



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Ngenla (somatrogon)  
w ramach programu lekowego:**

Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową  
niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.48.2023

Data ukończenia: 22 lutego 2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** dane osobowe.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADA</b>	przeciwciała przeciwciekowe (ang. antidrug antibodies)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DCOA</b>	ang. Dyad Clinical Outcome Assessment
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GH</b>	hormon wzrostu (ang. growth hormone)
<b>GHD</b>	deficyt hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency)
<b>GRS</b>	Growth Hormone Research Society
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HV</b>	szybkość wzrostu (ang. height velocity)
<b>HRQoL</b>	jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. health-related quality of life)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IGF-1</b>	insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. insulin-like growth factor 1)
<b>IGFBP-3</b>	peptyd wiążący się do insulinopodobnego czynnika wzrostu 3 (ang. insulin-like growth factor binding peptide 3)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LI</b>	niedogodność w życiu (ang. life interference)
<b>LSM</b>	średnia najmniejszych kwadratów (ang. least mean square)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics

<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>ns</b>	nieistotny statystycznie
<b>OLE</b>	faza przedłużona (ang. open label extension)
<b>PES</b>	Pediatric Endocrine Society
<b>PGIS-IDA</b>	ang. Patient Global Impression Severity – Impact on Daily Activities
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>QoLISSY</b>	jakości życia u niskorosłych młodych ludzi (ang. Quality of life in short stature youth)
<b>rhGH</b>	rekombinowany ludzki hormon wzrostu (ang. recombinant human growth hormone)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SDS</b>	wskaźnik odchylenia standardowego (ang. standard deviation score)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>STG</b>	somatogon
<b>STP</b>	somatropina
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events).
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	28
4.2.1.2. Wyniki długoterminowej analizy skuteczności .....	32
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	33
4.2.1.4. Wyniki długoterminowej analizy bezpieczeństwa .....	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	36

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	36
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	36
4.3.	Komentarz Agencji .....	37
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>38</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	38
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	39
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	39
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	40
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	43
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	44
5.4.	Komentarz Agencji .....	45
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>46</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	46
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	46
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	51
6.4.	Komentarz Agencji .....	53
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>55</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>58</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>60</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>62</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>66</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>67</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>69</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.12.2023 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1265.2023.20.ELA  
PLR.4500.1266.2023.20.ELA

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Ngenla (somatrogenum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 24 mg, 1 wstrzykiwacz 1,2 ml, GTIN: 05415062388037;
  - Ngenla (somatrogenum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 60 mg, 1 wstrzykiwacz 1,2 ml, GTIN: 05415062388044;
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Ngenla (somatrogenum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 24 mg, 1 wstrzykiwacz 1,2 ml, GTIN: 05415062388037: ██████████
  - Ngenla (somatrogenum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 60 mg, 1 wstrzykiwacz 1,2 ml, GTIN: 05415062388044: ██████████
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK      NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

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

---

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

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.12.2023 r., znak PLR.4500.1265.2023.20.ELA, PLR.4500.1266.2023.20.ELA (data wpływu do AOTMiT 18.12.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ngenla (somatogonum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 24 mg, 1 wstrzykiwacz 1,2 ml, GTIN: 05415062388037;
- Ngenla (somatogonum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 60 mg, 1 wstrzykiwacz 1,2 ml, GTIN: 05415062388044;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.01.2024 r., znak OT.423.1.48.2023.8.ML. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.01.2024 r. pismem znak PLR.4500.1265.2023.23.MKO z dnia 31.01.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ngenla (somatogon) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, [REDACTED] Warszawa 2023
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ngenla (somatogon) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, [REDACTED], Warszawa 2023
- Analiza ekonomiczna dla leku Ngenla (somatogon) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, [REDACTED] Warszawa 2023
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ngenla (somatogon) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, [REDACTED], Warszawa 2023
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Ngenla (somatogon) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, [REDACTED] Warszawa 2023
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Ngenla (somatogon) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu [REDACTED], Warszawa 2024



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ngenla (somatogonum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 24 mg, 1 wstrzykiwacz 1,2 ml, GTIN: 05415062388037;</li> <li>- Ngenla (somatogonum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 60 mg, 1 wstrzykiwacz 1,2 ml, GTIN: 05415062388044;</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	H01AC08
<b>Substancja czynna</b>	somatogon
<b>Droga podania</b>	wstrzyknięcie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Somatogon jest glikoproteiną składającą się z sekwencji aminokwasowej hGH z jedną kopią części C-końcowej peptydu (CTP, ang. C-terminal peptide), pochodzącą z podjednostki beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. human chorionic gonadotropin) na końcu N i dwiema kopiami CTP (w tandemie) na końcu C. Za okres półtrwania somatogonu odpowiadają glikozylacja oraz domeny CTP, co pozwala na dawkowanie raz na tydzień.</p> <p>Somatogon 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 somatogonu 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 somatogonem, 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.</p>
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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;</li> <li>2) 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);</li> <li>3) opóźniony wiek kostny, oceniany metodą Greulich'a-Pyle;</li> <li>4) wykluczenie innych, aniżeli SNP, przyczyn niskorosłości lub wyrównanie tych chorób (np. niedokrwiłość, niedoczynność tarczycy, zaburzenia wchłaniania i trawienia jelitowego, itp.);</li> <li>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);</li> <li>6) wiek 3 lata i powyżej w przypadku terapii Somatogonem;</li> <li>7) wykluczenie ciąży i karmienia piersią w przypadku dziewczynek w wieku rozrodczym;</li> </ol> <p>Do programu mogą być także włączone dzieci leczone hormonem wzrostu z innych źródeł, które przy przyjęciu terapii spełniały kryteria kwalifikacji do programu.</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) złuszczenie głowy kości udowej;</li> <li>2) ujawnienie lub wznowa choroby rozrostowej;</li> <li>3) niezadowalający efekt leczenia hormonem wzrostu, tj. przyrost wysokości ciała poniżej 2 cm/rok;</li> </ol>

