analiza skuteczności somatrogenu wskazała na postępujący wzrost wartości SDS wzrostu w stosunku do wartości zarejestrowanej przed rozpoczęciem leczenia.

Somatrogen podawany raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną stosowaną raz dziennie wpłynął na istotną statystycznie poprawę jakości życia odnoszącą się do: zmniejszenia poziomu ingerencji w życie pacjenta według miernika LI (ang. *overall life interference*) kwestionariusza DCOA 1 oraz poprawy w wykonywaniu czynności życia codziennego według kwestionariusza PGIS-IDA.

Analiza danych wykazała, że somatrogen charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między terapią somatrogenem a somatropiną w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania udziału w badaniu, zdarzeń niepożądanych potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związanych z leczeniem oraz większości częstych, tj. występujących u co najmniej 5% pacjentów, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. Wyniki badania rejestracyjnego wskazały, że leczenie somatrogenem w porównaniu do somatropiny wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia bólu w miejscu wstrzyknięcia oraz rumienia w miejscu wstrzyknięcia. Długoterminowa analiza bezpieczeństwa nie wskazała na żadne niepokojące sygnały dotyczące stosowania terapii somatrogenem.

Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu zaburzeń wzrostu stanowią produkty zawierające krótkodziałającą tj. podawaną raz dziennie somatropinę. Wprowadzenie refundacji długodziałającego hormonu wzrostu tj. somatrogenu w leczeniu dzieci i młodzieży będzie stanowiło alternatywę pozwalającą na poprawę jakości życia pacjentów związaną z mniejszą częstotliwością przyjmowania iniekcji, a także możliwą poprawę w zakresie przestrzeganie zaleceń co do stosowania leku.

## 8 Aneks

### 8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu w bazie Medline (PubMed) na dzień 12.05.2023.

|     |                                                    |    |
|-----|----------------------------------------------------|----|
| 1.  | somatrogon [tw]                                    | 8  |
| 2.  | somatrogon [supplementary concept]                 | 2  |
| 3.  | ngenla [tw]                                        | 2  |
| 4.  | "MOD 4023"[tw]                                     | 5  |
| 5.  | "MOD4023"[tw]                                      | 5  |
| 6.  | "MOD-4023" [tw]                                    | 5  |
| 7.  | "PF06836922" [tw]                                  | 0  |
| 8.  | "PF 06836922"[tw]                                  | 0  |
| 9.  | "PF-06836922"[tw]                                  | 0  |
| 10. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 13 |

Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu w bazie Embase na dzień 12.05.2023.

|     |                                                    |    |
|-----|----------------------------------------------------|----|
| 1.  | somatrogon/exp                                     | 54 |
| 2.  | somatrogon:ti,ab,kw                                | 28 |
| 3.  | ngenla:ti,ab,kw                                    | 3  |
| 4.  | MOD 4023:ab,kw,ti                                  | 42 |
| 5.  | MOD4023:ab,kw,ti                                   | 42 |
| 6.  | MOD-4023:ab,kw,ti                                  | 42 |
| 7.  | PF06836922:ab,kw,ti                                | 0  |
| 8.  | PF 06836922:ab,kw,ti                               | 0  |
| 9.  | PF-06836922:ab,kw,ti                               | 0  |
| 10. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 85 |

Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu w bazie Cochrane na dzień 12.05.2023.

|    |                                              |    |
|----|----------------------------------------------|----|
| 1. | somatrogon:ti,kw,ab                          | 25 |
| 2. | ngenla:ti,ab,kw                              | 1  |
| 3. | MOD 4023:ab,kw,ti                            | 30 |
| 4. | MOD4023:ab,kw,ti                             | 0  |
| 5. | MOD-4023:ab,kw,ti                            | 30 |
| 6. | PF06836922:ab,kw,ti                          | 0  |
| 7. | PF 06836922:ab,kw,ti                         | 1  |
| 8. | PF-06836922:ab,kw,ti                         | 1  |
| 9. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 51 |

