

**Somatrogon (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

Autorzy

[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
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
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.1.1 Etiologia i patogenezę	12
2.1.2 Rozpoznanie	13
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	15
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	16
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	18
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
2.2 Aktualna sytuacja refundacyjna hormonu wzrostu	21
2.3 Wybór populacji docelowej.....	25
3 Interwencja - somatrogon (Ngenla®)	27
3.1 Charakterystyka interwencji.....	27
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	28
3.1.2 Działania niepożądane	28
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii	29
3.1.4 Kompetencje personelu.....	29
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	29
3.2.1 Wnioskowane warunki refundacji somatogonu	30
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla somatogonu	31
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	32
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	33
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	36
4 Komparator	39
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	39
4.2 Charakterystyka komparatora	40
4.2.1 Status rejestracyjny komparatora.....	41
4.2.2 Działania niepożądane	42
4.2.3 Monitorowanie stosowania technologii	43
4.2.4 Kompetencje personelu.....	43
5 Efekty zdrowotne	44
6 Rodzaj i jakość dowodów	46
7 Podsumowanie	48
8 Aneks	50

Spis rycin	54
Spis tabel	55
Piśmiennictwo	56

Skróty i akronimy

AK	Analiza kliniczna
AO-GHD	Niedobór hormonu wzrostu zapoczątkowany po 18. r.ż. (ang. <i>adult-onset growth hormone deficiency</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i>
CHB	Cena hurtowa brutto
CHO	Komórki jajnika chomika chińskiego (ang. <i>chinese hamster ovary</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CO-GHD	Początek niedoboru hormonu wzrostu w dzieciństwie (ang. <i>childhood-onset growth hormone deficiency</i>)
CTP	Część C-końcowa peptydu (ang. <i>C-terminal peptide</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European public assessment report</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FT4	Wolna tyroksyna (ang. <i>free thyroxine</i>)
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GH	Hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone</i>)
GH-1	Gen hormonu wzrostu-1
GHD	Niedobór hormonu wzrostu (ang. <i>growth hormone deficiency</i>)
GHRH	Hormon uwalniający hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone releasing hormone</i>)
GHRS	<i>Growth Hormone Research Society</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
hCG	Ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HV	Tempo wzrostu (ang. <i>height velocity</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IGF-1	Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. <i>insulin-like growth factor 1</i>)
IGFBP-3	Białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. <i>insulin-like growth factor binding protein 3</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISR	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. <i>injection site reaction</i>)
MPHD	Niedobór wielu hormonów przysadkowych (ang. <i>multiple pituitary hormone deficiency</i>)
MR	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pc	Powierzchnia ciała
PES	<i>Pediatric Endocrine Society</i>
pGHD	Niedobór hormonu wzrostu u dzieci (ang. <i>pediatric growth hormone deficiency</i>)
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PL	Program lekowy
PO	Poziom odpłatności
PSIS	Zespół przerywania szypuły przysadki (ang. <i>pituitary stalk interruption syndrome</i>)
PSUR	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
rhGH	Rekombinowany ludzki hormon wzrostu (ang. <i>recombinant human growth hormone</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	Badanie rentgenowskie
SCFE	Złuszczenie głowy kości udowej (ang. <i>slipped capital femoral epiphysis</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNP	Somatotropinowa niedoczynność przysadki
SOC	Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>system organ class</i>)
TK	Tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
TLI	Technologie lekowe o wysokim poziomie innowacyjności
TSH	Hormon tyreotropowy (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
USG	Badanie ultrasonograficzne (ang. <i>ultrasonography</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
WNP	Wielohormonalna niedoczynność przysadki

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych somatrogonu (Ngenla®) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzieleniem hormonu wzrostu.

Niedobór hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*, GHD) to stan, w którym wydzielenie hormonu wzrostu przez przysadkę mózgową jest niewystarczające. Może być to stan wrodzony powstały w wyniku, np. zaburzeń rozwojowych mózgu lub nabyty - po urazach głowy lub w przypadku guzów mózgu. **Niedobór hormonu wzrostu u dzieci** (ang. *pediatric growth hormone deficiency*, pGHD) jest rzadką chorobą, która nieleczona powoduje niski wzrost, upośledzony rozwój kości oraz zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i obniżoną jakość życia związaną ze zdrowiem. W Europie, brak jednoznacznej etiologii GHD raportuje się u około 77% wszystkich zdiagnozowanych pGHD.

W populacji polskiej, brak jest wiarygodnych danych dotyczących występowania GHD u dzieci i młodzieży, ze względu na brak kompleksowych badań epidemiologicznych w tym wskazaniu. Zgodnie z danymi pochodzącymi z rocznych sprawozdań NFZ, liczba pacjentów pediatrycznych leczonych hormonem wzrostu - somatropiną, w ramach programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)” wyniosła 5 040 pacjentów w 2022 roku. W Polsce, na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów korzystających z PL B.19 w latach 2015 - I połowy 2022 roku, oszacowana chorobowość dla rozpoznania ICD-10: E23 wynosi 15 441 pacjentów. Zapadalność oszacowana na podstawie zarejestrowanych przypadków dla 2021 roku wynosi 1:36 591.

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w *European Public Assessment Report* dla somatrogonu, zapadalność na niskorosłość związaną z niedoborem hormonu wzrostu znajduje się w zakresie 1:4 000 - 1:10 000. Dostępne dane pochodzące z trwającego 20 lat badania populacyjnego przeprowadzonego w Finlandii, do którego zakwalifikowano 1 144 503 dzieci urodzonych w latach 1998 - 2017 wskazują, że u 1 002 (ok. 0,09%) dzieci zdiagnozowano GHD. W zależności od płci, odnotowana łączna liczba nowych przypadków GHD była wyższa wśród chłopców (127/100 000) w porównaniu do dziewcząt (93/100 000).

Cel leczenia pGHD obejmuje przede wszystkim wyrównanie deficytu hormonu wzrostu oraz zwiększenie szybkości wzrostu w dzieciństwie, które wpływa na osiągnięcie prawidłowego wzrostu w dorosłym wieku. W leczeniu niedoborów hormonu wzrostu u dzieci, podstawę terapii stanowi podawanie ludzkiego, rekombinowanego hormonu wzrostu. Leczenie hormonem wzrostu u dzieci z GHD jest zindywidualizowane w oparciu o charakterystykę pacjenta oraz raportowaną odpowiedź na leczenie. W populacji pediatrycznej, terapię z zastosowaniem GH prowadzi się do zakończenia procesu wzrastania, tj. osiągnięcia wieku kostnego (ok. 16 lat u dziewcząt i ok. 18 lat u chłopców) lub do czasu zmniejszenia się rocznego przyrostu długości ciała < 2 cm.

Nie odnaleziono polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedoboru hormonu wzrostu w populacji pediatrycznej. Odnaleziono międzynarodowe wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pGHD rekomendują stosowanie hormonu wzrostu. Zarówno *Growth Hormone Research Society*, jak i *Pediatric Endocrine Society*, rekomendują terapię hormonem wzrostu w celu normalizacji wzrostu dzieci i młodzieży z GHD. Obydwie organizacje rekomendują dobór początkowej dawki GH w zależności od masy ciała lub powierzchni ciała chorego. Kolejne podawane dawki GH powinny być dostosowywane indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o jego odpowiedź na leczenie. W wytycznych klinicznych opracowanych przez *Growth Hormone Research Society* wskazano, że działania niepożądane spowodowane terapią hormonem wzrostu są rzadkie i istnieje niewiele danych wskazujących na zależność dawki rhGH ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem u dzieci.

Codziennie podawanie hormonu wzrostu skutkuje poprawą wzrostu pacjenta, jednak jakość życia chorych leczonych GH pozostaje obniżona w związku z obciążeniem wynikającym z konieczności wykonywania codziennych iniekcji. Jak wskazują dostępne dane, codzienne podskórne podawanie hormonu wzrostu w populacji pediatrycznej wiąże się przede wszystkim z bólem (41% chorych).

Dzieci otrzymujące leczenie raportują również strach przed zastrzykami (37%), ogólną niechęć do leczenia (34%) oraz niepokój związany z leczeniem (30%). **Konieczność wykonywania codziennych iniekcji wiąże się z trudnościami w przestrzeganiu zaleceń związanych z terapią.** Wskazuje się, że blisko 21% - 26% chorych nie przestrzega w pełni zaleceń, co prowadzi do osiągnięcia mniejszej poprawy w zakresie wzrostu oraz wagi w porównaniu do pacjentów przestrzegających zaleceń.

Obecnie w Polsce w leczeniu GHD finansowany jest jeden ludzki rekombinowany hormon wzrostu - somatropina, dostępny w trzech produktach: Genotropin®, Norditropin NordiFlex® oraz Omnitrope®. Somatropina finansowana jest z poziomem odpłatności bezpłatnie, w ramach sześciu programów lekowych - B.19, B.38, B.41, B.42, B.64 oraz B.111. Somatropiną leczone są nie tylko niskorosłe dzieci, ale także pacjenci z zespołem Turnera czy zespołem Pradera-Williego.

Mimo iż obecnie w Polsce finansowane są trzy produkty somatropiny, w bieżącym roku doszło do sytuacji ograniczonej dostępności hormonu wzrostu. Sytuacja ta jest związana między innymi z występującymi problemami technicznymi na liniach produkcyjnych. **Spadek produkcji spowodował sześciokrotny wzrost ceny produktów zawierających somatropinę.** W związku z czym Ministerstwo Zdrowia rozstrzygnęło przetarg tylko do wysokości środków planowanych na zakup hormonu wzrostu. Zaistniała sytuacja może spowodować konieczność wprowadzenia ograniczeń w dostępie do leczenia i zmniejszenie liczby nowych pacjentów włączanych w najbliższym czasie do terapii. Należy podkreślić, że u niektórych pacjentów, **brak dostępu do leczenia może stanowić zagrożenie życia.** Najlepszym przykładem są małe dzieci, u których pierwszym objawem niedoboru hormonu nie jest niski wzrost, a nawracające stany hipoglikemii, która powoduje nieodwracalne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego i może doprowadzić do zgonu.

Obecnie w Polsce preparat leczniczy Ngenla® (somatrogon) nie jest refundowany. Somatrogon jest glikoproteiną składającą się z sekwencji aminokwasowej hGH z jedną kopią części C-końcowej peptydu, pochodzącą z podjednostki beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej 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.**

Od 2022 roku zidentyfikowano osiem Agencji HTA/institucji działających w ochronie zdrowia, które opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych/analiz klinicznych i ekonomicznych dla somatrogonu (Ngenla®) w leczeniu zaburzeń wzrostu spowodowanych niedoborem hormonu wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat. Opublikowano 5 pozytywnych (NICE 2023, SMC 2022, NCPE 2022, HAS 2022, PBAC 2022) oraz 1 warunkowo pozytywną (CADTH 2022) rekomendację refundacyjną.

W lutym 2023 roku, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* opublikowała finalną wersję pozytywnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania somatrogonu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z niedoborem hormonu wzrostu. W opublikowanym dokumencie wskazano na dostępne dowody pochodzące z badań klinicznych, które wskazują na jednakową skuteczność somatrogonu z jednym z preparatów somatropiny (Genotropin®). Agencja podkreśla, że sposób działania somatrogonu jest podobny do somatropiny z tą różnicą, że somatrogon podawany jest co tydzień, a somatropina codziennie, co wpływa na jakość życia pacjentów.

W Irlandii, wniosek dotyczący finansowania ze środków publicznych preparatu Ngenla® we wskazaniu leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu, złożono do *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)* w lutym 2022 roku. W marcu 2022 r., na podstawie skróconej formy raportu, (tzw. *rapid HTA*) NCPE stwierdziło, że nie jest konieczne przeprowadzenie pełnej oceny technologii. W listopadzie 2022 roku *Health Service Executive* zatwierdziło finansowanie somatrogonu w ocenianym wskazaniu.

Agencje SMC 2022, HAS 2022 i PBAC 2022 przygotowały rekomendacje refundacyjne w oparciu o istniejące dowody naukowe wskazujące, że terapia somatrogonem jest nie gorsza pod względem skuteczności i bezpieczeństwa od terapii somatropiną. Australijska agencja PBAC 2022 podkreśla korzyści wynikające ze stosowania somatrogonu w podaniu raz na tydzień, w porównaniu do codziennych podań somatropiny, co wpływa na jakość życia pacjentów. Podkreśla to również francuska agencja HAS 2022 wskazując, że somatrogon stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną wpływającą na jakość życia pacjenta poprzez zmniejszenie częstości iniekcji, co stanowi szczególnie istotny aspekt w pediatrycznej populacji chorych.

Kanadyjska agencja CADTH, warunkowo zaleca refundację somatrogonu (Ngenla®) wskazując na konieczność przepisywania preparatu przez endokrynologa dziecięcego. Agencja odnosi się także do ceny preparatu, która nie powinna być większa niż najtańszy preparat somatropiny. Ponadto somatrogon wpływa na poprawę wyników związanych ze wzrostem, takich jak zwiększenie wzrostu pionowego dziecka w ciągu roku, bez nadmiernego przyspieszenia rozwoju kości.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne somatrogonu dotyczy dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji (somatrogon), będzie somatropina. Przeprowadzony 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). W 2010 roku, brytyjska agencja NICE opublikowała rekomendację dotyczącą leczenia pGHD z wykorzystaniem somatropiny. Na podstawie dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny, NICE podkreślił korzyść wynikającą z terapii somatropiną we wpływie na wzrost, poprawie jakości życia oraz zmniejszeniu 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 krótko działającą, podawaną raz dziennie somatropinę.

Preparat Ngenla® (somatrogon) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)” **stanowiąc alternatywę w leczeniu zaburzeń wzrostu dla finansowanej obecnie somatropiny. Rozpoczęcie finansowania somatrogonu (Ngenla®) przyczyni się do poprawy obecnie istniejącej sytuacji problemów związanych z ograniczonym dostępem do hormonu wzrostu. Ze względu na ogólnoswiatowe problemy z dostępnością hormonu wzrostu, eksperci, w tym prof. Mieczysław Walczak, konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej wskazują, iż może dojść do konieczności wprowadzenia ograniczeń w dostępie do leczenia. Refundacja somatrogonu może temu zapobiec, rozszerzając możliwości leczenia pacjentów innymi preparatami zawierającymi hormon wzrostu. W przypadku małych dzieci podanie hormonu wzrostu ratuje życie w związku z zapobieganiem nawracającym stanom hipoglikemii, których j konsekwencją mogą być nieodwracalne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego które mogą doprowadzić do zgonu.**

Rozpoczęcie finansowania somatrogonu przyczyni się również do poprawy jakości życia pacjentów. Somatrogon stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną poprzez zmniejszenie częstości iniekcji - z codziennych iniekcji somatropiny na iniekcje somatrogonu wykonywane raz w tygodniu. W randomizowanych badaniach klinicznych somatrogonu, 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.

Szczególnie istotne znaczenie ma to w sytuacji pacjentów małoletnich, którzy przy podawaniu leku wymagają asysty osoby dorosłej, najlepiej posiadającej doświadczenie w podawaniu iniekcji.

Pacjent w celu poprawnej kontynuacji leczenia GHD somatropiną musi przyjąć w skali roku 365 iniekcji. W przypadku objęcia refundacją leku Ngenla®, ilość iniekcji zmniejszy się do 52, co ma bardzo istotne znaczenie w przypadku dzieci i młodzieży odczuwających ból oraz lęk przy podaniu leku. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać, aby uniknąć zmian skórnych.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych somatrogonu (Ngenla®) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

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 powstały w wyniku, np. zaburzeń rozwojowych mózgu lub nabyty - po urazach głowy lub w przypadku guzów mózgu (Wiercińska 2022).

Hormon wzrostu (ang. *growth hormone*, GH) jest hormonem zbudowanym ze 191 aminokwasów i jest wydzielany przez komórki somatotropowe przedniego płata przysadki. Około 70% - 80% GH wydzielają się w godzinach nocnych - w pierwszych godzinach po zaśnięciu. Najważniejszym organem docelowym dla hormonu wzrostu jest wątroba, której komórki po odebraniu sygnału przez receptor syntetyzują m.in. insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1). Czynniki te uruchamia podziały komórkowe i powoduje przyrost kości na długość oraz ich mineralizację (Hilczer 2021).