	<p>4) osiągnięcie wieku kostnego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>powyżej 14 lat przez dziewczynkę,</li> <li>powyżej 16 lat przez chłopca.</li> </ol> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego lub Zespołu koordynacyjnego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.;</p> <p>8) o wyłączeniu z programu lekowego z powodu braku skuteczności proponowanej terapii, objawów niepożądanych lub powikłań, lekarz prowadzący każdorazowo informuje Zespół Koordynacyjny, na podstawie dokonywanych co 6 miesięcy (<math>\pm 7</math> dni) wpisów do elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych dostępnego za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej terapii, uwzględniając przede wszystkim:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>długość (z określeniem centyla i SDS) i masa ciała w przypadku niemowląt;</li> <li>pomiary antropometryczne: wysokość (z określeniem centyla i SDS) i masa ciała, tempo wzrastania (w cm/rok) oraz BMI u pozostałych dzieci;</li> <li>stężenie IGF-I i IGFBP3, z określeniem proporcji stężeń obu tych związków (należy podać normę laboratorium, w którym mierzono stężenie tych związków);</li> </ol>
<p><b>Kryteria czasowego wyłączenia z programu</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>utrzymywanie się ponadnormatywnych stężeń IGF-I, pomimo zmniejszenia dawki hormonu wzrostu;</li> <li>objawy pseudo – tumor cerebri (do wykluczenia organicznych uwarunkowań stwierdzanych objawów);</li> <li>źle wyrównana cukrzyca.</li> </ol>
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Somatotropina podawana codziennie, wieczorem, w dawce: 0,1–0,33 mg (0,3–1,0 IU)/kg m.c./tydzień.1</li> <li>Somatogron podawany 1 x tydzień w iniekcjach podskórnych, zalecana dawka: 0,66 mg/kg;</li> </ol> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualnymi ChPL odpowiednich leku.</p>
<p><b>Badania przy kwalifikacji</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>u niemowląt i dzieci w okresie poniemowlęcym z nawracającymi stanami hipoglikemii: <ol style="list-style-type: none"> <li>długość (z określeniem centyla i SDS) i masa ciała,</li> <li>USG przeziemiączkowe lub obrazowanie OUN za pomocą MRI lub TK z kontrastem,</li> <li>co najmniej 5 – krotny pomiar stężenia hormonu wzrostu, optymalnie we śnie (stężenia GH <math>\geq 10</math> ng/ml nie stanowią przy tym podstawy do odstąpienia od terapii hormonem wzrostu),</li> <li>stężenie IGF-I i IGFBP3, (należy podać normę laboratorium, w którym mierzono stężenie tych związków),</li> <li>kilkukrotny pomiar glikemii, po kilkugodzinnej przerwie od ostatniego posiłku,</li> <li>inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb;</li> </ol> </li> <li>u pozostałych dzieci — pomiary antropometryczne: wysokość (z określeniem centyla i SDS) i masa ciała, tempo wzrastania (w cm/rok) oraz BMI;</li> <li>dojrzałość płciowa na podstawie skali Tannera;</li> <li>stężenia hormonu wzrostu w dwóch niezależnych testach stymulacji sekrecji tego hormonu;</li> <li>stężenie IGF-1 i IGFBP3, z określeniem proporcji stężeń obu tych związków; (należy podać normę laboratorium, w którym mierzono stężenie tych związków);</li> <li>RTG śródreżca i nadgarstka ręki niedominującej, z bliższą przynasadą kości przedramienia;</li> <li>MRI lub TK z kontrastem OUN, ze szczególnym uwzględnieniem okolicy podwzgórzowo-przysadkowej;</li> <li>jonogram surowicy krwi (co najmniej stężenie Na<sup>+</sup> i Ca<sup>++</sup> całkowitego i zjonizowanego);</li> <li>morfologia krwi, z rozmazem;</li> <li>ocena przemian węglowodanowych: stężenie glukozy na czczo i odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c) lub test doustnego obciążenia glukozą (OGTT), z oceną glikemii i insulinemii;</li> <li>ocena przemian lipidowych: stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu oraz frakcji HDL- i LDL-cholesterolu;</li> <li>ocena czynności wątroby: AlAT i AspAT;</li> <li>ocena czynności tarczycy: TSH, fT4, fT3;</li> <li>stężenie kortyzolu w godzinach rannych i wieczornych;</li> </ol>