## 8.2 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

| Bada-<br>nie | Randomi-<br>zacja | Ukrycie<br>kodu ran-<br>domizacji | Zaślepie-<br>nie bada-<br>czy i pa-<br>cjentów | Zaślepiecie<br>oceny<br>efektów | Niekom-<br>pletne dane<br>zaadreso-<br>wane | Selektywne<br>raportowa-<br>nie | Inne źró-<br>dła błę-<br>dów |
|--------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
|              |                   |                                   |                                                |                                 |                                             |                                 |                              |
|              |                   |                                   |                                                |                                 |                                             |                                 |                              |

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepiecie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepiecie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego

- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

## 8.3 Kryteria Cook’a

Tab. 35. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook’a (Cook 1997).

| Kryteria Cook’a                                                                                                            | Tak/Nie |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Sprecyzowane pytanie badawcze:                                                                                             |         |
| Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:                                                                        |         |
| Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:                                                     |         |
| Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:                                                     |         |
| Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:                                                                          |         |
| Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów) |         |

## **8.4 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych**

Nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu.

## **8.5 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych**

Nie odnaleziono żadnych badań wtórnych dotyczących somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu.

## 8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

| Kod badania | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CP-4-006    | <p><u>Główna część badania:</u><br/>Deal C.L., Steelman J., E. Vlachopapadopoulou, et al. Efficacy and Safety of Weekly Somatogon vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i>, 2022;107, e2717-e2728.</p> <p><u>Faza rozszerzona badania:</u><br/>Wajnrajch M, Miller BS, Steelman J et al. Switch Data From the Open-Label Extension of the Pivotal Phase 3 Study of Once Weekly Somatogon Compared to Daily Somatropin in Pediatric Patients With Growth Hormone Deficiency (pGHD). Poster 7129; Presented at the Annual Meeting of the Endocrine Society (ENDO 2021).</p> |
| C0113002    | Maniatis A.K., Carakushansky M., Galcheva S., et al. Treatment Burden of Weekly Somatogon vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Randomized Study <i>Journal of the Endocrine Society</i> , 2022, 6, 1-10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| CP-4-004    | <p><u>Główna część badania:</u><br/>Zelinska N, Iotova V, Skorodok J et al. Long-Acting C-Terminal Peptide-Modified hGH (MOD-4023): Results of Safety and Dose-Finding Study in GHD Children. <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i>, Volume 102, Issue 5, 1 May 2017, 1:578-1587.</p> <p><u>Faza rozszerzona badania:</u><br/>Zadik Z, Zelinska N, Iotova V et al. An open-label extension of a phase 2 dose-finding study of once-weekly somatogon vs. Once-daily Genotropin in children with short stature due to growth hormone deficiency: results following 5 years of treatment. <i>J Pediatr Endocrinol Metab</i> 2023; 36(3): 261-269.</p>      |