Niedobór hormonu wzrostu u dzieci (ang. *pediatric growth hormone deficiency*, pGHD) jest rzadką chorobą, która nieleczona powoduje niski wzrost, upośledzony rozwój kości oraz zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i obniżoną jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*, HRQoL) (BMJ 2023). W Europie, brak jednoznacznej etiologii GHD raportuje się u około 77% wszystkich zdiagnozowanych pGHD (Oświęcimska 2016).

Istnieją różne przyczyny pGHD, które można podzielić na następujące kategorie:

- idiopatyczne - w których brak jest znanej lub możliwej do zdiagnozowania przyczyny choroby;
- nabyte - choroba rozwija się w dzieciństwie i może być spowodowana np. urazem, radioterapią lub guzem mózgu;
- wrodzone - choroba występuje od urodzenia z powodu nieprawidłowości genetycznych wynikających np. z mutacji genu *GH-1* lub z powodu wrodzonych wad rozwojowych przysadki mózgowej lub podwzgórza (Di Iorgi 2016, Ranke 2017).

Niedobór hormonu wzrostu u dzieci może być izolowany, tj. występujący przy braku niedoborów innych hormonów przysadki mózgowej lub może współistnieć z niedoborem innych hormonów przysadkowych (ang. *multiple pituitary hormone deficiency*, MPPHD), które mogą występować jednocześnie lub rozwinąć się w późniejszym okresie choroby (GHR Society 2000).

Etiologia niedoboru hormonu wzrostu jest złożona, co ma swoje odzwierciedlenie w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych. Niskorostłość nie została ujęta jako odrębna jednostka, lecz jako element zawarty w innych podkategoriach. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, niedobór hormonu wzrostu obejmuje kod E23, tj. niedoczynność i inne zaburzenia przysadki (MSKCiPZ 2008).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Hormon wzrostu (GH) nazywany somatotropiną, produkowany jest przez komórki przedniego płata przysadki mózgowej - komórki somatotropowe. Hormon wzrostu pobudza wzrost i podziały komórek, a także wpływa na dojrzewanie płciowe, gospodarkę lipidową, węglowodanową, białkową oraz wodno-elektrolitową. Ma też wpływ na układ mięśniowy i układ krążenia. **Hormon wzrostu, wpływając na układ kostny, działa bezpośrednio na pobudzenie wzrostu kości długich, zapewniając prawidłową mineralizację kości** (Grzelak 2020).

Wydzielanie hormonu wzrostu przez komórki somatotropowe przysadki odbywa się w sposób pulsacyjny. Stężenie GH w osoczu krwi wzrasta jedynie w krótkich przedziałach czasowych, a przez większą część dnia pozostaje bardzo niskie (Oświęcimska 2016).

W wydzielaniu hormonu wzrostu pośredniczą dwa hormony podwzgórzowe:

- somatoliberyna (ang. *growth hormone releasing hormone*, GHRH), która pobudza syntezę i wydzielanie somatotropiny w komórkach somatotropowych,
- somatostatyna będąca inhibitorem wydzielania hormonu wzrostu (Oświęcimska 2016, Hilczer 2021).

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

Przyczyny somatotropinowej niedoczynności przysadki (SNP; niedoboru hormonu wzrostu) mogą być wrodzone i uwarunkowane genetycznie lub stanowić konsekwencję zaburzeń rozwoju mózgu.

Przyczyny postaci wrodzonych SNP można w uproszczeniu podzielić na dwie duże grupy - defekty genetyczne zaburzające syntezę i wydzielanie GH oraz zmiany organiczne w obrębie OUN (Oświęcimska 2016). Niektóre wrodzone zmiany organiczne w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej również mogą być uwarunkowane genetycznie. Przykładem tego typu zaburzeń jest zespół przerwania szypuły przysadki (ang. *pituitary stalk interruption syndrome*, PSIS) polegający na hipoplazji przedniego płata przysadki, przerwaniu szypuły przysadki oraz nieprawidłowym umiejscowieniu tylnego jej płata (Oświęcimska 2016).

Nabyty niedobór hormonu wzrostu może być spowodowany guzami okolicy przysadkowo-podwzgórzowej (u dzieci najczęściej czaszkomogardlak), histiocytozą z komórek Langerhansa, urazami czaszkowo-mózgowymi (urazy okołoporodowe oraz występujące w późniejszym okresie), malformacjami naczyńiowymi, toczącymi się procesami zapalnymi w obrębie jamy czaszki, stanami po radioterapii czy chemioterapii, wodogłowie lub tzw. zespołem pustego siodła (Wiercińska 2022, Oświęcimska 2016).

Zaburzenia genetyczne to 5% - 30% przypadków SNP i obejmują one mutacje genu receptora somatoliberyny (*GHRHR*) lub delecje genu *GH-1* oraz mutacje genów czynników transkrypcyjnych uczestniczących w organogenezie osi podwzgórzowo-przysadkowej: *PIT-1*, *PROP-1*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *SOX2*, *SOX3*, *OTX2*. Mutacje zwykle powodują wielohormonalną niedoczynność przysadki (WNP) (Oświęcimska 2016).

2.1.2 Rozpoznanie

Obecnie nie istnieje złoty standard w diagnostyce niedoboru hormonu wzrostu u dzieci. Rozpoznanie GHD powinno uwzględniać zmiany kliniczne, auksologiczne, biochemiczne, radiologiczne oraz w razie potrzeby, również badania genetyczne. W przypadku oceny auksologicznej i klinicznej, międzynarodowe wytyczne kliniczne rekomendują powtarzanie pomiarów auksologicznych (Collett-Solberg 2019, Oświęcimska 2016).

Obowiązujące w Polsce kryteria sugerujące GHD obejmują:

1. niskorosłość, tj. wysokość ciała < 3 centyla dla płci i wieku na siatkach centylowych dla dzieci polskich,
2. upośledzone tempo wzrastania, poniżej jednego odchylenia standardowego w porównaniu do tempa wzrastania dzieci polskich, z określeniem przewidywanego wzrostu ostatecznego metodą Bailey-Pineau,
3. opóźniony wiek kostny, oceniany metodą Greulich'a i Pyle'a,
4. wykluczenie innych aniżeli SNP przyczyn niskorosłości,
5. niski wyrzut GH (< 10 ng/ml) w przesiewowym 2-godzinnym teście nocnego wyrzutu,
6. obniżony wyrzut GH (< 10 ng/ml) w dwóch niezależnych testach stymulacji sekrecji,
7. nawracające stany hipoglikemii w okresie noworodkowym i/lub niemowlęcym, zwłaszcza u dzieci z wadami linii pośrodkowej twarzoczaszki oraz mikropenis u chłopców,
8. nieprawidłowości okolicy podwzgórzowo-przysadkowej w badaniu neuroobrazowym (magnetyczny rezonans jądrowy lub tomografia komputerowa przysadki ze wzmocnieniem kontrastowym) (Oświęcimska 2016).

Ocena pod kątem GHD u dziecka z niskorosłością powinna być przeprowadzona dopiero po wykluczeniu innych schorzeń związanych z niskorosłością, takich jak niedoczynność tarczycy, przewlekła choroba ogólnoustrojowa, zespół Turnera czy zaburzenia układu kostnego (GHR Society 2000).

Przy wzroście dziecka znajdującym się poniżej dolnej normy lub przy zahamowaniu tempa wzrastania i występowaniu innych niepokojących objawów, lekarz zleca wykonanie badań laboratoryjnych. Specjalista endokrynolog może uznać za konieczne wykonanie badań hormonalnych, np. TSH, FT4, IGF-1. Może też zlecić wykonanie zdjęcia dłoni z nadgarstkiem celem określenia dojrzewania kośćca (Matecka-Tendera 2016). W tabeli poniżej (Tab. 1) wymieniono badania diagnostyczne, które są wykonywane w celu rozpoznania niskorosłości.

Tab. 1 Badania diagnostyczne wykonywane w celu rozpoznania niskorosłości (Hilczer 2021).

Badania podmiotowe	<ul style="list-style-type: none">- przebieg ciąży (choroby przebyte przez matkę w ciąży, stosowane leki, używki, czas trwania ciąży, przebieg porodu, ocena urodzeniowej masy i długości ciała dziecka, punktacja w skali Apgar),- okres noworodkowy (wykryte wady, występowanie stanów hipoglikemii, przedłużająca się żółtaczka, mikropenis, obrzęki karku, grzbietu rąk i stóp),- przebyte choroby i urazy (stosowane leki, zwłaszcza hormonalne, np. glikokortykosteroidy oraz czas stosowania, dawka i droga podawania),
---------------------------	--

	- wywiad rodzinny (przebieg wzrastania i dojrzewania rodziców oraz rodzeństwa pacjenta, występowania niskorosłości lub wysokiego wzrostu u najbliższych krewnych),
Badania przedmiotowe	- ocena budowy ciała (budowa ciała dziecka i jej proporcje z uwzględnieniem widocznych nieprawidłowości, takich jak skrócenie odcinków bliższych kończyn w dysplazjach kostnych oraz ewentualne cechy dysmorfii w obrębie twarzoczaszki), - dokładny pomiar długości i wysokości ciała dziecka, - pozycja na siatkach centylowych, - określenie względnego niedoboru wzrostu w odniesieniu do wysokości ciała rodziców (w ocenie aktualnej wysokości ciała dziecka należy uwzględnić tzw. wzrost docelowy, obliczany na podstawie wysokości ciała rodziców), - ocena tempa wzrastania (tempo wzrastania pacjenta należy ocenić na podstawie ≥ 2 pomiarów wykonanych w odstępie ≥ 6 miesięcy (siatka centylowa); za prawidłowe uznaje się tempo wzrastania w zakresie 1 SD od średniej dla płci i wieku.),
Badania laboratoryjne	Przeprowadza się badania w kierunku: - chorób nerek, - chorób układu krwiotwórczego i zakażeń, - chorób wątroby, - celiakii, - mukowiscydozy, - cukrzycy, - zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej.
Badania hormonalne	Zaleca się wykonanie badań w celu wykrycia: - niedoczynności tarczycy (TSH, FT4), - niedoczynności kory nadnerczy - poranne stężenie kortyzolu (godz. 8.00), - moczołki - ciężar właściwy moczu. Przeprowadza się również: - ocenę wydzielania hormonu wzrostu, - testy stymulacyjne oceniające wydzielanie GH, - badanie stężenia IGF-1 i IGFBP-3, - badania genetyczne.
Badania obrazowe	- zdjęcie rentgenowskie (RTG) nadgarstka i ręki niedominującej RTG - pozwala ono ocenić wiek kostny w porównaniu z odpowiednim standardem wiekowym z atlasu wieku kostnego, - rezonans magnetyczny (MR) głowy i przysadki - wykonuje się w razie podejrzenia nowotworu (zawsze przed rozpoczęciem leczenia GH) i/lub innych zmian chorobowych w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej oraz w celu wizualizacji tej okolicy, - tomografia komputerowa (TK) głowy - badanie wykonuje się w razie przeciwwskazań do wykonania MR, - badanie ultrasonograficzne (USG) - u dziewczynek ocena miednicy mniejszej, u chłopców ocena wielkości i struktury jąder, u obu płci ocena nadnerczy pod kątem ich wielkości i zmian ogniskowych.
FT4 - wolna tyroksyna (ang. <i>free thyroxine</i>); IGF-1 - insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. <i>insulin-like growth factor 1</i>); IGFBP-3 - białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. <i>insulin-like growth factor binding protein 3</i>); TSH - hormon tyreotropowy (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i>);	

Klasyczną postać SNP rozpoznaje się u dzieci na podstawie obniżonego wydzielania GH, tj. wartości szczytowej wyrzutu GH poniżej 10 ng/ml (niektóre towarzystwa endokrynologii dziecięcej sugerują jej obniżenie do 8 ng/ml lub nawet 6 ng/ml) w dwóch testach stymulacyjnych, wykonanych z zastosowaniem różnych bodźców wydzielniczych. W testach wykorzystuje się najczęściej wywołanie hipoglikemii bezwzględnej (test insulinowy) lub względnej (po zastosowaniu glukagonu), stymulację receptorów α_2 -adrenergicznych (po zastosowa-

niu klonidyny), stymulację receptorów dopaminergicznych (po podaniu L-DOPA) lub bezpośrednio pobudzanie komórek somatotropowych przysadki (po podaniu GHRH lub syntetycznych analogów greliny - sekretagogów). W interpretacji wyników testów stymulacyjnych oceniających wydzielanie GH należy uwzględnić również wiek, płeć, zaawansowanie dojrzewania płciowego i zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie (Oświęcimska 2016).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Dziecko z niedoborem hormonu wzrostu jest zazwyczaj ogólnie zdrowe. W sytuacji, gdy tempo wzrastania ulega powolnemu zmniejszeniu, niski wzrost dziecka może zostać zauważony dopiero w wieku przedszkolnym, w momencie porównania wzrostu dziecka z grupą rówieśników (Małacka-Tendera 2016).

We wrodzonym niedoborze hormonu wzrostu objawy pojawiają się już w okresie noworodkowym. Należą do nich:

- objawowa hipoglikemia (zmniejszenie stężenia glukozy we krwi),
- przedłużająca się żółtaczka w okresie noworodkowym,
- niedorozwój prącia u chłopców,
- deficyt wzrostu występujący od pierwszych lat życia,
- nadmierne gromadzenie podskórnej tkanki tłuszczowej w starszym wieku, przy istotnym niedoborze wzrostu,
- dziecięce proporcje i wyraz twarzy (m. in. drobna twarzoczaszka z uwypuklonymi guzami czołowymi - wypukłe czoło),
- wysoki tembr głosu,
- często towarzyszące opóźnione występowanie lub brak cech dojrzewania płciowego (Wiercińska 2022).

Nabyta somatotropinowa niedoczynność przysadki może wystąpić w każdym wieku. Do jej objawów należą:

- w dzieciństwie zmniejszenie dynamiki wzrastania lub jego całkowite zahamowanie,
- zaburzenia składu ciała: zmniejszenie masy mięśniowej, przyrost tkanki tłuszczowej,
- zmniejszenie gęstości mineralnej kości (np. osteoporoza),
- hipoglikemia (zmniejszenie stężenia glukozy we krwi),
- hiperlipidemia (zwiększone stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi) (Wiercińska 2022).

Niedoborowi hormonu wzrostu u dzieci może towarzyszyć zmniejszenie gęstości mineralnej kości i zmniejszona zawartość mineralna kości w porównaniu z danymi pochodzącymi od zdrowych dzieci w tym samym wieku i tej samej płci (Fleseriu 2018, Högler 2010). Niedobór hormonu wzrostu może mieć wpływ na rozwój mięśnia sercowego. Nielezione dzieci mogą wykazywać zmniejszoną masę lewej komory i łagodne zmiany w funkcji skurczowej lewej komory. Występujące u dzieci z GHD nieprawidłowości w składzie ciała (np.

zwiększony stosunek obwodu talii do wzrostu), metabolizmie lipidów (np. wzrost poziomu trójglicerydów, cholesterolu całkowitego i lipoprotein o niskiej gęstości) oraz markerach stanu zapalnego i fibrynolizy (np. wzrost poziomu homocysteiny i fibrynogenu) związane są z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (Improda 2016, De Leonibus 2016).

Izolowana postać niedoboru hormonu wzrostu u dzieci u może postępować w kierunku MPH (ang. *multiple pituitary hormone deficiency*), tj. niedoboru innych hormonów przysadkowych, w tym hormonu stymulującego tarczycę, gonadotropiny i hormonu adrenokortykotropowego. Może to skutkować dalszym zaburzeniem wzrostu i opóźnionym rozwojem układu rozrodczego u dzieci i młodzieży (Child 2016, Higham 2016, Blum 2013, Binder 2020). **Dorośli z niedoborem hormonu wzrostu występującym w dzieciństwie mogą być narażeni na złamania kości i osteoporozę z powodu zmniejszonej gęstości mineralnej kości** (Improda 2016, Murray 2006).