	<p>15) stężenie 25OH wit. D;  16) p/ciała przeciw transglutaminazie tkankowej (anty – tGT) w klasie IGA;  17) konsultacja okulistyczna, z oceną dna oka;  18) test stymulacji wydzielania gonadotropin (w uzasadnionych przypadkach);  19) konsultacja hematologa dziecięcego — dotyczy dzieci po terapii chorób rozrostowych;  20) konsultacja neurologa dziecięcego i neurochirurgiczna w przypadku uprzednich zabiegów neurochirurgicznych, przede wszystkim z powodu uprzednich procesów rozrostowych w obrębie OUN;  21) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb, np. etiologii SNP/WNP.</p> <p>Badania wykonywane według standardów diagnozowania świadczeniobiorców z somatotropinową lub wielohormonalną niedoczynnością przysadki (SNP/WNP).</p>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p><b>Po 90 dniach od rozpoczęcia terapii:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) niemowlęta i dzieci w okresie poniemowłęcym z nawracającymi stanami hipoglikemii: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) ocena czy ustąpiły stany hipoglikemii,</li> <li>b) długość (z określeniem centyla i SDS) i masa ciała,</li> <li>c) stężenie IGF-1 i IGFBP3, z określeniem proporcji stężeń obu tych związków (należy podać normę laboratorium, w którym mierzono stężenie tych związków) (w przypadku stosowania hormonu wzrostu o przedłużonym działaniu zaleca się ocenę stężenia IGF-1 po 4-5 dniach od podania ostatniej dawki);</li> <li>d) kilkukrotny pomiar glikemii, po kilkugodzinnej przerwie od ostatniego posiłku, odsetek glikowanej hemoglobiny (HbA1c),</li> <li>e) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb;</li> </ol> </li> <li>2) u pozostałych dzieci — pomiary antropometryczne: wysokość (z określeniem centyla i SDS) i masa ciała, tempo wzrastania (w cm/rok) oraz BMI;</li> <li>3) pomiar stężenia IGF-1 i stężenia IGFBP3, z określeniem proporcji stężeń obu tych związków (należy podać normę laboratorium, w którym mierzono stężenie tych związków) (w przypadku stosowania hormonu wzrostu o przedłużonym działaniu zaleca się ocenę stężenia IGF-1 po 4-5 dniach od podania ostatniej dawki);</li> <li>4) glikemia na czczo i odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c);</li> <li>5) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb;</li> <li>6) dojrzałość płciowa na podstawie skali Tannera.</li> </ol> <p><b>Co 180 dni:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pomiary antropometryczne: wysokość (z określeniem centyla i SDS) i masa ciała, tempo wzrastania (w cm/rok) oraz BMI;</li> <li>2) dojrzałość płciowa na podstawie skali Tannera;</li> <li>3) pomiar stężenia glukozy we krwi z pomiarem odsetka glikowanej hemoglobiny HbA1C lub co 365 dni test obciążenia glukozą z pomiarem glikemii i insulinemii;</li> <li>4) pomiar stężenia TSH i fT4;</li> <li>5) pomiar stężenia IGF-1 i stężenia IGFBP3, z określeniem proporcji stężeń obu tych związków (należy podać normę laboratorium, w którym mierzono stężenie tych związków) (w przypadku stosowania hormonu wzrostu o przedłużonym działaniu zaleca się ocenę stężenia IGF-1 po 4-5 dniach od podania ostatniej dawki);</li> <li>6) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb.</li> </ol> <p><b>Co 365 dni:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) RTG śródreżcza i nadgarstka ręki niedominującej z bliższą przynasadą kości przedramienia (do oceny wieku kostnego);</li> <li>2) jonogram surowicy krwi (co najmniej stężenie Na<sup>+</sup> i Ca<sup>++</sup> całkowitego i zjonizowanego);</li> <li>3) ocena przemian lipidowych: stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu oraz frakcji HDL- i LDL-cholesterolu;</li> <li>4) ocena czynności wątroby: AlAT i AspAT;</li> <li>5) stężenie 25(OH) wit. D (w uzasadnionych przypadkach);</li> <li>6) konsultacja okulistyczna, z oceną dna oka (w uzasadnionych przypadkach);</li> <li>7) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>8) inne konsultacje i badania w zależności od potrzeb.</li> </ol>

	<p><b>Badania po zakończeniu terapii hormonem wzrostu promującej wzrastanie:</b></p> <p>1) co najmniej miesiąc po zakończeniu terapii test stymulacji wydzielania GH insuliną lub innym powszechnie uznanym stymulatorem sekrecji tego hormonu (5 lub więcej pomiarów stężeń GH) przed przekazaniem świadczeniobiorców pod opiekę jednostki endokrynologicznej zajmującej się leczeniem osób dorosłych w przypadku stężeń hormonu wzrostu &lt;3 ng/ml).</p> <p>Badania są wykonywane według standardów diagnozowania świadczeniobiorców z somatotropinową lub wielohormonalną niedoczynnością przysadki (SNP/WNP).</p>
<b>Monitorowanie skuteczności leczenia</b>	<p>Zespół Koordynacyjny lub lekarz prowadzący co 6 miesięcy (<math>\pm 7</math> dni), na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie:</p> <p>1) długość (z określeniem centyla i SDS) i masa ciała w przypadku niemowląt;</p> <p>2) pomiary antropometryczne: wysokość (z określeniem centyla i SDS) i masa ciała, tempo wzrastania (w cm/rok) oraz BMI u pozostałych dzieci;</p> <p>3) stężenie IGF-I i IGFBP3, z określeniem proporcji stężeń obu tych związków (należy podać normę laboratorium, w którym mierzono stężenie tych związków);</p> <p>4) działania niepożądane i bezpieczeństwo stosowania.</p>

Źródło: ChPL Ngenla, zlecenie MZ

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 2022, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Ngenla jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Ngenla

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ngenla podlegał wcześniejszej ocenie Agencji. W 2023 r. technologia medyczna została umieszczona na liście 33 technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności we wskazaniu: Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Finalnie, technologia nie znalazła się w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

W opracowaniu zbiorczym dotyczącym podsumowania wyników dla technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności wskazano, iż „Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji i innowacyjności technologii jest ograniczone”.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/8010-wykaz-tli-2023> (dostęp: 21.02.2024 r.)