## 8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

| Kod badania    | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                       | Powód odrzucenia                                                                                                          |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Choe 2020      | Choe J, Wajnrajch M and Cara J Long-term safety and efficacy of a once-weekly somatogon (hGH-CTP): a 5-year phase 2 extension study in children with growth hormone deficiency. Hormone research in paediatrics <b>93</b> (SUPPL 1): 68                                          | Abstrakt konferencyjny; zidentyfikowano pełnotekstową publikację z długoterminowymi wynikami badania II fazy (Zadik 2023) |
| Fisher 2017    | Fisher DM, Rosendeld RG, Mendelson MJ et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling od MOD-4023, a Long-Acting Human Growth Hormone, in Growth Hormone Deficiency Children. Horm Res Paediatr 2017;87:324-332                                                              | Artykuł dotyczy farmakokinetyki i farmakodynamiki modelowania MOD-4023, brak opisu skuteczności i bezpieczeństwa          |
| Gomez 2022     | Gomez R, Khadilkar V, Shembalkar V et al. Post-hoc subgroup analysis of Asian subjects from the pivotal phase 3 study of once-weekly somatogon vs once-daily Genotropin. Hormone research in paediatrics <b>95</b> : 283-284                                                     | Subpopulacja japońska, brak dostępu do pełnej publikacji                                                                  |
| Horikawa 2022  | Horikawa R, Tanaka T, Hasegawa Y et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Somatogon Compared with Once-Daily Somatropin (Genotropin®) in Japanese Children with Pediatric Growth Hormone Deficiency: Results from a Randomized Phase 3 Study. Horm Res Paediatr 2022;95:275-285 | Populacja azjatycka; badanie nie zostało przeprowadzone w żadnym z ośrodków europejskich                                  |
| Mendelson 2016 | Mendelson MJ, Ahuva-Ilan A, HersHKovits O et al. Immunogenicity Results of Once-Weekly Administration of CTP-Modified Human Growth Hormone (MOD-4023): A Phase 2 Study in Children with Growth Hormone Deficiency, Horm Res Paediatr 2016;86(suppl 1):1-556 str. 371             | Abstrakt konferencyjny do badania II fazy, zakwalifikowanego do niniejszej analizy                                        |
| Zadik 2014     | Zadik Z, Rosenfeld R, Radziuk K et al. Top Line Results of Once-Weekly, CTP-Modified Human GH (MOD-4023): Phase 2 Dose Finding Study in Children with GH Deficiency Horm Res Paediatr 2014;82(suppl 1):1-507 :63                                                                 | Abstrakt konferencyjny do badania II fazy, zakwalifikowanego do niniejszej analizy                                        |
| Zielinska 2019 | Zielinska N, Skorodok Y, Malievsky O et al. Long-term Safety of a once-weekly Somatogon (hGH-CTP): 4-Year Results: of a Phase 2 Extension Study in Children with Growth Hormone Deficiency. Horm Res Paediatr 2019;91(suppl 1):1-682: 309                                        | Abstrakt konferencyjny; zidentyfikowano pełnotekstową publikację z długoterminowymi wynikami badania II fazy (Zadik 2023) |

## 8.8 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

| Wymaganie                                                                                                                                                                                                                           | Rozdział/Tabela                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| § 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. | Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 12.05.2023             |
| § 4.1 Analiza kliniczna zawiera:                                                                                                                                                                                                    |                                                                  |
| opis problemu zdrowotnego                                                                                                                                                                                                           | Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)                    |
| opis technologii opcjonalnych                                                                                                                                                                                                       | Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)                    |
| przegląd systematyczny badań pierwotnych                                                                                                                                                                                            | Rozdział 4.2                                                     |
| kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu                                                                                                                                                                                    | Rozdział 3.2                                                     |
| wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych                                                                                                                                                                                 | Rozdział 4.1                                                     |
| § 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:                                                                                                                                                                                        |                                                                  |
| zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku                                                                                                                                   | Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4                                          |
| zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.                                                                                                                                | Rozdział 4.2.1                                                   |
| § 4.3 Przegląd zawiera:                                                                                                                                                                                                             |                                                                  |
| porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi                                                                             | Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD) |
| wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4                                                                                                                                                    | Aneks 8.4, 0                                                     |
| opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych                                                                                                                                                                            | Aneks 8.1                                                        |
| opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu                                                                                                                                                                                | Rozdział 4.2                                                     |
| charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)                                                                                                                                                                       | Rozdział 4.2.1                                                   |
| zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej                                                                                     | Rozdział 4.4, 4.5                                                |
| informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)                                                                                                        | Rozdział 4.6                                                     |
| § 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.                              | -                                                                |