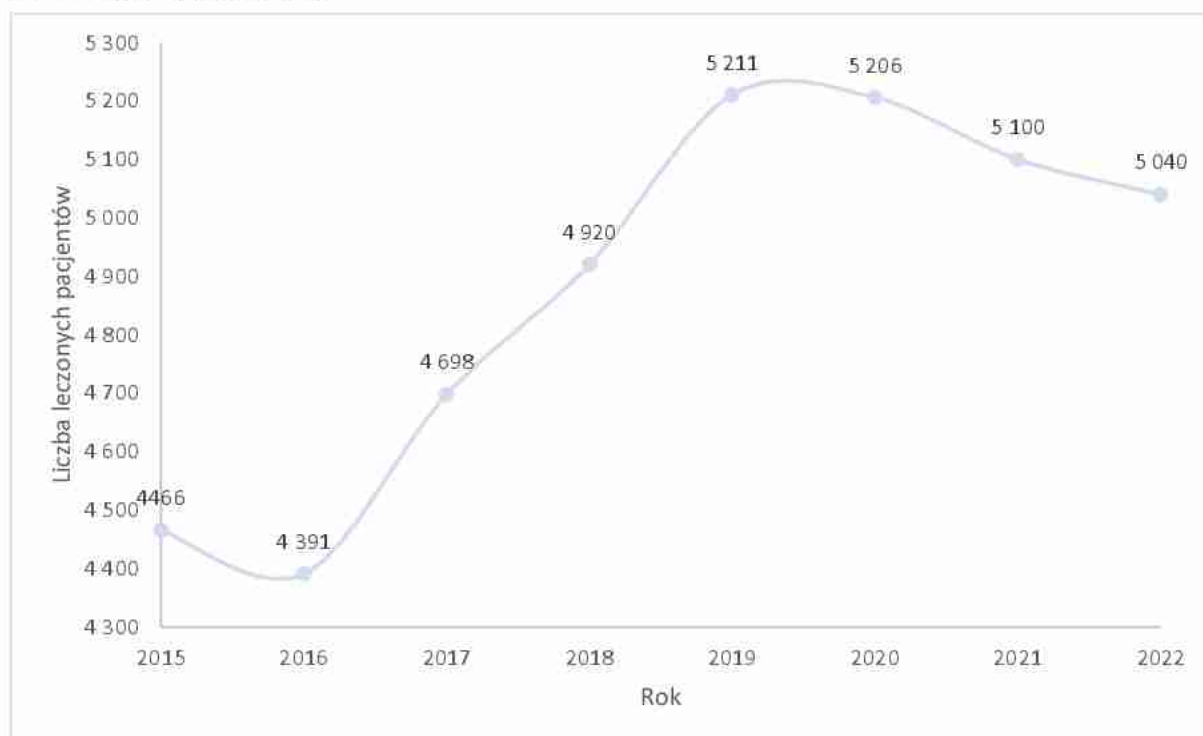
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Brak jest wiarygodnych danych dotyczących występowania GHD u dzieci i młodzieży w Polsce ze względu na brak kompleksowych badań epidemiologicznych w tym wskazaniu (TLI 2023).

Zgodnie z danymi pochodzącymi z rocznych sprawozdań NFZ, liczba pacjentów pediatrycznych leczonych hormonem wzrostu - somatotropiną, w ramach programu lekowego B.19 „Leczenie niskorostłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)” wyniosła 5 040 pacjentów w 2022 roku (Ryc. 1; Uchwały Rady NFZ).

Na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów korzystających z PL B.19 w latach 2015 - I połowy 2022 roku (Tab. 2; dane NFZ), AOTMiT oszacowała chorobowość dla rozpoznania ICD-10: E23 równą 15 441 pacjentów. W Polsce, zapadalność oszacowana na podstawie zarejestrowanych przypadków dla 2021 roku wynosi 1:36 591 (TLI 2023).

Ryc. 1. Liczba pacjentów leczonych somatropiną w ramach programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)” w latach 2015 - 2022 (Uchwały Rady NFZ).



Tab. 2. Liczba pacjentów korzystających z programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)” w latach 2015 - I połowa 2022, na podstawie danych NFZ (TLI 2023).

Pro-gram lekowy	Liczebność	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022 (I po-łowa)
B.19	Nowi pacjenci	868	866	944	1 344	1 421	1 108	1 036	665
	Wszyscy pa- cjenci	4270	4 519	4 831	5 511	6 047	5 935	5 867	5 255

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w *European Public Assessment Report* dla somatrogonu, zapadalność na niskorosłość związaną z niedoborem hormonu wzrostu znajduje się w zakresie 1:4 000 - 1:10 000 (EMA 2021).

Dostępne dane pochodzące z trwającego 20 lat badania populacyjnego przeprowadzonego w Finlandii, do którego zakwalifikowano 1 144 503 dzieci urodzonych w latach 1998 - 2017 wskazują, że u 1 002 (ok. 0,09%) dzieci zdiagnozowano GHD. U 790 z 1 002 dzieci nie występowały objawy związane z GHD. Mediana wieku w momencie rozpoznania GHD wynosiła 8,7 lat wśród dziewcząt i 7,2 lat wśród chłopców. W zależności od płci, odnotowana łączna liczba nowych przypadków GHD była wyższa wśród chłopców (127/100 000) w porównaniu do dziewcząt (93/100 000). U 133 (13%) z 1 002 dzieci, GHD zdiagnozowano przed ukończeniem 4 roku życia (Harju 2022).

Badania epidemiologiczne dotyczące niedoboru hormonu wzrostu wskazują na większą częstość występowania GHD u mężczyzn, zarówno w przypadkach pediatrycznych, jak i u pacjentów dorosłych. W Stanach Zjednoczonych, GHD u dzieci występuje u około 0,04% chłopców i 0,02% dziewcząt (Clinical Trial Arena 2017).

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Cel leczenia pGHD obejmuje przede wszystkim wyrównanie deficytu hormonu wzrostu oraz zwiększenie szybkości wzrostu w dzieciństwie, które wpływa na osiągnięcie prawidłowego wzrostu w dorosłym wieku (Collett-Solberg 2019, Grimberg 2016).

W leczeniu niedoborów hormonu wzrostu u dzieci, podstawę terapii stanowi podawanie ludzkiego, rekombinowanego hormonu wzrostu (Collett-Solberg 2019). Dostępne dowody kliniczne wskazują na poprawę wyników auksologicznych u pacjentów, którzy wcześniej zostali zdiagnozowani i rozpoczynają leczenie GH w młodszym wieku (Stagi 2017, GHR Society 2000). Leczenie hormonem wzrostu u dzieci z GHD jest zindywidualizowane w oparciu o charakterystykę pacjenta oraz raportowaną odpowiedź na leczenie (Collett-Solberg 2019, Reiter 2006).

W populacji pediatrycznej, terapię z zastosowaniem GH prowadzi się do zakończenia procesu wzrastania, tj. osiągnięcia wieku kostnego (ok. 16 lat u dziewcząt i ok. 18 lat u chłopców) lub do czasu zmniejszenia się rocznego przyrostu długości ciała < 2 cm (Więrcińska 2022). Dane pochodzące z międzynarodowego rejestru pacjentów z pGHD wskazują, że mediana czasu leczenia waha się od 6,7 do 7,5 roku w zależności od płci i rasy pacjenta (Reiter 2006).

W przypadkach, w których niedobór hormonu wzrostu jest spowodowany zmianami organicznymi w mózgu (np. guzami), konieczne jest w pierwszej kolejności, o ile jest możliwe do zastosowania, leczenie przyczynowe (często neurochirurgiczne i/lub onkologiczne) (Więrcińska 2022).

W Polsce, leczenie hormonem wzrostu - somatropiną, jest w pełni refundowane nie tylko u niskorosłych dzieci, ale także u pacjentów z chorobami przebiegającymi z deficytem wzrostu, tj. z zespołem Turnera czy z zespołem Pradera-Williego (Obwieszczenie MZ).

Codziennie iniekcje hormonu wzrostu skutkują poprawą wzrostu pacjenta, jednak **jakość życia chorych leczonych GH pozostaje obniżona w związku z obciążeniem wynikającym z konieczności wykonywania codziennych iniekcji** (Akaltun 2018, Brod 2017, Bullinger 2013). W międzynarodowym badaniu przeprowadzonym przez *Brod i wsp.* w Niemczech, Wielkiej Brytanii oraz USA wykonano wywiady telefoniczne z 70 respondentami, zarówno dziećmi, jak i ich opiekunami. W badaniu wykazano, że **codzienne iniekcje GH wiążą się przede wszystkim z bólem** (41% respondentów). Znaczna część respondentów opisała również strach przed zastrzykami (37%), ogólną niechęć do leczenia (34%) i niepokój związany z leczeniem (30%) (Brod 2017). Podobne wyniki raportowano w badaniu przeprowadzonym przez *Marini i wsp.* we Włoszech, na grupie 67 dzieci i młodzieży z GHD. Większość dzieci w wieku 8 - 12 lat zgłaszała ból związany z iniekcjami (54%) oraz strach przed wizytami lekarskimi (40%) (Marini 2016).

Konieczność wykonywania codziennych iniekcji wiąże się z trudnościami w przestrzeganiu zaleceń związanych z terapią (Sultan 2018, Graham 2018, Farfel 2019, Koledova 2018). Dane pochodzące z przeglądu systematycznego badań dotyczących przestrzegania zaleceń

terapii hormonem wzrostu wskazują, że 21% - 26% chorych nie przestrzega w pełni zaleceń (Sultan 2018). W badaniu przeprowadzonym w 24 krajach (N=1 190, 75% pGHD) wykazano, że 30% pacjentów przestrzega zaleceń w mniej niż 80% - wskaźnik ten oszacowano na podstawie liczby pominiętych dawek (Koledova 2018). W ankiecie przeprowadzonej w latach 2015 - 2016 wśród 1 007 pacjentów pediatrycznych otrzymujących terapię hormonem wzrostu we Włoszech wykazano, że najczęstszą przyczyną pominięcia dawek GH zgłaszaną przez pacjentów i ich opiekunów była nieobecność w domu (33,3%), zapominanie o iniekcji (24,7%) i złe samopoczucie (12,9%) (Bagnasco 2017). **Brak przestrzegania zaleceń dotyczących terapii związany jest z osiągnięciem mniejszej poprawy w zakresie wzrostu oraz wagi w porównaniu do pacjentów przestrzegających zaleceń** (Rodríguez Arnao 2019, Koledova 2018, Cardinale 2019).

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W Tab. 3. zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedoboru hormonu wzrostu w populacji pediatrycznej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11 maja 2023 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw i organizacji zajmujących się przygotowywaniem wytycznych klinicznych.

Nie odnaleziono polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedoboru hormonu wzrostu w populacji pediatrycznej. Z racji tego, że lek Ngenla® został zarejestrowany przez *European Medicines Agency* w 2022 roku, odnalezione wytyczne kliniczne nie uwzględniają stosowania somatrogonu w leczeniu zaburzeń wzrostu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano rekomendacje dwóch organizacji/towarzystw naukowych:

- *Growth Hormone Research Society* (GHRS) z 2019 roku,
- *Pediatric Endocrine Society* (PES) z 2016 roku.

Odnalezione międzynarodowe wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pGHD rekomendują stosowanie hormonu wzrostu. Zarówno *Growth Hormone Research Society*, jak i *Pediatric Endocrine Society*, rekomendują terapię hormonem wzrostu w celu normalizacji wzrostu dzieci i młodzieży z GHD. Obydwie organizacje rekomendują dobór początkowej dawki GH w zależności od masy ciała lub powierzchni ciała chorego. Kolejne podawane dawki GH powinny być dostosowywane indywidualnie dla każdego pacjenta, w oparciu o jego odpowiedź na leczenie (GHRS 2019, PES 2016).

W wytycznych klinicznych opracowanych przez *Growth Hormone Research Society* wskazano, że działania niepożądane związane z terapią hormonem wzrostu są rzadkie i istnieje niewiele danych wskazujących na zależność dawki rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH) z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem u dzieci. *Growth Hormone Research Society* podkreśla, że istnieją jednak pewne uwarunkowania genetyczne, takie jak zespół Turnera, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem występowania działań niepożądanych (GHRS 2019).

Nawiązując do bezpieczeństwa terapii hormonem wzrostu, *Pediatric Endocrine Society* rekomenduje monitorowanie chorych otrzymujących GH pod kątem potencjalnego rozwoju nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, złuszczenie głowy kości udowej i progresji skoliozy poprzez zbieranie odpowiedniego wywiadu i wykonywanie badania fizykalnego podczas każdej wizyty kontrolnej w klinice (silna rekomendacja) (PES 2016).

Tab. 3. Przegląd rekomendowanych interwencji dotyczących leczenia niedoboru hormonu wzrostu w populacji pediatrycznej według wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Growth Hormone Research Society (GHRS) 2019, międzynarodowe	<ul style="list-style-type: none"> - Celem leczenia pGHD jest wyrównanie niedoboru hormonu wzrostu niezbędnego do procesów wzrastania oraz metabolizmu. Stosowane dawki początki rhGH oraz dawki dostosowywane w trakcie trwania terapii zależne są od masy ciała lub powierzchni ciała pacjenta i raportowanej poprawie wzrostu. Dawka początkowa GH uzależniona jest również od lokalnych wytycznych i zaleceń prawnych. - Stosowane dawki rhGH należy dostosować do raportowanej szybkości wzrostu i zmiany SD wzrostu ocenianej co 6 - 12 miesięcy. Ocena stężenia IGF-1 w surowicy może dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności leczenia, a także teoretycznie profilu bezpieczeństwa. - Niższe dawki początkowe, pomiędzy 17 a 35 µg/kg/dobę (0,16 do 0,24 mg/kg/tydzień lub 0,7 do 1,0 mg/m²/dobę) powinny być stosowane u dzieci z ciężkim GHD, co potwierdza niższy poziom IGF-1 w surowicy i/lub istotne objawy kliniczne (np. ciężki niedobór wzrostu, opóźniony wiek kostny, współistniejąca MPHD, zmieniony MRI lub defekty genetyczne). - Działania niepożądane spowodowane terapią rhGH są rzadkie i istnieje niewiele danych wskazujących na zależność dawki rhGH z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem u dzieci. Istnieją jednak pewne uwarunkowania genetyczne, takie jak zespół Turnera, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.
Pediatric Endocrine Society (PES) 2016, USA/międzynarodowe	<ul style="list-style-type: none"> - Rekomendowane jest stosowanie hormonu wzrostu w celu uniknięcia ekstremalnej niskorosłości (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów). - Rekomendowane jest dostosowanie dawki GH na podstawie masy ciała pacjenta lub powierzchni ciała chorego (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). - Rekomendowana dawka początkowa GH wynosi 22 do 35 µg/kg/dzień (0,16 do 0,24 mg/kg/tydzień) z uwzględnieniem indywidualizacji kolejnych dawek (silna rekomendacja, niska jakość dowodów). - Rekomendowany jest pomiar stężenia IGF-1 w surowicy do monitorowania przestrzegania zaleceń i wytwarzania IGF-1 w odpowiedzi na zmiany dawki GH. Jeśli poziom IGF-1 w surowicy wzrasta powyżej normalnego zakresu oczekiwanego dla dzieci w danym wieku lub stadium dojrzewania, sugerowane jest obniżenie dawki GH (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). - Nie jest rekomendowane rutynowe zwiększanie dawki do 0,7 mg/kg/tydzień u każdego dziecka z GHD w okresie dojrzewania (silna rekomendacja, niska jakość dowodów). - Rekomendowane jest, aby leczenie GH w dawkach pediatrycznych nie było kontynuowane, gdy prędkość wzrastania spadnie poniżej 2,0 do 2,5 cm/rok. Decyzję o przerwaniu podawania leku u dzieci i młodzieży przed osiągnięciem tej szybkości wzrostu należy podejmować indywidualnie (silna rekomendacja, niska jakość dowodów). - Rekomendowane jest monitorowanie chorych otrzymujących GH pod kątem potencjalnego rozwoju nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, SCFE i progresji skoliozy poprzez zebranie odpowiedniego wywiadu i wykonanie badania fizykalnego podczas każdej wizyty kontrolnej w klinice; dalsze badania należy wykonać, jeśli są ku temu wskazania (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów). - Rekomendowana jest ponowna ocena osi nadnerczy i osi tarczycy po rozpoczęciu terapii hormonem wzrostu u pacjentów, u których przyczyna GHD jest związana z możliwymi wielorakimi niedoborami hormonów przysadki (MPHD) (silna rekomendacja, niska jakość dowodów). <p>Jakość dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ●●●●● - wysoka, ●●●●○ - umiarkowana, ●●●○○ - niska, ●○○○○ - bardzo niska.
<p>GH - hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone</i>); GHD - niedobór hormonu wzrostu (ang. <i>growth hormone deficiency</i>); IGF-1 - insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. <i>insulin-like growth factor 1</i>); MPHD - niedobór wielu hormonów przysadkowych (ang. <i>multiple pituitary hormone deficiency</i>); pGHD - niedobór hormonu wzrostu występujący u dzieci (ang. <i>pediatric growth hormone deficiency</i>); rhGH - rekombinowany ludzki</p>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	hormon wzrostu (ang. <i>recombinant human growth hormone</i>); SCFE - złuszczenie głowy kości udowej (ang. <i>slipped capital femoral epiphysis</i>); SD - odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>).