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Ngenla (somatrogonum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 24 mg, 1 wstrzykiwacz 1,2 ml, GTIN: 05415062388037: [redacted] Ngenla (somatrogonum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 60 mg, 1 wstrzykiwacz 1,2 ml, GTIN: 05415062388044: [redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Ngenla (somatrogon) w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)”, w ramach którego miałby być dostępny dla dzieci od 3 lat z niedoborem hormonu wzrostu.

Wskazanie określone we wniosku oraz analizach wnioskodawcy jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym oraz zapisami proponowanego programu lekowego.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności (szczegóły w rozdz. 3.1.2. i 6.3.1. niniejszej AWA) nie budzą zastrzeżeń. Według analityków Agencji zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku Ngenla refundacją będzie on finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy o refundacji „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania”. Zgodnie z badaniami klinicznymi somatrogon jest nie gorszy względem obecnie refundowanej somatropiny, dostępnej w grupie limitowej „1077.0, Somatropinum”, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego tj. tempo wzrostu w 12 miesiącu. Należy przy tym zauważyć, że wykazano dodatkową korzyść ze stosowania somatrogonu względem somatropiny względem obciążenia 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). Powyższe wynika z faktu, iż somatrogon wstrzykiwany jest raz w tygodniu zaś somatropina codziennie. Z uwagi na brak przeprowadzenia przez wnioskodawcę modelowania nie jest jasne jak duży jest dodatkowy efekt zdrowotny somatrogonu względem somatropiny i czy jest on istotny klinicznie.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

ICD-10: E23 – Niedoczynność przysadki

Niedoczynność przysadki to zespół objawów związanych z niedoborem jednego lub kilku hormonów przysadkowych (m. in. niedobór hormonu wzrostu, GHD ang. growth hormone deficiency).

Niedoczynność przysadki może być wynikiem uszkodzenia samej przysadki albo podwzgórza, a znacznie rzadziej jest wyrazem wad wrodzonych lub rozwojowych. Wśród przyczyn niedoczynności przysadki wymieniane są: nowotwory, urazy czaszki i uszkodzenia jatrogenne, zaburzenia naczyniowe, zmiany zapalne i naczyniowe, zaburzenia wrodzone i rozwojowe oraz izolowane niedobory hormonów (w tym hormonu wzrostu – najczęstszy).

Obraz kliniczny zależy od wieku, w którym niedoczynność wystąpiła, etiologii i czasu trwania choroby. Jeżeli niedoczynność przysadki powstaje w życiu płodowym lub w pierwszych latach po urodzeniu, z reguły w pierwszej kolejności ujawnia się upośledzenie czynności komórek somatotropinowych. Jednak dzieci mimo wrodzonego niedoboru GH rodzą się zwykle z prawidłową masą i długością ciała. Im większy niedobór GH, tym większe prawdopodobieństwo hipoglikemii, która występuje częściej, jeżeli niedoborowi GH towarzyszy niedobór ACTH.

Brak jest wiarygodnych danych dotyczących występowania GHD u osób dorosłych w Polsce ze względu na brak kompleksowych badań epidemiologicznych w tym wskazaniu. Częstość występowania somatotropinowej niedoczynności przysadki (SNP) w populacji w wieku rozwojowym szacuje się na około 1:4 000–1:10 000 osób. Wg publikacji międzynarodowych chorobowość AO-GHD (ang. *adult onset growth hormone deficiency*) oszacowano na 1/10 000 przypadków (wg British Society of Endocrinology), natomiast zapadalność na 1,2 (Sassolas 1999) do 1,65 (Stochholm 2006) na 100 000 przypadków.

Źródło: Szczeklik 2023, AWA OT.4331.63.2023

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

### Rokowanie

U dziecka, u którego początkowo wzrastanie przebiega prawidłowo, następnie stopniowo przechodzi do niższych kanałów wzrostowych na siatkach centylogowych. Zazwyczaj u tych dzieci stwierdza się opóźniony wiek kostny przy zachowanej lub zwiększonej masie ciała w stosunku do wieku. Nieleczony niedobór powoduje niski wzrost, upośledzony rozwój kości oraz zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i obniżoną jakość życia związaną ze zdrowiem, a także ryzyko związane z występującą hipoglikemią.

Źródło: AWA OT.4331.63.2023, BMJ 2023

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów pediatrycznych w wieku 3 lat lub starszych (unikalne numery PESEL) leczonych w ramach PL B.19 wyniosła od 4,7 tys. do 5,2 tys. w latach 2017-2022.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4. Liczebność pacjentów leczonych somatropiną w ramach PL B.19 (Źródło: Baza SWIAD)

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)		2017	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
Pacjenci leczeni w ramach PL B.19, u których sprawozdano produkt jednostkowy 5.08.09.0000056 SOMATROPINUM - INJ. 1 MG	Ogółem	4 697	4 918	5 207	5 208	5 094	5 038	4 613
	w wieku $\geq 3$ lat	4 681	4 897	5 190	5 199	5 084	5 027	4 601

## Stanowiska eksperckie

Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W stanowisku eksperckim otrzymanym przez Agencję od prof. Mieczysława Walczaka, ekspert oszacował obecną liczbę dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia somatrogonem na ponad 1400 chorych. Dodatkowo ekspert określił, iż w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, byłaby ona stosowana w grupie 100-150 pacjentów w pierwszym roku i 100-200 w drugim roku. Drugi ekspert – prof. Andrzej Lewiński – określił obecną liczbę chorych na 5600, natomiast objęte refundacją zostanie 30% pacjentów w pierwszym roku (1680) i 75% w drugim (3920).