## Spis rycin

|                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA). ....                                          | 20 |
| Ryc. 2. Schemat randomizowanego badania klinicznego III fazy CP-4-006 (Deal 2022). ....                                                                                 | 23 |
| Ryc. 3. Schemat randomizowanego badania klinicznego III fazy C0311002 (Maniatis 2022). ....                                                                             | 24 |
| Ryc. 4. Schemat randomizowanego badania klinicznego II fazy CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023). ....                                                                  | 25 |
| Ryc. 5. Tempo wzrastania po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia w badaniu CP-4-006 (Deal 2022). ....                                                                       | 45 |
| Ryc. 6. Skuteczność somatrogonu w porównaniu z somatropiną: tempo wzrastania w ujęciu rocznym w 12 miesiącu leczenia - analiza subpopulacji (CP-4-006, Deal 2022). .... | 45 |
| Ryc. 7. Zmiana SDS wzrostu po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu CP-4-006 (Deal 2022). ....                                   | 47 |
| Ryc. 8. Zmiana SDS IGF-1 po 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu CP-4-006 (Deal 2022). ....                                  | 48 |
| Ryc. 9. Ocena doświadczeń terapeutycznych pacjentów i opiekunów według kwestionariusza DCOA 1 w badaniu C0311002 (Maniatis 2022). ....                                  | 50 |
| Ryc. 10. Preferencje pacjenta i opiekuna dotyczące cotygodniowych lub codziennych wstrzyknięć według kwestionariusza DCOA 2 w badaniu C0311002 (Maniatis 2022). ....    | 52 |
| Ryc. 11. Ocena doświadczeń terapeutycznych pacjentów i opiekunów według kwestionariusza PGIS-IDA w badaniu C0311002 (Maniatis 2022). ....                               | 53 |

## Spis tabel

|                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....                                                                                                                                                                             | 12 |
| Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. ....                                                                                                                                                            | 15 |
| Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016). ....                                                                            | 16 |
| Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu w leczeniu zaburzeń wzrostu spowodowanych niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu. ....      | 26 |
| Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu w leczeniu zaburzeń wzrostu spowodowanych niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu – cd. .... | 27 |
| Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....                                                                                              | 29 |
| Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....                                                                                 | 31 |
| Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy. ....                                                                                                    | 32 |
| Tab. 9. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania. ....                                                                                                                              | 35 |
| Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy. ....                                                                                                          | 36 |
| Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy. ....                                                                                                                                          | 37 |
| Tab. 12. Kwestionariusze wykorzystane w badaniu C0311002 (Maniatis 2022). ....                                                                                                                                                | 38 |
| Tab. 13. Porównanie badań somatrogonu włączonych do niniejszej analizy. ....                                                                                                                                                  | 42 |
| Tab. 14. Porównanie skuteczności somatrogonu z somatropiną: tempo wzrastania w ujęciu rocznym w 12. miesiącu leczenia. ....                                                                                                   | 44 |
| Tab. 15. Porównanie skuteczności somatrogonu z somatropiną: tempo wzrastania w ujęciu rocznym w 6. miesiącu leczenia. ....                                                                                                    | 44 |
| Tab. 16. Porównanie skuteczności somatrogonu z somatropiną: zmiana SDS wzrostu w 6. i 12. miesiącu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej. ....                                                                           | 46 |
| Tab. 17. Porównanie skuteczności somatrogonu z somatropiną: zmiana dojrzałości kości w 12. miesiącu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej. ....                                                                          | 47 |
| Tab. 18. Porównanie skuteczności somatrogonu z somatropiną: SDS IGF-1 na początku badania i w 12. miesiącu leczenia. ....                                                                                                     | 48 |
| Tab. 19. Porównanie skuteczności somatrogonu z somatropiną: poziom niedogodności w życiu oceniany za pomocą kwestionariusza DCOA 1. ....                                                                                      | 49 |
| Tab. 20. Wyniki skuteczności z 12-miesięcznej przedłużonej fazy badania CP-4-006 (Wajnrajch 2021). ....                                                                                                                       | 54 |
| Tab. 21. Wartości SDS wzrostu w ostatnim roku III (1 rok OLE), IV (2-4 lat OLE) i V (PEN) okresu badania CP-4-004 (Zadik 2023). ....                                                                                          | 56 |
| Tab. 22. Porównanie bezpieczeństwa somatrogonu i somatropiny: zdarzenia niepożądane ogółem. ....                                                                                                                              | 58 |