2.2 Aktualna sytuacja refundacyjna hormonu wzrostu

Dynamicznie zmieniająca się sytuacja epidemiologiczna, występujące wydarzenia geopolityczne oraz wysokie standardy wytwarzania produktów leczniczych wpływają na zachwianie płynności w dostępie do leków zarówno na świecie, jak i w Polsce. Dotychczas zjawisko to zdarzało się rzadko, jednak obecnie coraz częściej stanowi bezpośrednie zagrożenie nie tylko dla zdrowia pacjentów, ale również dla dyscypliny finansów publicznych.

Obserwowane w ostatnim czasie globalne problemy z dostępnością hormonu wzrostu oraz osoczopochodnych czynników krzepnięcia, zachwiały dość stabilną dotychczas polityką gospodarowania lekiem.

Zgodnie z zarządzeniem prezesa NFZ, nabycie leków niezbędnych do realizacji programów lekowych:

- B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”,
- B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)”,
- B.20 „Leczenie niskorosłych dzieci z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF-1 (ICD-10: E34.3)”,
- B.38 „Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) (ICD-10: N18)”,
- B.41 „Leczenie Zespołu Prader-Willi (ICD-10: Q87.1)”,
- B.42 „Leczenie niskorosłych dzieci z Zespołem Turnera (ZT) (ICD-10: Q96)”,
- B.64 „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10: R62.9)”,
- B.111 „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”,

odbywa się po przeprowadzeniu wspólnego postępowania o udzielenie zamówienia publicznego (Zarządzenie 31/2023/DGL, Obwieszczenie MZ). We wspomnianym postępowaniu, pomocnicze działania zakupowe realizuje Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, na podstawie art. 37 ust. 2-4 ustawy z dnia 11 września 2019 r. - Prawo zamówień publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 1710, 1812, 1933 i 2185), zwanej dalej „ustawą PZP”.

Bazując na kryteriach cenowych i poza cenowych (tzw. jakościowych; określonych przez zamawiającego w Specyfikacji Warunków Zamówienia), postępowanie przetargowe wyłania jednego dostawcę leku. Ocena złożonej oferty odbywa się według opisanego w dokumencie sposobu - zazwyczaj na podstawie sumy punktów uzyskanych za kryteria oceny wymienione w punkcie 1 „OCENIANE KRYTERIA I ICH RANGA W OCENIE”. Wyliczenie punktów odbywa się zgodnie ze sposobem opisanym w punkcie 2 „SPOSÓB OBLICZANIA WARTOŚCI PUNKTOWEJ”.

Zakup leków z wykorzystaniem procedury przetargowej wiąże się z konkurencyjnością, która w bezpośredni sposób wpływa na erozję cenową. Konkurencyjność cenowa jest oczywistą i niepodważalną korzyścią wynikającą z organizacji postępowania przetargowego na zakup leków. Biorąc pod uwagę ostatnie 5 lat, ceny zarówno hormonu wzrostu, jak również czynników krzepnięcia, znacząco spadły.

Postępowanie przetargowe wyłania jednego dostawcę, który jest związany umową na okres 1 - 2 lat. Sposób zakupu leków z wykorzystaniem procedury przetargowej obarczony jest poważnym ryzykiem braku dostępności leku, szczególnie w sytuacjach nieprzewidywalnych, tj. podczas wystąpienia pandemii lub klęsk żywiołowych oraz w sytuacji wystąpienia problemów produkcyjnych, które wpływają na ilość dostępnego na rynku produktu. W procedurze przetargowej, świadczeniodawca nie ma możliwości skorzystania z innego, refundowanego preparatu, gdyż jak powiedziano na wstępie, postępowanie przetargowe na zakup leku, wyłania tylko jednego dostawcę.

Doświadczenia ostatnich miesięcy, a także niepewna przyszłość, zmuszają podjęcia dyskusji co do ewentualnej weryfikacji dotychczasowego sposobu zakupu preparatów hormonu wzrostu i konieczności dywersyfikacji dostarczanych produktów, co wpłynie na podniesienie bezpieczeństwa lekowego w Polsce.

W związku z problemami produkcyjnymi firmy Novo Nordisk, na rynku globalnym zaobserwowano niedostateczną ilość dostępnego hormonu wzrostu w stosunku do istniejącego zapotrzebowania. Karsten Munk Knudsen, *Chief Financial Officer* firmy Novo Nordisk wskazuje, że „inwestując masowo w zwiększenie mocy produkcyjnych, Novo Nordisk ma nadzieję zwiększyć podaż leków, chociaż w 2023 r. nadal będą występować okresowe ograniczenia w dostawach” (Medwatch 2023).

Jak wskazuje *American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)* oraz *US Food and Drug Administration (FDA)*, obecnie brakuje hormonu wzrostu - somatropiny. Prace nad zapewnieniem dostaw oraz redukcji braków w dostępności będą realizowane do grudnia 2023 roku. Firmy produkujące somatropinę, tj. Novo Nordisk, Eli Lilly i Pfizer, również wskazują na występujące braki w dostępności hormonu wzrostu (CIDRAP 2023).

Jak podkreśla firma Novo Nordisk, braki w dostępności produktu Norditropin Flexpro 15 miligramów (mg)/1,5 mililitra (ml), spowodowane są zwiększonym popytem i opóźnieniami w produkcji. Według informacji przekazywanych przez Novo Nordisk, preparaty zawierające 10 mg/1,5 ml, 30 mg/3 ml i 5 mg/1,5 ml somatropiny są nadal dostępne, jednak na stronie FDA, wszystkie wymienione prezentacje preparatu Norditropin Flexpro raportowane są jako niedostępne. Z powodu opóźnień występujących u producenta, od stycznia 2023 roku raportowane są braki w dostępności zestawów Humatrope 12 mg i 24 mg firmy Eli Lilly. Zgodnie z informacjami podawanymi przez firmę Pfizer, braki w dostępności dwukomorowych wkładów zawierających somatropinę w dawce 5 mg/ml i 12 mg/ml oraz opakowań Miniquick wynikają z powodu zwiększonego popytu i innych współwystępujących przyczyn (CIDRAP 2023).

Obecnie na rynku (europejskim) dostępne są preparaty firmy Genentech (Nutropin NuSpin) i Sandoz (Omnitrope) (CIDRAP 2023). Ze względu na przedłużające się ograniczenia w dostępności hormonu wzrostu, rodziny chorych starają się uzyskać dostęp do preparatów zawierających hormon wzrostu (NPR 2023).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

wyrobów medycznych, obecnie w Polsce w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu refundowane są trzy produkty somatotropiny - Genotropin® firmy Pfizer, Norditropin NordiFlex® firmy Novo Nordisk oraz Omnitrope® firmy Sandoz (Obwieszczenie MZ). W związku z powyższym każdy z wymienionych producentów może przystąpić do postępowania przetargowego ogłoszanego rokrocznie na około 2 miliony jednostek międzynarodowych, które wyłoni tylko jeden podmiot odpowiedzialny dostarczający hormon wzrostu.

Proces produkcji hormonu wzrostu jest czasochłonny i kosztochłonny. Działania mające na celu zapewnienie dostępności preparatu na rynku oraz procedury związane z udziałem w postępowaniu przetargowym wymagają przeprowadzenia z kilkumiesięcznym wyprzedzeniem prognoz związanych z ilością produkowanej substancji czynnej. Takie kalkulacje związane są ze znacznym ryzykiem. W związku z powyższym producenci lub podmioty odpowiedzialne występujące w ich imieniu podejmują decyzję o przystąpieniu do postępowania przetargowego dopiero po opublikowaniu specyfikacji warunków zamówienia. W sytuacji przegrania postępowania przetargowego, przez wzgląd na przewidywalne, istotne ryzyko konieczności zniszczenia zamówionej ilości leku, podmioty z bardzo dużą ostrożnością podchodzą do postępowania przetargowego lub podejmują decyzję o rezygnacji z udziału.

Powyższe okoliczności miały bezpośredni wpływ na problem z dostępnością do hormonu wzrostu, który według prognoz, utrzyma się do połowy 2024 roku.

W połowie marca bieżącego roku, ogłoszone zostało postępowanie przetargowe ZP.ZP.411.51.2023 „Preparat rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu do podawania w automatycznych wstrzykiwaczach (penach) Części: 1÷3 ”, którego termin otwarcia ofert został przesunięty przez wzgląd na brak oferentów. Finalnie, postępowanie ZP.ZP.411.51.2023 zostało unieważnione (Tab. 4; ZP.ZP.411.51.2023).

Tab. 4 Szczegóły dotyczące postępowania przetargowego ZP.ZP.411.51.2023.

1: Dla pacjentów leczonych w ramach programów lekowych pn.: „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP)”, „ Leczenie niskorosłych dzieci z Zespołem Turnera (ZT)”, „Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN)”, „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży (...)			
Nr	Nazwa (firma) i adres Wykonawcy	Nazwa kryterium	Wartość
Nie złożono żadnej oferty			
2: Dla pacjentów leczonych w ramach programu lekowego pn.: Leczenie Prader-Willi (PW)”			
Nr	Nazwa (firma) i adres Wykonawcy	Nazwa kryterium	Wartość
Nie złożono żadnej oferty			
3: Dla pacjentów leczonych w ramach programu lekowego pn.: „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR)”			
Nr	Nazwa (firma) i adres Wykonawcy	Nazwa kryterium	Wartość
Nie złożono żadnej oferty			

Postępowanie przetargowe ZP.ZP.411.65.2023 na zakup preparatu rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu do podawania w automatycznych wstrzykiwaczach (penach) Części: 1÷3, zostało ogłoszone z końcem marca 2023 roku.

Do postępowania splotnęła jedna oferta, w wyniku czego 20 kwietnia 2023 roku podczas publicznej sesji otwarcia ofert wyłoniono wykonawcę. Firma Lek S.A. zaoferowała hormon wzrostu w cenie 63,50 zł brutto za jednostkę międzynarodową w każdej z trzech części postępowania. W związku z brakiem alternatyw, zamawiający 28 kwietnia 2023 roku zawiadomił o wyborze najkorzystniejszej oferty, jednocześnie informując, iż zamawiający zmniejszył zakup produktu leczniczego do kwoty przeznaczonej na realizację zamówienia (dotyczy każdej z ww. części zamówienia), zgodnie z zapisami SWZ rozdziału VIII ust. 1 pkt. 1.2.2:

- część 1 - ilość dawek: 476 420 mg, cena całkowita zakupu brutto za przedmiot zamówienia: 30 252 670,00 zł;
- część 2 - ilość dawek: 19 450 mg, cena całkowita zakupu brutto za przedmiot zamówienia: 1 235 075,00 zł;
- część 3 - ilość dawek: 103 280 mg, cena całkowita zakupu brutto za przedmiot zamówienia: 6 558 280,00 zł.

Zakupiony lek zabezpieczy pacjentów do połowy 2023 roku.

Tab. 5 Szczegóły dotyczące postępowań przetargowych na zakup hormonu wzrostu.

Data otwarcia/numer postępowania przetargowego		30.01.2018/ZP-26/19	07.08.2019/ZP-152/19	04.03.2020/ZP-43/20	23.09.2020/ZP-174/20	08.03.2021/ZP-37/21	11.03.2022/ZP.ZP.411.1.11.2022	20.04.2023/ZP.ZP.411.65.2023
Pfizer Polska Genotropin	cena netto [zł]	12,77	13,15	12,77	11,47	12,63	10,48	
	cena brutto [zł]	13,79	14,2	13,79	12,39	13,64	11,32	
LEK S.A. Omnitrope	cena netto [zł]	13,54	11,48	10,28	11,31	9,43	9,38	58,8
	cena brutto [zł]	14,62	12,4	11,1	12,21	10,18	10,13	63,5

W 2023 roku, do postępowania przetargowego przystąpił tylko jeden oferent. Cena zaoferowana w postępowaniu przetargowym ZP.ZP.411.65.2023 jest o 6 razy wyższa w porównaniu do cen zaoferowanych w 2022 roku.

Zgodnie z wypowiedzią przedstawiciela Ministerstwa Zdrowia: „Dwóch producentów ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu nie przystąpiło do przetargu tłumacząc się trudnościami na etapie produkcji, a kolejny zażądał pięciokrotnie wyższej ceny niż wcześniej.” W ten sposób Ministerstwo Zdrowia tłumaczy kłopoty z dostępem do leku. Jednocześnie zapewnia, że nie przewiduje zawieszenia terapii dla potrzebujących pacjentów (Puls Medycyny 2023).

Bezpieczeństwo lekowe, to nie tylko rozwój potencjału sektora leków i wyrobów medycznych - inwestycje związane z produkcją w Polsce API, to także dążenie wszelkich starań do

tego, aby zabezpieczyć dostęp do leków, które z różnych względów nie są produkowane w Polsce (MRiT gov.pl).

W celu zapewnienia dostępu do hormonu wzrostu ponad 5 tysiącom pacjentów, wydaje się być konieczne poszerzenie dostępu do nowych leków zawierających hormon wzrostu. Istotna jest również zmiana lub modyfikacja dotychczasowego sposobu zamówień polegająca na stworzeniu sytuacji, w której zostanie wyłoniony więcej niż jeden oferent. Działanie takie doprowadzi do większej przewidywalności zarówno po stronie producenta, który ograniczy ryzyko związane z koniecznością zniszczenia sprowadzonego leku, jak i po stronie zamawiającego, który zapewni dostęp do leku potrzebującym. Podmiot zamawiający będzie stał na straży dyscypliny wydatków publicznych zawierając odpowiednie mechanizmy dzielenia ryzyka, które zobowiążą dostawców do sprzedawania leku po cenie hurtowej brutto „nie wyższej niż”.

2.3 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dzieci i młodzież w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.

Kryteria włączenia do programu lekowego:

1. nawracające stany hipoglikemii w okresie niemowlęcym i/lub poniemowlęcym (po wykluczeniu częstych przyczyn hipoglikemii oraz wykluczeniu hiperinsulinizmu wrodzonego i pierwotnego niedoboru glikokortykosteroidów), szczególnie u dzieci ze współistniejącymi wadami linii pośrodkowej ciała, przede wszystkim w obrębie twarzo-czaszki;
2. niskorostłość, tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla płci i wieku, na siatkach centylowych dla populacji dzieci polskich (nie dotyczy dzieci z wielohormonalną niedoczynnością przysadki (WNP) oraz dzieci z udokumentowanymi mutacjami związanymi z niedoborem hormonu wzrostu (SNP) oraz dzieci, u których terapię rozpoczęto w okresie niemowlęcym lub poniemowlęcym i dzieci po terapii chorób rozrostowych);
3. opóźniony wiek kostny, oceniany metodą Greulich'a-Pyle;
4. wykluczenie innych, aniżeli SNP, przyczyn niskorostłości lub wyrównanie tych chorób (np. niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zaburzenia wchłaniania i trawienia jelitowego);
5. obniżony wyrzut hormonu wzrostu (poniżej 10 ng/ml) w dwóch, niezależnych testach stymulacji sekrecji tego hormonu, a w przypadku dzieci z wielohormonalną niedoczynnością przysadki oraz dzieci z udokumentowanymi mutacjami związanymi z niedoborem hormonu wzrostu jednego testu (z uwagi na ryzyko powikłań testy te można wykonywać jedynie u dzieci powyżej 2 roku życia, a test insulinowy po ukończeniu 5 roku życia);

Do programu mogą być także włączone dzieci leczone hormonem wzrostu z innych źródeł, które przy rozpoczęciu terapii spełniały kryteria programu.