Szacunki eksperta dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5 Liczebność populacji docelowej wg eksperta klinicznego – szacunki własne eksperta**

Populacja	Parametr	prof. dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	prof. dr hab. n. med. Mieczysław Edmund Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej
Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu)	Obecna liczba chorych w Polsce	5600	ponad 1 400
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	I rok 30% (przypis: 1680) II rok 75% (przypis: 3920)	I rok ok. 10–15% – ok. 100–150 II rok ok. 10–20% – ok. 100–200
Pacjenci leczeni hormonem wzrostu z innych źródeł, którzy przy przyjęciu terapii spełniali kryteria kwalifikacji do programu	Obecna liczba chorych w Polsce	kilkudziesięciu	25
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	dzieci leczone uprzednio preparatem somatrogon w ramach badań klinicznych	-
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi		Szacunek własny	dane Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, PTE (<https://www.ptendo.org.pl/>)
- Polskie Towarzystwo Pediatryczne, PTP (<https://ptp.edu.pl/>)
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Growth Hormone Research Society, GRS (<http://www.ghresearchsociety.org/>)
- Endocrine Society (<https://www.endocrine.org/>)
- Pediatric Endocrine Society, PES (<https://pendsendo.org/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.02.2024 r. Komisja Europejska dnia 14.02.2022 roku wydała decyzję o dopuszczeniu do obrotu somatrogonu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu. Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do stosowania somatrogonu. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2016-2023: międzynarodowe GRS 2019 i PES 2016. W obu dokumentach odniesiono się do leczenia niedoborów hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*, GHD) za pomocą rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (ang. *recombinant human growth hormone*, rhGH) u dzieci i młodzieży. Nie odnaleziono polskich wytycznych klinicznych dot. wskazania.

Wytyczne rekomendują stosowanie rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (ang. *recombinant human growth hormone*, rhGH) w terapii niskorosłości u pacjentów pediatrycznych. Dawka rhGH powinna być ustalana indywidualnie, a początkowa powinna wynosić od 22 do 35 mg/kg/tydzień. W przypadku poważnego GHD, możliwe jest stosowanie niższych dawek początkowych (PES 2016). Wytyczne sugerują monitorowanie poziomu IGF-1 w surowicy w celu odpowiedzi na terapię i przestrzegania zaleceń.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>GRS 2019</b> (Międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania terapeutycznego u dzieci z niskorosłością</u></p> <p>Początkowe dawkowanie rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (ang. <i>recombinant human growth hormone</i>, rhGH) zależy od kraju.</p> <p>W Europie, Kanadzie oraz Japonii zalecana początkowa dawka to 25 µg/kg/dzień (0,18 mg/kg/tydzień). Natomiast w USA zalecana początkowa dawka wynosi 43 µg/kg/dzień (0,3 mg/kg/tydzień).</p> <p>Zaleca się niższe dawki rhGH: 17-35 µg/kg/dobę (0,16-0,24 mg/kg/tydzień) lub 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> ciała /dobę (lub 5-7 mg/m<sup>2</sup> ciała /dobę) u pacjentów z poważnym deficytem hormonu wzrostu (ang. <i>growth hormone deficiency</i>, GHD), objawiającym się niższymi poziomami hormonu wzrostu (ang. <i>growth hormone</i>, GH), IGF-1 i objawami klinicznymi (stopniem deficytu wzrostu, opóźnionego wieku kostnego, braków związanych z przysadką, nieprawidłowości w budowie mózgu widoczne na rezonansie magnetycznym albo chorób genetycznych związanych z GHD).</p> <p>Ocena skuteczności terapii powinna odbyć się na podstawie szybkości wzrostu (ang. <i>height velocity</i>, HV) i zmiany SDS wzrostu co 6-12 miesięcy.</p> <p>Monitorowanie stężenia IGF-1 w surowicy może być przydatne do oceny skuteczności leczenia, stosowania się do zaleceń (ang. <i>adherence</i>) i w teorii bezpieczeństwa. Ocena stężenia IGF-1 powinna odbywać się co roku, ale możliwe jest zwiększenie częstotliwości.</p> <p>Optymalne stężenie IGF-1 powinno wynieść 0 SDS, jednakże dzieci z ciężką postacią choroby mogą mieć poziom poniżej 0 SDS.</p> <p>Zwiększenie stężenia rhGH o 20% przeważnie skutkuje zmianą poziomów IGF-1 o 1 SDS. Po wyrównaniu wzrostu, możliwa jest modyfikacja dawki.</p> <p>Suboptymalna odpowiedź na terapię rhGH jest zdefiniowane jako spełnienie jednego lub więcej kryteriów w okresie pierwszych 6-12 miesięcy terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• różnica szybkości wzrostu &lt;2 cm/rok,</li> <li>• SDS szybkości wzrostu &lt;0,</li> <li>• różnica SDS wzrostu &lt;0,3/rok.</li> </ul> <p><i>Nie podano siły zaleceń oraz jakości dowodów.</i></p>
<p><b>PES 2016</b> (Międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> u części autorów wystąpił potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p>	<p>Zaleca się stosowanie hormonu wzrostu w celu uniknięcia poważnej niskorosłości u dzieci i młodzieży (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów).</p> <p>Zaleca się dostosowanie dawki GH na podstawie masy ciała lub powierzchni ciała dziecka (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).</p> <p>Nie jest możliwe wydanie rekomendacji dotyczącej dawkowania na podstawie poziomu IGF-1, ze względu na brak publikowanych dowodów dotyczących uzyskanego wzrostu w dorosłości.</p> <p>Rekomendowana początkowa dawka rhGH wynosi 22-35 µg/kg/dzień (0,16-0,24 mg/kg/tydzień) z uwzględnieniem indywidualizacji kolejnych dawek (silna rekomendacja, niska jakość dowodów).</p> <p>Sugeruje się mierzenie stężenia IGF-1 w surowicy w celu monitorowania przestrzegania zaleceń i w odpowiedzi na zmiany dawki rhGH. Jeśli poziom IGF-1 w surowicy wzrasta powyżej normalnego zakresu oczekiwanego dla dzieci w danym wieku lub stadium dojrzewania, sugerowane jest obniżenie dawki rhGH (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów).</p> <p>Nie zaleca się rutynowego zwiększenia dawki leku do 0,7 mg/kg/tydzień u każdego dziecka z GHD w okresie dojrzewania (zalecenia FDA) (silna rekomendacja, niska jakość dowodów).</p> <p>Zaleca się przerwanie leczenia rhGH w dawkach pediatrycznych, gdy szybkość wzrostu spadnie poniżej 2,0-2,5 cm/rok. Decyzję o przerwaniu podawania leku u dzieci i młodzieży w tym przypadku należy podejmować indywidualnie (silna rekomendacja, niska jakość dowodów).</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> zaleca się – silna rekomendacja sugeruje się – warunkowa rekomendacja</p> <p><u>Jakość dowodów (na podstawie GRADE):</u> wysoka – przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią pewności co do przewidywanego efektu umiarkowana – przyszłe badania mogą znacząco wpłynąć na pewność przewidywanego efektu niska – przyszłe badania prawdopodobnie będą miały znaczący wpływ na pewność przewidywanego efektu i jest możliwe, że przewidywany efekt się zmieni bardzo niska – każde przewidywanie jest obarczone dużą niepewnością.</p>