|                                                                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tab. 23. Porównanie bezpieczeństwa somatogonu i somatropiny: częste* zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.....                                                                                                  | 59 |
| Tab. 24. Porównanie bezpieczeństwa somatogonu i somatropiny: zdarzenia niepożądane potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem. ....                                                                    | 61 |
| Tab. 25. Długoterminowe bezpieczeństwo somatogonu: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) podczas fazy przedłużonej badania CP-4-006. ....                                                                 | 63 |
| Tab. 26. Długoterminowe bezpieczeństwo somatogonu: zdarzenia niepożądane ogółem zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w fazie przedłużonej badania CP-4-004 tj. od 2. do 6. roku leczenia (Zadik 2023). ....                    | 63 |
| Tab. 27. Długoterminowe bezpieczeństwo somatogonu: TEAE obserwowane u $\geq 2$ uczestników podczas fazy przedłużonej badania CP-4-004.....                                                                                     | 64 |
| Tab. 28. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji raportowanych przez WHO (stan na czerwiec 2023, VigiAccess 2023). ....                                                                 | 67 |
| Tab. 29. Działania niepożądane (ChPL Ngenla®).....                                                                                                                                                                             | 67 |
| Tab. 30. Skuteczność leczenia somatogonem w porównaniu z somatropiną w populacji dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu na podstawie wyników 3 randomizowanych badań klinicznych: CP-4-006, CP-4-004 i C0311002. .... | 76 |
| Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu w bazie Medline (PubMed) na dzień 12.05.2023. ....                              | 80 |
| Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu w bazie Embase na dzień 12.05.2023. ....                                        | 80 |
| Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatogonu w leczeniu dzieci i młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu w bazie Cochrane na dzień 12.05.2023. ....                                      | 80 |
| Tab. 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....                                                                                                                                                                  | 81 |
| Tab. 35. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997).....                                                                                                                                                         | 83 |

## Bibliografia

- AMSTAR** [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php); dostęp: 06.10.2017
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** ██████████ Somatogon (Ngenla®) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2023.
- Byrom 2020** Byrom B, Breedon P, Tulkki-Wilke et al. Meaningful change: Defining the interpretability of changes in endpoints derived from interactive and mHealth technologies in healthcare and clinical research. *Journal of Rehabilitation and Assistive Technologies Engineering* 2020;7:1-8.
- ChPL Ngenla®** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ngenla-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ngenla-epar-medicine-overview_pl.pdf) [dostęp: 02.06.2023]
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- Cook 1997** Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6.
- Deal 2022** Deal C.L, Steelman J., E. Vlachopapadopoulou, et al. Efficacy and Safety of Weekly Somatogon vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022;107, e2717-e2728.
- Diag.pl** <https://diag.pl/sklep/badania/igf-bp3/> [dostęp 24.05.2023]
- EPAR Ngenla®** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ngenla-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ngenla-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp: 06.06.2023]
- FEARS data** <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 02.06.2023]
- Maniatis 2022** Maniatis A.K., Carakushansky M., Galcheva S., et al. Treatment Burden of Weekly Somatogon vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Randomized Study *Journal of the Endocrine Society*, 2022, 6, 1-10
- PRISMA** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Turner-Bowker 2020** Turner-Bowker DM, Yaworsky A, Palladino A et al. Development and Psychometric Evaluation of the Life Interference Questionnaire for Growth Hormone Deficiency (LIQ-GHD) to Assess Growth Hormone Injection Burden in Children and Adults. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research* 2020;13:289-306.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- VigiAccess 2023** <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 02.06.2023]

- Wajnrajch 2021** Wajnrajch M, Miller BS, Steelman J et al. Switch Data From the Open-Label Extension of the Pivotal Phase 3 Study of Once Weekly Somatrogon Compared to Daily Somatropin in Pediatric Patients With Growth Hormone Deficiency (pGHD). Poster 7129; Presented at the Annual Meeting of the Endocrine Society (ENDO 2021).
- Zadik 2023** Zadik Z, Zelinska N, Iotova V et al. An open-label extension of a phase 2 dose-finding study of once-weekly somatrogon vs. Once-daily Genotropin in children with short stature due to growth hormone deficiency: results following 5 years of treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2023; 36(3): 261-269.
- Zelinska 2017** Zelinska N, Iotova V, Skorodok J et al. Long-Acting C-Terminal Peptide-Modified hGH (MOD-4023): Results of Safety and Dose-Finding Study in GHD Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 102, Issue 5, 1 May 2017, 1:578-1587.