W wyniku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, **proponowana populacja docelowa może odnieść korzyść terapeutyczną związaną z rozszerzeniem dostępnych opcji leczenia**

nia GHD. Ma to szczególne znaczenie w obliczu kryzysowych sytuacji związanych z dostępnością produktów zawierających hormon wzrostu oraz przede wszystkim, w celu zapobiegania wystąpienia podobnej sytuacji w przyszłości.

Dostępne dowody pochodzące z badań klinicznych wskazują na jednakową skuteczność oraz porównywalny profil bezpieczeństwa somatrogonu z jednym z preparatów somatropiny (Genotropin®). Wyniki porównania wartości tempa wzrastania (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 badania C0311002 wskazały, że somatrogon 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; $p < 0,001$) (AK 2023).

Rozpoczęcie finansowania somatrogonu przyczyni się również do poprawy jakości życia pacjentów. Somatrogon stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną poprzez zmniejszenie częstości iniekcji - z codziennych iniekcji somatropiny na iniekcje somatrogonu wykonywane raz w tygodniu. W randomizowanych badaniach klinicznych somatrogonu, 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 (AK 2023).

Szczegółowe informacje dotyczące programu lekowego B.19 „Leczenie niskorostłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)”, w ramach którego wnioskuje się o refundację somatrogonu oraz oszacowania dotyczące liczby potencjalnych pacjentów znajdują się w Analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - somatrogon (Ngenla®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, została wydana 14.02.2022 roku.

Somatrogon w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów pediatrycznych nie został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). W styczniu 2022 roku podmiot odpowiedzialny wydał komunikat, w którym zwraca uwagę na trwające prace nad uwagami przedstawionymi w decyzji FDA oraz podkreśla, że wraz z Agencją będzie współpracował nad określeniem odpowiedniej ścieżki postępowania nad rejestracją somatrogonu w leczeniu dzieci z niedoborem hormonu wzrostu. Przyczyny negatywnej rekomendacji FDA nie zostały przedstawione opinii publicznej (BW 2022).

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące somatrogonu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Ngenla®). W Tab. 6 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenia dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Ngenla® 24 mg/60 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym. Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, o pH 6,6. Numer pozwolenia EU: EU/1/21/1617/001 (24 mg), EU/1/21/1617/002 (60 mg)
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: hormony przysadki i podwzgórza oraz ich analogi, somatropina i agoniści somatropiny Kod ATC: H01AC08
Substancja czynna	somatrogon (wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. <i>chinese hamster ovary</i> , CHO) metodą rekombinacji DNA)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu (ang. <i>growth hormone deficiency</i> , GHD). Kod ICD-10: E23 - Niedoczynność i inne zaburzenia przysadki.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 0,66 mg/kg masy ciała podawane raz w tygodniu.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania	Somatrogon jest glikoproteiną składającą się z sekwencji aminokwasowej hGH z jedną kopią części C-końcowej peptydu (ang. <i>C-terminal peptide</i> , CTP), pochodzącą z podjednostki beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> , 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.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 7 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 14.02.2022 FDA: brak pozwolenia
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu (ang. <i>growth hormone deficiency</i> , GHD).
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE z dnia 24.01.2013 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady (znak sierocy: EU/3/12/1087).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> , PSURs). W Charakterystyce Produktu Leczniczego widnieje znak czarnego trójkąta co wskazuje, że somatrogon będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia

3.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Często zgłaszane działania niepożądane po leczeniu somatrogonem to: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reaction*, ISR) (25,1%), ból głowy (10,7%) i gorączka (10,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą z wielośrodkowego badania klinicznego fazy II przeprowadzonego w celu oceny bezpieczeństwa stosowania oraz określenia optymalnej dawki, jak również z kluczowego wielośrodkowego 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).

W Tab. 8 przedstawiono działania niepożądane somatrogonu 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.

Tab. 8. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Ngenla®.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość Eozynofilia				
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 ^a , gorączka					

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

3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.

3.1.4 Kompetencje personelu

Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarzy mających odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu niedoboru hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*, GHD) u dzieci i młodzieży.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., preparat leczniczy Ngenla® nie jest refundowany (Obwieszczenie MZ).

3.2.1 Wnioskowane warunki refundacji somatrogonu

Wnioskuje się o dostępność terapii somatrogonem (Ngenla®) w leczeniu zaburzeń wzrostu spowodowanych niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych, w ramach istniejącego programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)” za odpłatnością bezpłatnie.

Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania preparatu Ngenla® przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegóły dotyczące proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS) opisano w analizie wpływu na budżet (BIA 2023).

Tab. 9. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	██████████ ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument podziału ryzyka	TAK

Tab. 10. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Dzieci i młodzież w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu (ang. <i>growth hormone deficiency, GHD</i>).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> nawracające stany hipoglikemii w okresie niemowlęcym i/lub poniemowlęcym (po wykluczeniu częstych przyczyn hipoglikemii oraz wykluczeniu hiperinsulinizmu wrodzonego i pierwotnego niedoboru glikokortykosteroidów), szczególnie u dzieci ze współistniejącymi wadami linii pośrodkowej ciała, przede wszystkim w obrębie twarzo-czaszki; niskorosłość, tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla płci i wieku, na siatkach centylowych dla populacji dzieci polskich (nie dotyczy dzieci z wielohormonalną niedoczynnością przysadki (WNP) oraz dzieci z udokumentowanymi mutacjami związanymi z niedoborem hormonu wzrostu (SNP) oraz dzieci, u których terapię rozpoczęto w okresie niemowlęcym lub poniemowlęcym i dzieci po terapii chorób rozrostowych); opóźniony wiek kostny, oceniany metodą Greulich'a-Pyle; wykluczenie innych, aniżeli SNP, przyczyn niskorosłości lub wyrównanie tych chorób (np. niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zaburzenia wchłaniania i trawienia jelitowego, itp.); obniżony wyrzut hormonu wzrostu (poniżej 10 ng/ml) w dwóch, niezależnych testach stymulacji sekrecji tego hormonu, a w przypadku dzieci z wielohormonalną niedoczynnością przysadki oraz dzieci z udokumentowanymi mutacjami związanymi z niedoborem hormonu wzrostu jednego testu, (z uwagi na ryzyko powikłań testy te można wykonywać jedynie u dzieci powyżej 2 roku życia, a test insulinowy po ukończeniu 5 roku życia); <p>Do programu mogą być także włączone dzieci leczone hormonem wzrostu z innych źródeł, które przy rozpoczęciu terapii spełniały kryteria programu.</p>

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla somatrogonu

Wnioskodawca wnioskuje o refundację somatrogonu (Ngenla®) w ramach programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)”.

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna 2011) Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychicznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,
 - b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Mając na uwadze wnioskowaną kategorię dostępności tj. program lekowy oraz udowodnioną skuteczność Ngenla® w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu, spełniony jest warunek określony w art. 14 pkt 1 ustawy o refundacji. W związku z powyższym wnioskodawca ubiega się o objęcie refundacją produktu leczniczego Ngenla® w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

Wnioskowana technologia medyczna (somatrogon) jest rekombinowanym hormonem wzrostu i, choć co do zasady efekt jego działania jest tożsamy z działaniem somatotropiny, to jednak połączenie naturalnego ludzkiego hormonu wzrostu z częścią innego ludzkiego hormonu o na-

zwie gonadotropina kosmówkowa sprawia, że lek ten pozostaje w organizmie dłużej niż naturalny ludzki hormon wzrostu, a w konsekwencji wstrzyknięcia leku nie muszą być podawane codziennie, jak ma to miejsce w przypadku somatropiny (ChPL Ngenla®).

Różnice wynikające z dawkowania poszczególnych substancji czynnych (somatrogon, somatropina) w istotny sposób wpływają na uzyskiwany efekt zdrowotny - mają bezpośredni wpływ na jakość życia pacjentów oraz przestrzeganie zaleceń lekarza. Podawanie somatrogonu raz w tygodniu wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym obciążeniem leczeniem (niższy wynik w zakresie poziomu niedogodności pacjenta w kwestionariuszu DCOA 1) w porównaniu z somatropiną podawaną raz dziennie (MD=-15,49; 95%CI: -19,71; -11,27; p<0,001). Schemat wstrzyknięć somatrogonu raz w tygodniu w mniejszym stopniu ingeruje w życie pacjenta, opiekuna i życie rodzinne (codzienne czynności, czynności społeczne, rekreacja/rozrywka, spędzanie nocy poza domem, podróże) niż podawanie somatropiny raz dziennie. Jak wskazują dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych somatrogonu, znacznie większy odsetek pacjentów/opiekunów preferuje 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%) (AK 2023).

Mając na uwadze powyższe różnice w sposobie działania w organizmie obu leków oraz uzyskiwane dzięki temu efekty zdrowotne wnioskuje się o finansowanie somatrogonu w ramach odrębnej grupy limitowej (art. 15 ust. 3 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych).

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Od 2014 roku Agencja oceniła pięć wniosków dotyczących substancji czynnych stosowanych w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu. Jeden z pięciu ocenionych przez AOTMiT wniosków dotyczył wnioskowanej substancji czynnej - somatrogonu, we wskazaniu dotyczącym leczenia dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu. Trzy wnioski dotyczyły somatropiny, w tym we wskazaniu dotyczącym leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (2 wnioski) oraz w leczeniu niskorostych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (1 wniosek). Jeden wniosek dotyczył somapacitanu stosowanego w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu. Trzy z pięciu ocenianych wniosków uzyskały pozytywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji. Wszystkie z pozytywnie zaopiniowanych wniosków dotyczyły somatropiny.

Oceny AOTMiT dotyczące somatrogonu

Dotychczas produkt leczniczy Ngenla® (somatrogon) był oceniany przez AOTMiT jeden raz - w 2023 roku. Przeprowadzona ocena dotyczyła umieszczenia somatrogonu w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Zgodnie z decyzją opublikowaną 15 marca 2023 roku, somatrogon (Ngenla®) we wskazaniu dotyczącym leczenia dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, nie znalazł się w wykazie TLI (TLI 2023).

Oceny AOTMiT dotyczące leczenia niedoboru hormonu wzrostu substancjami innymi niż somatrogon

Od 2014 roku Agencja oceniła cztery wnioski dotyczące leczenia zaburzeń wzrostu preparatami innymi niż Ngenla® (somatrogon). Wśród ocenianych substancji czynnych znalazła się somatropina finansowana w ramach programu lekowego (3 wnioski) oraz somapacitan oceniany w ramach zasadności umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (1 wniosek). Za zasadne uznano objęcie refundacją somatropiny (Genotropin®, Omnitrope®) we wskazaniu dotyczącym leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie oraz w leczeniu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży. Pozytywne rekomendacje, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uzasadniają istnieniem dowodów klinicznych wskazujących na istotną statystycznie przewagę terapii hormonem wzrostu w porównaniu do braku leczenia/placebo w odniesieniu do jakości życia, wzrostu stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 względem wartości początkowych, zmiany składu ciała na podstawie zmiany zawartości tkanki tłuszczowej i pomiaru beztłuszczowej masy ciała oraz wzrostu gęstości mineralnej kości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2020, Rekomendacja nr 1/2020). W opinii ekspertów klinicznych, jako grupę pacjentów, która może odnieść największą korzyść z terapii, uznano młode osoby dorosłe i młodzież z niedoborem hormonu wzrostu rozpoznanym w dzieciństwie, u których leczenie we wnioskowanym programie lekowym będzie podjęte w krótkim czasie po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2019, Rekomendacja nr 17/2019).

Szczegółowe informacje dotyczące leczenia niedoboru hormonu wzrostu substancjami innymi niż somatrogon (Ngenla®) przedstawiono w Tab. 19.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla somatrogonu (Ngenla®). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://awttc.nhs.wales>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/helsebiblioteket>

Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono 12 maja 2023 roku. W wyniku powyższego przeglądu zidentyfikowano osiem Agencji HTA/instytucji działających w ochronie zdrowia, które opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych/analiz klinicznych i ekonomicznych dla somatrogonu (Ngenla®) w leczeniu zaburzeń wzrostu spowodowanych niedoborem hormonu wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat (Tab. 11). Od 2022 roku opublikowano 5 pozytywne (NICE 2023, SMC 2022, NCPE 2022, HAS 2022, PBAC 2022) oraz 1 warunkowo pozytywną (CADTH 2022) rekomendację refundacyjną. Na stronach niemieckich agencji oceny technologii medycznych odnaleziono analizę kliniczną i ekonomiczną produktu leczniczego Ngenla® (G-BA 2022, IQWiG 2022).

W lutym 2023 roku, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) opublikował finalną wersję pozytywnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania somatrogonu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z niedoborem hormonu wzrostu. W opublikowanym dokumencie wskazano na dostępne dowody pochodzące z badań klinicznych, które wskazują na jednakową skuteczność somatrogonu z jednym z preparatów somatropiny (Genotropin®). Agencja wskazuje, że zaburzenia wzrostu spowodowane niedoborem hormonu wzrostu są zwykle leczone somatropiną. Jednocześnie Agencja podkreśla, że sposób działania somatrogonu jest podobny do somatropiny z tą różnicą, że somatrogon podawany jest co tydzień, a somatropina codziennie, co wpływa na jakość życia pacjentów (NICE 2023).

W Irlandii, wniosek dotyczący finansowania ze środków publicznych preparatu Ngenla® we wskazaniu leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu, złożono do *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) w lutym 2022 roku. W marcu 2022 r., na podstawie skróconej formy raportu, (tzw. *rapid HTA*) NCPE stwierdziło, że nie jest konieczne przeprowadzenie pełnej oceny technologii. W listopadzie 2022 roku *Health Service Executive* **zatwierdziło finansowanie** somatrogonu w ocenianym wskazaniu (NCPE 2022).

Agencje SMC 2022, HAS 2022 i PBAC 2022 przygotowały rekomendacje refundacyjne w oparciu o istniejące dowody naukowe wskazujące, że terapia somatrogonem jest nie gorsza pod względem skuteczności i bezpieczeństwa od terapii somatropiną. Australijska agencja PBAC 2022 podkreśla korzyści wynikające ze stosowania somatrogonu w podaniu raz na tydzień, w porównaniu do codziennych podań somatropiny, co wpływa na jakość życia pacjentów (PBAC 2022). Podkreśla to również francuska agencja HAS 2022 wskazując, że somatrogon stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną wpływając na jakość życia pacjenta poprzez zmniejszenie częstości iniekcji, co stanowi szczególnie istotny aspekt w pediatrycznej populacji chorych (HAS 2022).

Kanadyjska agencja CADTH, warunkowo zaleca refundację somatrogonu (Ngenla®) wskazując na konieczność przepisywania preparatu przez endokrynologa dziecięcego. Agencja odnosi się także do ceny preparatu, która nie powinna być większa niż najtańszy preparat somatropiny. Ponadto somatrogon wpływa na poprawę wyników związanych ze wzrostem, takich jak zwiększenie wzrostu pionowego dziecka w ciągu roku, bez nadmiernego przyspieszenia rozwoju kości (CADTH 2022).