Skróty: FDA – Food and Drug Administration; GH – hormon wzrostu (ang. *growth hormone*); GHD – niedobór hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*); IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*); rhGH – rekombinowany ludzki hormon wzrostu (ang. *recombinant human growth hormone*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).



### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dwóch ekspertów klinicznych. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert		prof. dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	prof. dr hab. n. med. Mieczysław Edmund Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej
Stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu	aktualnie	„Ludzki rekombinowany hormon wzrostu do podawania w codziennych iniekcjach podskórnych – 100%”	„omnitrope – ok 95-100% norditropinum – prawdopodobnie 0 genotropinum somatogonum – kilkudziesięciu chorych leczonych w ramach badania klinicznego”
	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	„Ludzki rekombinowany hormon wzrostu do podawania w codziennych iniekcjach podskórnych – 25%”	„omnitrope – ok 80-90% norditropinum – ? genotropinum somatogonum – 10-20%”
Technologia najtańsza		-	„omnitrope”
Technologia najskuteczniejsza		-	„omnitrope”
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne		<p>„Obecnie stosowany preparat hormonu wzrostu ma udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo, natomiast niski stopień stosowania się do zaleceń</p> <p>Backeljauw P, et al. Safety and effectiveness of Omnitrope (somatropin) in PATRO Children: a multi-center, post-marketing surveillance study comparison of US and international cohort data. Eur J Pediatr. 2022.</p> <p>Wprowadzenie preparatu o przedłużonym uwalnianiu, który spowoduje znaczną redukcję iniekcji zapewne znajdzie wielu zwolenników wśród pacjentów dotychczas stosujących to leczenie jak również nowo zakwalifikowanych do terapii, zwłaszcza wobec faktu, iż leczenie to ma obecnie również udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo na tym samym poziomie co poprzednio stosowany preparat, oraz zdecydowano.</p> <p>Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, et al. Efficacy and Safety of Weekly Somatogon vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. J Clin Endocrinol Metab. 2022.</p> <p>Loftus J, Quitmann J, Valluri SR. Health-related quality of life in pre-pubertal children with pediatric growth hormone deficiency: 12-month results from a phase 3 clinical trial of once-weekly somatogon versus once-daily somatropin. Curr Med Res Opin. 2024.”</p>	<p>omnitrope – dane Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu</p> <p>norditropinum – aktualnie brak leku na rynku polskim</p> <p>genotropinum – brak promocji leku na rynku polskim przez firmę Pfizer Polska sp. z o.o. informacje uzyskane od członków Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu</p>

Dodatkowo, analitycy wystąpili do ekspertów o odpowiedź na dodatkowe pytania. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Dodatkowe pytania do ekspertów.