Tab. 11. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA dla somatrogonu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023 (Wielka Brytania)	Leczenie zaburzeń wzrostu spowodowanych niedoborem hormonu	NICE rekomenduje finansowanie terapii.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat.	Agencja wskazuje, że zaburzenia wzrostu spowodowane niedoborem hormonu wzrostu są zwykle leczone somatropiną, dostępną w wielu preparatach. Jednocześnie Agencja podkreśla, że sposób działania somatrogonu jest podobny do somatropiny, jednak somatrogon podawany jest co tydzień, a nie codziennie jak somatropina. Dostępne dowody pochodzące z badań klinicznych wskazują, że somatrogon jest tak samo skuteczny jak jeden z preparatów somatropiny (Genotropin®). Koszty związane z terapią somatrogonem są podobne do kosztów związanych z leczeniem preparatami somatropiny.
SMC 2022 (Szkocja)	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu.	SMC rekomenduje finansowanie terapii. W uzasadnieniu Agencja wskazuje, że w przypadku analizowanego wskazania, somatrogon stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w grupie rekombinowanych ludzkich hormonów wzrostu.
NCPE 2022 (Irlandia)	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu.	Nie jest zalecane przeprowadzenie pełnej oceny technologii. NCPE rekomenduje rozważenie refundacji somatrogonu*. W listopadzie 2022 roku <i>Health Service Executive</i> zatwierdziło finansowanie somatrogonu w ocenianym wskazaniu.
HAS 2022 (Francja)	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.	HAS rekomenduje finansowanie terapii. Agencja wskazuje, że somatrogon jest substancją czynną stosowaną w leczeniu I rzutu zaburzeń wzrostu spowodowanych niedoborem hormonu wzrostu u dzieci w wieku od 3 do 18 lat. Somatrogon stanowi nową opcję leczenia w porównaniu ze stosowanymi dotychczas codziennymi zastrzykami rekombinowanego hormonu wzrostu. Agencja podkreśla, że somatrogon stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną wpływając na jakość życia pacjenta poprzez zmniejszenie częstotliwości iniekcji, co stanowi szczególnie istotny aspekt w pediatrycznej populacji chorych. Dostępne dowody kliniczne wskazują także na profil bezpieczeństwa somatrogonu porównywalny z profilem somatropiny.
G-BA 2022 (Niemcy)	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu.	G-BA odnosi się do korzyści wynikających z terapii somatrogonem w porównaniu z somatropiną i określił liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia. G-BA przyjął, że liczba pacjentów rocznie wyniesie około 5 710 - 6 550, a roczne koszty terapii somatrogonem na pacjenta mogą wynieść 13 899,84 € - 56 051,85 €.
IQWIG 2022 (Niemcy)	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z zaburzeniami	Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia somatrogonem w ramach

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	wzrostu spowodowanymi niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu.	wnioskowanego wskazania oszacowano na 5 711 - 6 546. Roczny koszt terapii somatrogonem jednego pacjenta oszacowano na 15 414,60 € - 76 287,80 €.
PBAC 2022 (Australia)	Leczenie niedoboru hormonu wzrostu w populacji pediatrycznej.	PBAC rekomenduje finansowanie terapii. PBAC wskazuje na wyniki pochodzące z randomizowanego badania klinicznego, które wskazują, że terapia somatrogonem jest nie gorsza pod względem skuteczności i bezpieczeństwa od terapii somatropiną. PBAC podkreśla także korzyści wynikające ze stosowania somatrogonu w podaniu raz na tydzień, w porównaniu do codziennych podań somatropiny.
CADTH 2022 (Kanada)	Długotrwałe leczenie pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niewystarczającym wydzielaniem endogennego hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu).	CADTH warunkowo zaleca refundację somatrogonu, jeśli spełnione zostaną warunki dotyczące zasad, gdzie lek przepisywany jest przez endokrynologa dziecięcego, a cena preparatu nie jest większa niż najtańszy preparat somatropiny. W argumentacji decyzji CADTH odnosi się do badań klinicznych somatrogonu, w których wykazano poprawę wyników związanych ze wzrostem, takich jak zwiększenie wzrostu pionowego dziecka w ciągu roku, bez nadmiernego przyspieszenia rozwoju kości. Dowody z badań klinicznych wykazały, że produkt Ngenla® jest tak samo skuteczny jak Genotropin® w zwiększaniu pionowego wzrostu dziecka po 12 miesiącach leczenia.
*Rekomendację tę należy rozważyć, mając jednocześnie na uwadze kryteria określone w Health (Pricing and Supply of Medical Goods) Act 2013.		

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Należy podkreślić, że somatrogon stanowi alternatywę dla refundowanej obecnie somatropiny. Somatrogon podaje się we wstrzyknięciu podskórnym raz na tydzień w porównaniu do podania jeden raz na dzień w przypadku somatropiny (ChPL Ngenla®, ChPL Genotropin®).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w Polsce w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu refundowane są trzy produkty somatropiny - Genotropin®, Norditropin NordiFlex® oraz Omnitrope® (Obwieszczenie MZ).

Obecnie somatropina finansowana jest z poziomem odpłatności bezpłatnie, w ramach sześciu programów lekowych:

- B.19 „Leczenie niskorostych dzieci z somatotropinową niedoczynnnością przysadki (ICD-10: E23)”,
- B.38 „Leczenie niskorostych dzieci z przewłektą niewydolnością nerek (PNN) (ICD-10: N18)”,
- B.41 „Leczenie Zespołu Prader-Willi (ICD-10: Q87.1)”,

- B.42 „Leczenie niskorostych dzieci z Zespołem Turnera (ZT) (ICD-10: Q96)”,
- B.64 „Leczenie hormonem wzrostu niskorostych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10: R62.9)”,
- B.111 „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)” (Obwieszczenie MZ).

Udział poszczególnych produktów somatropiny przedstawiono w Tab. 12. We wszystkich sześciu programach lekowych finansowany jest Omnitrope®. W PL B.19, w ramach którego wnioskuje się o finansowanie somatogonu (Ngenla®), finansowane są wszystkie trzy produkty somatropiny - Genotropin®, Norditropin NordiFlex® oraz Omnitrope® (Obwieszczenie MZ).

Szczegółowe dane dotyczące finansowania preparatów stosowanych w leczeniu czerwonicy prawdziwej przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 12. Zastosowanie refundowanych produktów somatropiny w poszczególnych programach lekowych (Obwieszczenie MZ).

Somatropina	Program Lekowy					
	B.19	B.38	B.41	B.42	B.64	B.111
Genotropin® (12 mg; 5,3 mg)	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Norditropin NordiFlex® (10 mg; 5 mg)	✓	✓	✗	✓	✗	✓
Omnitrope® (10 mg; 5 mg)	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Tab. 13. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa leku	Postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO
Genotropin® 12	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 (36 j.m.) mg	5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml	05909990887170	1077.0, Somatropinum	4 936,80	5 233,01	3 846,53	bezpłatny
Genotropin® 5,3	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 (16 j.m.) mg	5 jednorazowych wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml	05909990887095		2 180,31	2 311,14	1 698,88	bezpłatny
Norditropin NordiFlex®	Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 10 mg/1,5 ml	1 wstrzykiwacz 1,5 ml	05909991414665		822,80	872,16	641,09	bezpłatny
Norditropin NordiFlex®	Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 5 mg/1,5 ml	1 wstrzykiwacz 1,5 ml	05712249117498		411,39	436,08	320,54	bezpłatny
Omnitrope®	Roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.)	5 wkł.po 1,5 ml	05909990072897		3 024,00	3 205,44	3 205,44	bezpłatny
Omnitrope®	Roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.)	5 wkł.po 1,5 ml	05909990050161		1 512,00	1 602,72	1 602,72	bezpłatny
UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności.								

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

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

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym somatrogonu (Ngenla®) jest leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.

Przeprowadzony przegląd systematyczny wytycznych postępowania klinicznego oraz dowodów naukowych wskazuje, że w leczeniu zaburzeń wzrostu stosuje się iniekcje z wykorzystaniem rekombinowanego, ludzkiego hormonu wzrostu (GHRS 2019, PES 2016). Somatropina podawana raz dziennie jest rekomendowanym złotym standardem leczenia niedoborów hormonu wzrostu (TLI 2023).

Jak wskazują dostępne dane pochodzące z badań klinicznych, terapia somatropiną skutecznie wpływa na poprawę wzrostu u dzieci z GHD (EMA 2021a). Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają, że leczenie somatropiną wpływa na poprawę wzrostu, składu ciała oraz wagi (Bell 2018, Reiter 2006, Reinehr 2014). Leczenie somatropiną rekomendowane jest przez wiodącą europejską agencję HTA, tj. *National Institutes of Care Excellence* (NICE). W 2010 roku, brytyjska agencja NICE opublikowała rekomendację dotyczącą leczenia pGHD z wykorzystaniem somatropiny. Na podstawie dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny, NICE podkreślił korzyść wynikającą z terapii somatropiną we wpływie na wzrost, poprawie jakości życia oraz zmniejszeniu długoterminowego ryzyka chorób układu krążenia, złamań kości i cukrzycy (NICE 2010).

Obecnie dostępne i finansowane w Polsce opcje terapeutyczne w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu stanowią produkty lecznicze zawierające krótko działającą, podawaną raz dziennie somatropinę. W leczeniu GHD refundowane są trzy produkty somatropiny - Genotropin®, Norditropin NordiFlex® oraz Omnitrope®. Obecnie somatropina finansowana jest z poziomem odpłatności bezpłatnie, w ramach sześciu programów lekowych: B.19, B.38, B.41, B.42, B.64 oraz B.111 (Obwieszczenie MZ). Somatropiną leczone są nie tylko niskoroste dzieci, ale także pacjenci z zespołem Turnera czy zespołem Pradera-Williego. W ramach PL B.19 leczone są niskoroste dzieci, z opóźnionym wiekiem kostnym, u których w okresie niemowlęcym i/lub poniemowlęcym występują nawracające stany hipoglikemii. Dla tej populacji jedyną dostępną metodę leczenia stanowi somatropina (Obwieszczenie MZ).

Brak alternatywy dla terapii pacjentów z zaburzeniami wzrostu potwierdza obecna kryzysowa sytuacja związana z dostępem do leczenia. **Mimo iż obecnie w Polsce finansowane są**

trzy produkty somatropiny, doszło do sytuacji ograniczonej dostępności hormonu wzrostu. Sytuacja ta jest związana między innymi z występującymi problemami technicznymi na liniach produkcyjnych. Spadek produkcji spowodował sześciokrotny wzrost cen produktów zawierających somatropinę. W związku z czym Ministerstwo Zdrowia rozstrzygnęło przetarg tylko do wysokości środków planowanych na zakup hormonu wzrostu. Zaistniała sytuacja może spowodować konieczność wprowadzenia ograniczeń w dostępie do leczenia i zmniejszenie liczby nowych pacjentów włączanych w najbliższym czasie do terapii. Należy podkreślić, że u niektórych pacjentów, brak dostępu do leczenia może stanowić zagrożenie życia. Najlepszym przykładem są małe dzieci, u których pierwszym objawem niedoboru hormonu nie jest niski wzrost, a nawracające stany hipoglikemii, która powoduje nieodwracalne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego i może doprowadzić do zgonu (RZ 2023).

W Europie, poza somatropiną, rejestrację we wskazaniu leczenia niedoboru hormonu wzrostu uzyskał somapacitan - długodziałająca, rekombinowana pochodna ludzkiego hormonu wzrostu. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, somapacitan został zarejestrowany do stosowania w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych pacjentów z niedoborem endogenego hormonu wzrostu (ChPL Sogroya®).

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce uznano, że najbardziej adekwatnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji (somatrogon), będzie rekombinowany ludzki hormon wzrostu - somatropina.

4.2 Charakterystyka komparatora

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące somatropiny. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Genotropin®). W Tab. 14 podsumowano charakterystykę ocenianego komparatora.

Tab. 14. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu leczenia dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzieleniem hormonu wzrostu.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Genotropin® 5,3 (5,3 mg; 16 j.m.), Genotropin® 12 (12 mg; 36 j.m.), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Dwukomorowy wkład z białym proszkiem w przedniej komorze i przezroczystym roztworem w tylnej komorze. EAN: 05909990887095 (5,3 mg), EAN 05909990887170 (12 mg)
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: hormony przedniego płata przysadki i ich analogi. Kod ATC: H01AC01
Substancja czynna	somatropina (produkowana w komórkach bakterii <i>Escherichia coli</i> technologią rekombinacji DNA)
Dawkowanie	Niedobór wzrostu związany z niewystarczającym wydzieleniem hormonu wzrostu u dzieci: zalecana dawka wynosi 0,025 - 0,035 mg/kg masy ciała (mc.) na dobę lub 0,7 - 1,0 mg/m ² powierzchni ciała (pc.) na dobę. Stosowano także większe dawki.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania	Somatropina jest silnym hormonem metabolicznym, odgrywającym ważną rolę w przemianie tłuszczów, węglowodanów i białek. U dzieci z endogennym niedoborem hormonu wzrostu somatropina pobudza wzrost liniowy, co przyspiesza wzrastanie. U osób dorosłych, jak również u dzieci, somatropina podtrzymuje prawidłową budowę ciała, utrzymując dodatni bilans azotowy i pobudzając wzrost mięśni szkieletowych, a także przyspieszając przemianę tłuszczu w organizmie. Szczególnie wrażliwa na działanie soma-

	tropiny jest tkanka tłuszczowa narządów. Po zwiększeniu lipolizy somatropina zmniejsza wychwyt trójglicerydów przez zapasowe komórki tłuszczowe. Pod wpływem somatropiny wzrasta stężenie IGF-I (insulinopodobnego czynnika wzrostu typu I) i IGFBP3 (białka typu 3 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu) w surowicy.
IGF-1 - insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. <i>insulin-like growth factor 1</i>); IGFBP-3 - białka wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. <i>insulin-like growth factor binding protein 3</i>).	

4.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W Tab. 15. przedstawiono status rejestracyjny komparatora.

Tab. 15. Status rejestracyjny komparatora wnioskowanej technologii.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25 lipca 2001, FDA Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 czerwca 1996 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 marca 2013
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Dzieci</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia wzrostu związane z niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu i zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera lub przewlekłą niewydolnością nerek. Zaburzenia wzrostu (obecny wzrost < -2,5 SD i wzrost standaryzowany wzrostem rodziców < -1 SD) u dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego (SGA), z masą i (lub) długością urodzeniową poniżej -2 SD, które nie odrobiły niedoboru wzrostu (HV SD <0 w ciągu ostatniego roku) do wieku 4 lat lub później. Zespół Pradera-Williego w celu zwiększenia wzrostu i poprawy budowy ciała (zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej). Rozpoznanie zespołu Pradera-Williego powinno być potwierdzone przez odpowiednie badania genetyczne. <p><u>Dorośli</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia zastępcza u osób dorosłych z wyraźnym niedoborem hormonu wzrostu. Niedobór hormonu wzrostu nabyty w wieku dorosłym: Ciężki niedobór hormonu wzrostu w wieku dorosłym definiuje się na podstawie stwierdzonej patologii podwzgórzowo-przysadkowej i stwierdzonego niedoboru co najmniej jednego hormonu przysadkowego innego niż prolaktyna. U pacjentów z tym zaburzeniem należy wykonać jeden dynamiczny test diagnostyczny w celu rozpoznania lub wykluczenia niedoboru hormonu wzrostu. Niedobór hormonu wzrostu nabyty w dzieciństwie: Pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu w dzieciństwie w wyniku wrodzonych, genetycznych, nabytych lub idiopatycznych przyczyn. U pacjentów z niedoborem GH o początku w dzieciństwie należy ponownie ocenić zdolność wydzielniczą hormonu wzrostu po zakończeniu wzrostu. U pacjentów z dużym prawdopodobieństwem przetrwałego niedoboru GH, tj. z wrodzonej przyczyny lub niedoboru GH wtórnego do choroby lub urazu przysadki/podwzgórza, stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu I (IGF-I) w teście SDS <- 2 po leczeniu hormonem wzrostu przez co najmniej 4 tygodnie należy uznać za wystarczający dowód głębokiego niedoboru GH.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie określono
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles

4.2.2 Działania niepożądane

U dzieci często występują przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Zgłaszano rzadkie przypadki łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego oraz cukrzycy typu II. U niektórych dzieci leczonych somatropiną z powodu niedoboru hormonu wzrostu zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia białaczki, uwzględnione w danych zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Jednakże nie występują dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia białaczki bez wpływu czynników predysponujących, takich jak napromieniowanie mózgu lub głowy.