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	prof. dr hab. n. med. Mieczysław Edmund Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b>	„Leczenie z zastosowaniem preparatu rhGH do codziennych iniekcji jest leczeniem substytucyjnym, tj. wyrównującym obecny u dziecka niedobór hormonu wzrostu. Jest leczeniem skutecznym i bezpiecznym, powoduje uzyskanie prawidłowego wzrostu ostatecznego. Jednak musi być stosowane od momentu rozpoznania aż do momentu zakończenia procesu wzrastania, który określa się na podstawie wieku kostnego (ocenianego na podstawie badania RTG kośćca nadgarstka i ręki lewej) oraz tempa wzrastania. A zatem leczenie często trwa wiele lat, nawet kilkanaście. Codzienne iniekcje są dla dziecka problemem, związanym zarówno z bolesnością codziennych iniekcji, jak i funkcjonowaniem w grupie rówieśniczej, szczególnie w okresie wyjazdów wakacyjnych (lek trzeba przechowywać w lodówce). Z tego powodu – jak dowodzą badania naukowe – stosowanie się do zaleceń (compliance) systematycznie spada wraz z czasem trwania leczenia.”	„poza niewspółmiernie zawyżoną ceną preparatu omnitrope, od 2023 r., z powodu braków preparatów hormonu wzrostu na rynkach światowych, aktualnie nie ma żadnych problemów ze stosowaniem tego preparatu rekombinowanego, ludzkiego hormonu wzrostu”
<b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b>	„Wprowadzenie ogólnie dostępnego (darmowego) leczenia stosowanego w ramach programu lekowego tj. preparatu GH o przedłużonym uwalnianiu do podawania 1 x tydzień, spowoduje znaczną redukcję iniekcji u dzieci leczonych dotychczas preparatami do podawania codziennego. Spodziewać się należy lepszego stosowania się do zaleceń i poprawy efektów leczenia. Zwłaszcza w aspekcie udowodnienia takiej samej skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii.”	„być może część dzieci i ich rodziców / opiekunów będzie miało większy komfort prowadzenia wieloletniej terapii, mogąc wybrać leczenie wymagające mniejszej liczby iniekcji (1/dz vs. 1/tydz)”
<b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b>	„Na podstawie wyników dotychczasowych badań klinicznych dowiedziono, iż przedstawiony do oceny lek nie jest gorszy – jeśli chodzi o skuteczność – od istniejących i ma porównywalny profil bezpieczeństwa.  Trudno jednak ustalić, czy zostaną chętnie zaakceptowane przez pacjentów i ich rodziców zamiast dotychczas używanych od wielu lat leków do podawania codziennego, które mają udowodnioną skuteczności i bezpieczeństwo na podstawie wieloletnich doświadczenia stosujących je pacjentów i lekarzy.”  „Preparat Ngenla nie może być stosowany u dzieci < 3 roku życia, i te będą musiały nadal korzystać z leczenia dotychczas stosowanym preparatem do podawania codziennego.  Wyższe dawki leku są związane z większą objętością wprowadzonego leku podskórnie, co może powodować ból w miejscu wkłucia, który rzadko jest obserwowany w przypadku iniekcji codziennie. Część z dzieci z tego powodu może zrezygnować z tego leczenia na korzyść dotychczas istniejącego.”	„Cena leku oraz większa bolesność przy jego podawaniu, w porównaniu do preparatów podawanych w codziennych iniekcjach, która może powodować, chęć zmiany preparatu, przez część dzieci, na preparaty podawane w codziennych iniekcjach”

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	prof. dr hab. n. med. Mieczysław Edmund Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	„Nie widzę takich możliwości”	„preparaty rekombinowanego, ludzkiego hormonu wzrostu są bardzo popularne i bardzo często stosowane w wielu sytuacjach, np. przez dzieci niekwalifikujące się do programów lekowych oraz przez osoby dorosłe w celu „przedłużenia” młodości, a przede wszystkim przez pseudosportowców i w siłowniach. W związku z powyższym lek musi być ściśle reglamentowany i wydawany indywidualnie tylko dla dobrze udokumentowanych chorych. Wymagane jest także ściśle monitorowanie skuteczności terapii, ponieważ niewielka ilość chorych i ich rodzin może próbować sprzedawać lek innym osobom.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	„Stosowanie leku 1 x tydzień (zamiast 1 x dziennie) będzie prawdopodobnie chętnie stosowane przez: 1. dzieci w najniższej grupie wiekowej (3-7 lat) obawiające się zastrzyków, 2. dzieci, które przyjmują lek przez wiele lat (u których nastąpiło zmęczenie leczeniem), 3. dzieci i nastolatki, które często wyjeżdżają.”	„aktualnie trudno to ocenić, ponieważ lek dopiero wchodzi nie tylko na rynek polski, ale także na rynki światowe. Dlatego można tylko domniemywać, iż lek może być preferowany przez „zmęczonych” dotychczasową, wieloletnią terapią, chorych, być może także przez młodzież. Dyskusyjna jest natomiast kwestia podawania leku małym dzieciom. Tym bardziej, iż lek może być podawany tylko dzieciom, które ukończyły 3. rok życia.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„Lek nie jest zarejestrowany do wieku < 3 lat, a zatem ta grupa pacjentów (dzieci z SNP młodsze niż 3 lata) nie będzie mogła skorzystać z tej terapii.”	„z pewnością leku nie można podawać dzieciom, które nie ukończyły jeszcze 3 roku życia. Prawdopodobnie zdecydowana większość chorych i ich rodzin / opiekunów będzie również preferowała dobrze sprawdzone, przez wieloletnie doświadczenia, leki podawane w codziennych iniekcjach.”