W Tab. 16. przedstawiono działania niepożądane sklasyfikowane według układów i narządów oraz częstości występowania u dzieci oraz osób dorosłych na następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 16. Tabelaaryczny wykaz działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			(Dzieci) Białaczka			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						(Dorośli i dzieci) Cukrzyca typu II
Zaburzenia układu nerwowego		(Dorośli) Parestezje* (Dorośli) Zespół cieśni nadgarstka*	(Dzieci) Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe (Dzieci) Parestezje*			(Dorośli) Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			(Dzieci) Wysypka**, Świąd**, Pokrzywka**			(Dorośli) Wysypka**, Świąd**, Pokrzywka**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	(Dorośli) Ból stawów*	(Dorośli) Ból mięśni* (Dorośli) Szttywność mięśniowo-szkieletowa* (Dzieci) Ból stawów*	(Dzieci) Ból mięśni*			(Dzieci) Szttywność mięśniowo-szkieletowa*

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			(Dorośli i dzieci) Ginekomastia			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	(Dorośli) Obrzęk obwodowy*	(Dzieci) Reakcje w miejscu wstrzyknięcia [§]	(Dzieci) Obrzęk obwodowy*			(Dorośli i dzieci) Obrzęk twarzy* (Dorośli) Reakcje w miejscu wstrzyknięcia [§]
Badania diagnostyczne						(Dorośli i dzieci) Zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi†

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

**Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

§ U dzieci zgłaszano często przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

‡ Znaczenie kliniczne jest nieznane.

† Zgłoszona u dzieci z niedoborem hormonu wzrostu leczonych somatropiną. Choroba ta występuje z podobną częstością wśród dzieci bez niedoboru hormonu wzrostu.

4.2.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.2.4 Kompetencje personelu

Rozpoznanie choroby oraz leczenie somatropiną powinni przeprowadzać lekarze z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu pacjentów ze wskazaniami do stosowania produktu leczniczego.

5 Efekty zdrowotne

Celem leczenia w zaburzeniach wzrostu spowodowanych niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu jest przede wszystkim wyrównanie deficytu hormonu wzrostu oraz zwiększenie szybkości wzrostu w dzieciństwie, które wpływa na osiągnięcie prawidłowego wzrostu w dorosłym wieku (Collett-Solberg 2019, Grimberg 2016).

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

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

W 2021 roku, Europejska Agencja Leków opracowała dokument uzasadniający rejestrację do stosowania somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu. Decyzja EMA została podjęta w oparciu o wyniki pochodzące z głównego randomizowanego badania klinicznego - CP-4-006. Do badania kwalifikowano dzieci przed okresem dojrzewania płciowego w wieku ≥ 3 lat i < 11 lat w przypadku dziewcząt lub < 12 lat w przypadku chłopców z izolowaną GHD lub niewydolnością GH jako częścią wielu niedoborów hormonów przysadki mózgowej. Były one również nieleczone. W badaniu oceniano punkty końcowe takie jak tempo wzrastania (HV), zmiana wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) wzrostu, zmiana dojrzałości kości, zmiana wskaźnika odchylenia standardowego (SD) poziomu insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), jakość życia (EMA 2021).

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Ngenla® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Dostępne dowody kliniczne wykazały, że lek Ngenla® podawany raz w tygodniu jest co najmniej tak samo skuteczny jak somatropina podawana w postaci wstrzyknięć raz na dobę, a profil bezpieczeństwa leku Ngenla® jest porównywalny z profilem somatropiny. Podkreślono także, że większość pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym preferowała podawanie raz na tydzień w porównaniu z codziennymi wstrzyknięciami (EMA 2022).

Niedobór hormonu wzrostu w dzieciństwie prowadzi do zmniejszenia dynamiki wzrastania lub jego całkowitego zahamowania, zaburzenia składu ciała (zmniejszenie masy mięśniowej, przyrost tkanki tłuszczowej), hipoglikemii oraz hiperlipidemii. Choroba może wpływać na długość życia i ma znaczny wpływ na jego jakość (TLI 2023). Niedobór hormonu wzrostu wpływa na zmniejszenie gęstości mineralnej kości oraz zmniejszenie zawartości składników mineralnych w kościach (Fleseriu 2018, Höglner 2010). Izolowany niedobór hormonu wzrostu

może prowadzić do niedoboru hormonów wytwarzanych przez przysadkę mózgową, w tym hormonu stymulującego tarczycę, gonadotropiny i hormonu adrenokortykotropowego, co może skutkować dalszym zaburzeniem wzrostu i opóźnionym rozwojem układu rozrodczego u dzieci i młodzieży (Child 2016, Higham 2016, Blum 2013, Binder 2020). Dorośli z niedoborem hormonu wzrostu występującym w dzieciństwie mogą być narażeni na złamania kości i osteoporozę z powodu zmniejszonej gęstości mineralnej kości (Improda 2016, Murray 2006).

Dzieci z niedoborem hormonu wzrostu raportują obniżenie jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL), która może obejmować obciążenia fizyczne, społeczne i emocjonalne, a także kwestie behawioralne i lękowe (Brod 2017, Akaltun 2018). Około 59% pacjentów z GHD doświadcza obciążenia fizycznego objawiającego się zmniejszoną wydajnością w sporcie/ogólnie pojętej aktywności fizycznej. Obciążenie emocjonalne raportowane u dzieci z GHD obejmuje przede wszystkim ogólną niechęć/dyskomfort związany z własnym wzrostem (63% chorych) oraz ogólne uczucie zmartwienia (49%) (Brod 2017).

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

W analizie oceny skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu uwzględniono następujące punkty końcowe:

- tempo wzrastania oraz zmiana jego tempa
- zmiana wzrostu,
- zmiana dojrzałości kości,
- zmiana poziomu insulinopodobnego czynnika wzrostu,
- jakość życia,
- bezpieczeństwo terapii.

Wybór punktów końcowych w ocenie skuteczności somatrogonu w leczeniu GHD wynika przede wszystkim z konsekwencji GHD, do których zalicza się fizyczne skutki niedoboru hormonu wzrostu oraz konsekwencje związane z obniżoną jakością życia chorych.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 17.) oraz które uwzględniły punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano 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). W obu badaniach podawano somatrogon raz na tydzień. Komparator stanowiła somatropina (Genotropin® w badaniu Deal 2022, w badaniu Maniatis 2022 nie podano nazwy handlowej somatropiny) podawana raz dziennie (Deal 2022, Maniatis 2022). Badanie CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) to badanie II fazy, składające się z pięciu okresów leczenia. Przez pierwsze dwa okresy leczenia komparator stanowiła somatropina podawana raz dziennie. 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.

Tab. 17. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych 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)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	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).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	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 paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania somatrogonu (Ngenla®) w leczeniu zaburzeń wzrostu spowodowanych niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu w porównaniu do somatropiny.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.

Preparat Ngenla® (somatrogon) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)” **stanowiąc alternatywę w leczeniu zaburzeń wzrostu dla finansowanej obecnie somatropiny oraz rozszerzając możliwości leczenia pacjentów w sytuacji kryzysu związanego z ograniczoną dostępnością hormonu wzrostu**. Obserwowany obecnie sześciokrotny wzrost ceny ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu może doprowadzić do wprowadzenia ograniczeń w dostępie do leczenia. W Polsce rekombinowanym hormonem wzrostu leczonych jest ponad 7,5 tysiąca osób - nie tylko niskorosłe dzieci, ale także pacjenci z zespołem Turnera, zespołem Pradera-Williego czy hipotrofią wewnątrzmaciczną. **W przypadku małych dzieci podanie leku ratuje życie w związku z nawracającymi stanami hipoglikemii, która powoduje nieodwracalne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego i może doprowadzić do zgonu (RZ 2023).**

Obecnie dostępne opcje leczenia niedoboru hormonu wzrostu polegają na podawaniu somatropiny - jedyne ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu, który jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Ngenla® jest hormonem wzrostu, dla którego dostępne dowody pochodzące z badań klinicznych wskazują na jednakową skuteczność oraz porównywalny profil bezpieczeństwa z jednym z preparatów somatropiny (Genotropin®) (AK 2023).

Rozpoczęcie finansowania somatrogonu przyczyni się również do poprawy jakości życia pacjentów. Somatrogon stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną poprzez zmniejszenie częstości iniekcji - z codziennych iniekcji somatropiny na iniekcje somatrogonu wykonywane raz w tygodniu. W randomizowanych badaniach klinicznych somatrogonu, 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 (AK 2023).

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

Tab. 18. 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.

Kryterium	Charakterystyka
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)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem.
Typ badań (S)	badania randomizowane z grupą kontrolną

8 Aneks

Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia zaburzeń wzrostu preparatami innymi niż somatrogen (Ngenla®).

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Sogroya®			
Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku	Terapia zastępcza hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu	<p>Opinia: Rada Przejrzystości nie rekomenduje uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności Sogroya® (somapacitan) we wskazaniu niedobór endogennego hormonu wzrostu (ang. <i>Adult Growth Hormone Deficiency</i>, AGHD), w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce. • Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu. • Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu. • Istotność najważniejszego punktu końcowego. • Jakość dostępnych dowodów naukowych. <p>Rada przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych.</p>	-

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 27 listopada 2020 r. do 26 listopada 2021 r.</p> <p>Technologie rekomendowane podzielono na 3 kategorie - A (rekomendowane w pierwszej kolejności), A/B (rekomendowane w drugiej kolejności) i B (rekomendowane w trzeciej kolejności). Technologie, które uzyskały najniższą ocenę w opinii Rady uznano za nierekomendowane.</p>	
Genotropin®			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku</p> <p>Rekomendacja nr 1/2020 z dnia 17 stycznia 2020 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Ciężki niedobór hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją somatropiny (Genotropin®) w programie lekowym: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem, że koszty związane z refundacją Genotropin® nie będą wyższe od kosztów refundacji terapii najtańszym lekiem biologicznym zawierającym somatropinum jako substancję czynną.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe potwierdzają, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne. Terapia rhGH w porównaniu do braku leczenia/placebo wykazywała istotne statystycznie różnice na korzyść rhGH w odniesieniu do jakości życia, wzrostu stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 względem wartości początkowych, zmiany składu ciała na podstawie zmiany zawartości tkanki tłuszczowej i pomiaru beztłuszczowej masy ciała oraz wzrostu gęstości mineralnej kości.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją somatropiny (Genotropin®) we wskazaniu: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji wskazuje, że w ramach leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie, nie wskazano alternatywnego leczenia, obecnie dostępnego dla pacjentów, wobec wnioskowanej technologii lekowej. Dostępne dowody kliniczne wskazują, że terapia rhGH wpływa na istotną statystycznie poprawę jakości życia w grupie stosującej GH względem grupy stosującej PLC. Odnotowano także istotny statystycznie spadek masy tkanki tłuszczowej, wzrost beztłuszczowej masy ciała oraz spadek całkowitej masy ciała u pacjentów stosujących GH.</p>
Omnitrope®			

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku</p> <p>Rekomendacja nr 17/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Ciężki niedobór hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją somatropiny (Omnitrope®) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający i, wobec istotnego zwiększenia populacji, wskazuje, że powinien być on pogłębiony. Ponadto, Rada uważa, że somatropina powinna być kupowana w ramach istniejących przetargów na somatropinę dla dzieci. Rada uważa, że kwalifikację do programu lekowego powinien wykonywać zespół koordynujący, podobnie jak w programach dla dzieci. Należy też zapewnić współpracę ośrodków leczących dzieci i młodzież oraz dorosłych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Wg ekspertów, obecnie w Polsce nie są stosowane żadne opcje terapeutyczne w analizowanym wskazaniu. Jednocześnie, głównym problemem jest brak jednoznacznie określonych standardów diagnostyki, kwalifikacji do terapii i monitorowania leczenia ciężkiego GHD.</p> <p>Wobec powyższego, celowe jest zapewnienie centralnego zakupu preparatów hormonu wzrostu oraz zorganizowanie trybu kwalifikacji dla osób dorosłych, podobnie jak ma to obecnie miejsce w przypadku leczenia dzieci. Jako grupę pacjentów, która może odnieść największą korzyść z wprowadzenia refundacji ocenianej technologii, eksperci uznali młode osoby dorosłe i młodzież z niedoborem hormonu wzrostu rozpoznany w dzieciństwie, u których leczenie we wnioskowanym programie lekowym będzie podjęte w krótkim czasie po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją somatropiny (Omnitrope®) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Uzasadnienie rekomendacji przygotowano w oparciu o dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych, w których terapia rhGH w porównaniu do braku leczenia /placebo wykazywała różnice istotnie statystycznie na korzyść rhGH w odniesieniu do jakości życia, wzrostu stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 względem wartości początkowych, zmiany składu ciała na podstawie zmiany zawartości tkanki tłuszczowej i pomiaru beztłuszczowej masy ciała oraz wzrostu gęstości mineralnej kości. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce braku leczenia z perspektywy NFZ jest droższe i skuteczniejsze, ale opłacalne kosztowo. Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku sięga kilku milionów. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 276/2014 i 277/2014</p>	<p>Niskorosłe dzieci urodzone jako zbyt małe w porównaniu</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją somatropiny (Omnitrope®) we wskazaniu wynikającym</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją somatropiny (Omnitrope®)</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMI
<p>z dnia 6 października 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 220/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa AOTM</p>	<p>do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR; ICD-10: R62.9)</p>	<p>z uzgodnionej z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego. Terapia somatotropiną w omawianym wskazaniu jest opłacalna kosztowo jedynie w wariantach z uwzględnieniem RSS. Rada zwraca jednak uwagę na relatywnie wysokie obciążenie budżetu płatnika publicznego związane z realizacją programu, pomimo zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci, urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży, jest obecnie jedynym możliwym postępowaniem. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku zostały udowodnione w licznych badaniach naukowych, co przekłada się na rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych (ISPEGHR5-2007r) i organizacji zagranicznych (NICE-2010r).</p> <p>Stanowisko to potwierdzają również pozytywne opinie ekspertów, którzy jednoznacznie stwierdzają, że obecnie nie ma alternatywnego leczenia promującego wzrastanie. Terapia powyższa jest refundowana w wielu krajach Unii Europejskiej, w tym w dwóch (Lotwa, Węgry) o podobnym do Polski PKB. Ponadto, Rada uważa za zasadne, aby w przyszłości utworzono wspólny program lekowy dla leczenia niskorosłych dzieci.</p>	<p>w ramach programu lekowego „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR; ICD-10 R 62.9)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania somatotropiny w omawianym wskazaniu.</p> <p>Odnalezione rekomendacje, zarówno kliniczne jak i refundacyjne, zalecają stosowanie i finansowanie wnioskowanej substancji czynnej w leczeniu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży.</p> <p>Opinie uzyskane od ekspertów klinicznych jednoznacznie potwierdzają zasadność finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Eksperti zwracają przy tym uwagę, że aktualnie brak jest alternatywnego leczenia w tym wskazaniu.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na istotne obciążenie płatnika publicznego, związane z wydaniem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii.</p>

Spis rycin

Ryc. 1. Liczba pacjentów leczonych somatropiną w ramach programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)” w latach 2015 - 2022 (Uchwały Rady NFZ).	17
---	----

Spis tabel

Tab. 1 Badania diagnostyczne wykonywane w celu rozpoznania niskorostości (Hilczer 2021).....	13
Tab. 2. Liczba pacjentów korzystających z programu lekowego B.19 „Leczenie niskorostych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E.23)” w latach 2015 - I połowa 2022, na podstawie danych NFZ (TLI 2023).	17
Tab. 3. Przegląd rekomendowanych interwencji dotyczących leczenia niedoboru hormonu wzrostu w populacji pediatrycznej według wytycznych praktyki klinicznej.....	20
Tab. 4 Szczegóły dotyczące postępowania przetargowego ZP.ZP.411.51.2023.	23
Tab. 5 Szczegóły dotyczące postępowań przetargowych na zakup hormonu wzrostu.	24
Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenia dzieci i młodzieży z zaburzeniami wzrostu.	27
Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	28
Tab. 8. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Ngenla®.	29
Tab. 9. Wnioskowany sposób finansowania.	30
Tab. 10. Wnioskowane wskazanie.....	30
Tab. 11. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA dla somatrogonu.	34
Tab. 12. Zastosowanie refundowanych produktów somatotropiny w poszczególnych programach lekowych (Obwieszczenie MZ).	37
Tab. 13. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.	38
Tab. 14. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu leczenia dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.	40
Tab. 15. Status rejestracyjny komparatora wnioskowanej technologii.	41
Tab. 16. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych.	42
Tab. 17. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	46
Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	48
Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia zaburzeń wzrostu preparatami innymi niż somatrogon (Ngenla®).	50

Piśmiennictwo

- AK 2023** ██████████ Somatrogon (Ngenla®) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu. Warszawa 2023.
- Akaltun 2018** Akaltun İ, Çayır A, Kara T, Ayaydın H. Is growth hormone deficiency associated with anxiety disorder and depressive symptoms in children and adolescents?: A case-control study. *Growth Horm IGF Res.* 2018 Aug;41:23-27.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Bagnasco 2017** Bagnasco F, Di Iorgi N, Roveda A, Gallizia A, Haupt R, Maghnie M; Adherence Investigators Group *. PREVALENCE AND CORRELATES OF ADHERENCE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS TREATED WITH GROWTH HORMONE: A MULTICENTER ITALIAN STUDY. *Endocr Pract.* 2017 Aug;23(8):929-941.
- Bell 2018** Bell JJ, Lippe B, Romano AA, Cernich JT, Swinford RD, Moawad D. National Cooperative Growth Study: 25 Years of Growth Hormone Data, Insights, and Lessons for Future Registries. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2018 Dec;16(2):240-255.
- BIA 2023** ██████████ Somatrogon (Ngenla®) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2023.
- Binder 2020** Binder G, Schnabel D, Reinehr T et al. Evolving pituitary hormone deficits in primarily isolated GHD: a review and experts' consensus. *Mol Cell Pediatr.* 2020 Nov 3;7(1):16.
- Blum 2013** Blum WF, Deal C, Zimmermann AG et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with idiopathic isolated GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2013 Nov 22;170(1):13-21.
- BMJ 2023** BMJ BestPractice. Growth hormone deficiency in children. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/839> [dostęp: 01.06.2023]
- Brod 2017** Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Højbjerg L, Rasmussen MH. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. *Qual Life Res.* 2017 Jul;26(7):1673-1686.
- Bullinger 2013** Bullinger M, Quitmann J, Power M et al. Assessing the quality of life of health-referred children and adolescents with short stature: development and psychometric testing of the QoLISSY instrument. *Health Qual Life Outcomes.* 2013 May 7;11:76.
- BW 2022** Pfizer and OPKO Provide Update on the Biologics License Application for Somatrogon for Pediatric Growth Hormone Deficiency. <https://www.businesswire.com/news/home/20220121005474/en/Pfizer-and-OPKO-Provide-Update-on-the-Biologics-License-Application-for-Somatrogon-for-Pediatric-Growth-Hormone-Deficiency> [dostęp: 30.05.2023]
- CADTH 2022** Canada's Drug and Health Technology Agency. Somatrogon. Recommendation and Reasons. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0683%20Ngenla%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf> [dostęp: 31.05.2023]
- Cardinale 2019** Cardinale GM, Pesce S, Ingletto D, Mariano M, Catucci A, Corciulo N, Fidotti E. Monitoring of treatment adherence with easypod™ in six Italian centers: a real-world experience. *Minerva Endocrinol.* 2019 Sep;44(3):246-251.
- Child 2016** Child CJ, Blum WF, Deal C et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with isolated growth hormone deficiency due to organic causes. *Eur J Endocrinol.* 2016 May;174(5):669-79.
- ChPL Genotropin®** <https://webfiles.pfizer.com/chpl-Genotropin> [dostęp: 31.05.2023]

- ChPL Ngenla®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Ngenla®-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 30.05.2023]
- ChPL Sogroya®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sogroya-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 04.06.2023]
- CIDRAP 2023** University of Minnesota. Somatropin growth hormone in shortage, but some dosages still available. News brief. March 22, 2023. Somatropin growth hormone in shortage, but some dosages still available News brief March 22, 2023 [dostęp: 16.06.2023]
- Clinical Trials Arena 2017** Higher prevalence of growth hormone deficiency in men: a consequence of r-referral bias? - Clinical Trials Arena <https://www.clinicaltrialsarena.com/research-reports/researchreporthigher-prevalence-of-growth-hormone-deficiency-in-men-a-consequence-of-referral-bias-5912875/> (dostęp: 17/05/2023)
- Collett-Solberg 2019** Collett-Solberg PF, Ambler G, Bäckeljauw PF et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14.
- De Leonibus 2016** De Leonibus C, De Marco S, Stevens A, Clayton P, Chiarelli F, Mohn A. Growth Hormone Deficiency in Prepubertal Children: Predictive Markers of Cardiovascular Disease. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(6):363-71.
- Deal 2022** C.L Deal, J. Steelman, E. Vlachopapadopoulou, et al. Efficacy and Safety of Weekly Somatrogon vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022, 107, e2717-e2728
- Di Iorgi 2016** Di Iorgi N, Morana G, Allegri AE et al. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;30(6):705-736.
- EMA 2021** European Medicines Agency. Assessment report. Ngenla®. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/15620/2022. 16 December 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Ngenla®-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 01.06.2023]
- EMA 2021a** European Medicines Agency. Genotropin. [Genotropin | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/genotropin) [dostęp: 04.06.2023]
- EMA 2022** European Medicines Agency. Ngenla® (somatrogon). Przegląd wiedzy na temat leku Ngenla® i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. EMA/5527/2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/Ngenla®-epar-medicine-overview_pl.pdf [dostęp: 01.06.2023]
- Farfel 2019** Farfel A, Shalitin S, Morag N, Meyerovitch J. Long-term adherence to growth hormone therapy in a large health maintenance organization cohort. *Growth Horm IGF Res.* 2019 Feb;44:1-5.
- Fleseriu 2018** Fleseriu M. Recombinant growth hormone treatment, osteoporosis and fractures, more complicated than it seems! *Endocrine.* 2018 Mar;59(3):463-465.
- G-BA 2022** Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Somatrogon (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel, ≥ 3 bis < 18 Jahre). <https://www.g-ba.de/beschluesse/5619/> [dostęp: 31.05.2023]
- GHR Society 2000** Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GHR Research Society. J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):3990-3.
- GHRS 2019** Growth Hormone Research Society. Collett-Solberg PF, Ambler G, Bäckeljauw PF et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019 Sep 12:1-14. <http://www.ghresearchsociety.org/files/Diagnosis,%20Genetics,%20and%20Therapy%20of%20Short%20Stature%20in%20Children%20A%20Growth%20Hormone%20Research%20Society%20International%20Perspective.pdf> [dostęp: 04.06.2023]

- Graham 2018** Graham S, Weinman J, Auyeung V. Identifying Potentially Modifiable Factors Associated with Treatment Non-Adherence in Paediatric Growth Hormone Deficiency: A Systematic Review. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(4):221-227.
- Grimberg 2016** Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-397.
- Grzelak 2020** Grzelak L, Wiśniewska A, Ślusarz R. Ocena satysfakcji rodziców z leczenia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu dzieci z somatotropinową niedoczynnnością przysadki. *Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu* 4 (5)/2020. https://wyd.edu.pl/images/Czasopisma_naukowe/Pielęgniarstwo/Pielęgniarstwo4-2020/lwP_4_5_2020_Art_3.pdf [dostęp: 01.06.2023]
- Harju 2022** Harju S, Saari A, Sund R, Sankilampi U. Epidemiology of Disorders Associated with Short Stature in Childhood: A 20-Year Birth Cohort Study in Finland. *Clin Epidemiol.* 2022 Oct 26;14:1205-1214.
- HAS 2022** Haute Autorité de Santé. NGENLA® (somatrogon) - Hormone de croissance. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3381116/fr/Ngenla-somatrogon-hormone-de-croissance [dostęp: 31.05.2023]
- Higham 2016** Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet.* 2016 Nov 12;388(10058):2403-2415.
- Hilczer 2021** <https://www.mp.pl/pediatrica/artykuly-wytyczne/artykuly-przegladowe/244095,zaburzenie-wzrastania> (dostęp: 24/05/2023)
- Högler 2010** Högler W, Shaw N. Childhood growth hormone deficiency, bone density, structures and fractures: scrutinizing the evidence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Mar;72(3):281-9.
- Improda 2016** Improda N, Capalbo D, Esposito A, Salerno M. Muscle and skeletal health in children and adolescents with GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;30(6):771-783.
- IQWIG 2022** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [G22-11] Somatron (zaburzenie wzrostu) - ocena zgodnie z § 35a ust. 1 zdanie 11 SGB V. https://www.iqwig.de/download/g22-11_somatron_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 31.05.2023]
- Koledova 2018** Koledova E, Stoyanov G, Ovbude L, Davies PSW. Adherence and long-term growth outcomes: results from the easypod™ connect observational study (ECOS) in paediatric patients with growth disorders. *Endocr Connect.* 2018 Aug;7(8):914-923.
- Malecka-Tendera 2016** Edycyna Praktyczna. *Pediatrica. Choroby wieku dziecięcego. Choroby endokrynologiczne. Niskorosłość.* <https://www.mp.pl/pacjent/pediatrica/choroby/endokrynologia/68498,niskoroslosc> [dostęp: 01.06.2023]
- Maniatis 2022** Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S et al. Treatment Burden of Weekly Somatrogon vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Randomized Study. *J Endocr Soc.* 2022 Sep 10;6(10):bvac117.
- Marini 2016** Marini MG, Chesi P, Mazzanti L et al. Stories of experiences of care for growth hormone deficiency: the CRESCERE project. *Future Sci OA.* 2016 Feb 25;2(1):FSO82.
- Medwatch 2023** Medwatch. Pharma & Biotech. Supply issues to continue in 2023, reports Novo Nordisk. 02/02/2023. https://medwatch.com/News/Pharma_Biotech/article14929901.ece [dostęp: 16.06.2023]
- MRiT gov.pl** Ministerstwo Rozwoju i Technologii. Bezpieczeństwo lekowe. <https://www.gov.pl/web/rozwoj-technologie/bezpieczenstwo-lekowe> [dostęp: 16.06.2023]
- MSKCiPZ 2008** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. https://cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf [dostęp: 01.06.2023]

- Murray 2006** Murray RD, Adams JE, Shalet SM. A densitometric and morphometric analysis of the skeleton in adults with varying degrees of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):432-8.
- NCPE 2022** National Centre for Pharmacoeconomics. Somatrogon (Ngenla®). HTA ID: 22010. <https://www.ncpe.ie/somatrogon-Ngenla-hta-id-22010/> [dostęp: 31.05.2023]
- NICE 2010** National Institute for Health and Care Excellence. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. Technology appraisal guidance [TA188]. Published: 26 May 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188> [dostęp: 04.06.2023]
- NICE 2023** National Institute for Health and Care Excellence. Somatrogon for treating growth disturbance in children and young people aged 3 years and over. Technology appraisal guidance [TA863]. Published: 01 February 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta863/resources/somatrogon-for-treating-growth-disturbance-in-children-and-young-people-aged-3-years-and-over-pdf-82613611006405> [dostęp: 31.05.2023]
- NPR 2023** Families scramble to find growth hormone drug as shortage drags on. May 15, 2023. <https://www.npr.org/sections/health-shots/2023/05/15/1176220138/families-scramble-to-find-growth-hormone-drug-as-shortage-drags-on> [dostęp: 16.06.2023]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 18.01.2024]
- Oświęcimska 2016** Oświęcimska J, Rocznik W, Mikołajczak A, Szymłak A. Niedobór hormonu wzrostu u dzieci i młodych dorosłych. *Postepy Hig Med Dosw* 2016; 70 : 928-937
- PBAC 2022** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Somatrogon. Ngenla®. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/somatrogon-psd-march-2022.pdf> [dostęp: 31.05.2023]
- PES 2016** Pediatric Endocrine Society. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents : Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016;86:361-397. <https://pedsendo.org/clinical-resource/gh-deficiency-idiopathic-short-stature-and-igf-i-deficiency-treatment-guidelines-hrp-2016/> [dostęp: 04.06.2023]
- Puls Medycyny 2023** Źródło: Puls Medycyny <https://pulsmedycyny.pl/klopoty-z-dostepem-do-leczenia-hormonem-wzrostu-jak-sytuacje-tlumaczy-mz-1186078> Kłopoty z dostępem do leczenia hormonem wzrostu. Jak sytuację tłumaczy MZ? Opublikowano: 23-05-2023. <https://pulsmedycyny.pl/klopoty-z-dostepem-do-leczenia-hormonem-wzrostu-jak-sytuacje-tlumaczy-mz-1186078> [dostęp: 16.06.2023]
- Ranke 2017** Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T et al. Baseline Characteristics and Gender Differences in Prepubertal Children Treated with Growth Hormone in Europe, USA, and Japan: 25 Years' KIGS® Experience (1987-2012) and Review. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(1):30-41.
- Reinehr 2014** Reinehr T, Lindberg A, Koltowska-Hägström M, Ranke M. Is growth hormone treatment in children associated with weight gain?--longitudinal analysis of KIGS data. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Nov;81(5):721-6.
- Reiter 2006** Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2047-54.
- Rodríguez Arnao 2019** Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Díez López I et al. Adherence and long-term outcomes of growth hormone therapy with easypod™ in pediatric subjects: Spanish ECOS study. *Endocr Connect.* 2019 Sep 1;8(9):1240-1249.

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.
RZ 2023	Rynek Zdrowia. Zagrożone leczenie hormonem wzrostu? Być może trzeba będzie ograniczyć dostęp do terapii. https://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Zagrozone-leczenie-hormonem-wzrostu-Byc-moze-trzeba-bedzie-ograniczyc-dostep-do-terapii,246028,6.html [dostęp: 01.06.2023]
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium. Medicines advice. Somatrogon (Ngenla®). https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7042/somatrogon-Ngenla-abb-final-july-2022-for-website.pdf [dostęp: 31.05.2023]
Stagi 2017	Stagi S, Scalini P, Farell G, Verrotti A. Possible effects of an early diagnosis and treatment in patients with growth hormone deficiency: the state of art. <i>Ital J Pediatr.</i> 2017 Sep 16;43(1):81.
Sultan 2018	Sultan S, El-Hourani M, Rondeau É, Garnier N. Categorizing factors of adherence to parenteral treatment in growth hormone deficiencies and hemophilia: What should be the targets for future research? <i>Patient Prefer Adherence.</i> 2018 Oct 8;12:2039-2063.
TLI 2023	Wykaz Technologii Lekowych o Wysokim Poziomie Innowacyjności. https://bi-pold.aotm.gov.pl/index.php/tli/8010-wykaz-tli-2023 [dostęp: 30.05.2023]
Uchwały Rady NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/1,strona.html [dostęp: 04.06.2023]
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)
Wiercińska 2022	Medycyna Praktyczna. Endokrynologia. Choroby. Niedobór hormonu wzrostu (somatotropinowa niedoczynność przysadki). https://www.mp.pl/pacjent/endokrynologia/choroby/294186,niedobor-hormonu-wzrostu-somatotropinowa-niedoczynnosc-przysadki [dostęp: 11.05.2023]
Zadik 2023	Z. Zadik, N. Zelinska, V. Iotova 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. <i>J Pediatr Endocrinol Metab</i> 2023; 36(3): 261-269
Zarządzenie 31/2023/DGL	Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 31/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Akt prawny: Zarządzenie-31_2023_DGL - Baza Aktów Własnych (nfz.gov.pl) [dostęp: 30.01.2024]
Zelinska 2017	N. Zelinska, V. Iotova, J. Skorodok 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 & Metabolism</i> , Volume 102, Issue 5, 1 May 2017, Pages 1578-1587
ZZP.ZP.411.51.2023	https://zpprzyzmz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzyzmz/demand/notice/public/86992/details?folder=0001& [dostęp: 16.06.2023]