Analitycy wystąpili do ekspertów z dodatkowym pytaniem o określenie u jakiego odsetka pacjentów może dojść do modyfikacji dawkowania oraz czy stosowane dawki będą niższe/wyższe niż zalecane w ChPL. Prof. Andrzej Lewiński stwierdził, że „na podstawie dotychczasowych publikacji wydaje się, że część pacjentów (około 15-20%) będzie wymagała redukcji dawki leku ze względu na zbyt wysokie stężenie IGF-1. Jak dotąd nie stwierdzono przypadków, w których dawka leku wymagałaby podwyższenia”.

Prof. Mieczysław Walczak odpowiedział: „proponuję w dawkowaniu leku napisać ok. 0,66 mg/kg/tydz, ponieważ z charakterystyki produktu wynika, iż w przypadku podwyższonych stężeń IGF-I dawkę leku należy obniżyć o 15%, a przy utrzymywaniu się podwyższonych stężeń IGF-1 nawet kilkakrotnie o 15%. Natomiast opis programu uniemożliwia takie działanie, gdyż zakłada „sztywną” dawkę leku. Konieczność obniżenia dawki leku może dotyczyć nawet 10–20% leczonych.”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 112), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

W ramach programu lekowego B.19 – somatropina, w grupie limitowej „1077.0, Somatropinum”:

- Genotropin 12, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 (36 j.m.) mg,
- Genotropin 5,3, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 (16 j.m.) mg,
- Norditropin NordiFlex, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 10 mg/1,5 ml,
- Norditropin NordiFlex, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 5 mg/1,5 ml,
- Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.),
- Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
somatropina	<p>„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 (TLI 2023)”.</p> <p>„Obecnie dostępne i finansowane w Polsce opcje terapeutyczne w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu stanowią produkty lecznicze zawierające krótkodziałającą, 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. Somatropiną leczone są nie tylko niskorosłe dzieci, ale także pacjenci z zespołem Turnera czy zespołem Pradera-Williego. W ramach PL B.19 leczone są niskorosłe 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”.</p> <p>„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 endogennego hormonu wzrostu (ChPL Sogroya)”.</p> <p>„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”.</p>	Wybór zasadny.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa somatogonu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.

Kryteria selekcji badań dla somatogonu (STG) przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla somatogonu**

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

**Tabela 11. Skale wykorzystane do oceny punktów końcowych badania C0311002.**

Skala	Definicja
DCOA 1 i DCOA 2 – (ang. <i>Dyad Clinical Outcome Assessment</i> ) alternatywna nazwa: LIQ-GHD, ang. <i>Life Interference Questionnaire for Growth Hormone Deficiency</i> )	<p>Kwestionariusz stworzony w celu oceny obciążenia pacjentów (ang. <i>treatment burden</i>) pediatrycznych w wieku 3 lata i więcej leczonych rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu.</p> <p>Wyższy wynik kwestionariusza DCOA wskazuje na mniejszy komfort życia.</p> <p><u>DCOA 1</u></p> <p>W ramach pierwszorzędowego punktu końcowego badania oceniano różnicę w zakresie poziomu niedogodności w życiu (ang. <i>overall life interference, LI</i>).</p> <p>Całkowita liczba punktów LI oparta jest na 7 następujących domenach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wpływ na codzienne czynności,</li> <li>• czynności społeczne,</li> <li>• rekreacja/rozrywka,</li> <li>• spędzanie nocy poza domem,</li> <li>• podróże,</li> <li>• zmiana w rutynie życia,</li> <li>• niepokój spowodowany iniekcjami.</li> </ul> <p>Pozostałe pytania w zakresie kwestionariusza DCOA 1 oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych.</p> <p>Ze względu na zaangażowanie zarówno pacjenta i opiekuna w proces podania leku, kwestionariusz wypełniają pacjent razem z opiekunem.</p> <p><u>DCOA 2</u></p> <p>Pytania DCOA 2 oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych: ocena preferencji leczenia.</p> <p>Kwestionariusz DCOA 2 zawiera pytania, na które odpowiada sam pacjent, sam opiekun albo oboje razem.</p>
PGIS-IDA (ang. <i>Patient Global Impression Severity – Impact on Daily Activities</i> )	<p>Kwestionariusz oceniający wpływ podawania leków na czynności życia codziennego.</p> <p>Wyższy wynik kwestionariusza PGIS-IDA wskazuje na mniejszy komfort życia.</p> <p>Pytania PGIS-IDA oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych: wpływ codziennego i cotygodniowego podawania leków na czynności życia codziennego.</p> <p>Pytania oceniane są w 7-punktowej skali w zakresie odpowiedzi od „nie występuje” do „wyjątkowo silny”.</p>

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) oraz Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 12.05.2023. W procesie wyszukiwania korzystano również z rejestrów badań klinicznych: ClinicalTrials.gov

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł, sposobie ich łączenia, wykorzystanych baz i czułości wyszukiwania.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianego leku i jego synonimów. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 8.01.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikację Loftus 2024 opisującą wyniki dotyczące jakości życia uzyskane w ramach badania CP-4-006. Dokument został opublikowany po dacie wyszukiwania wskazanego przez wnioskodawcę.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne z randomizacją, z czego we wszystkich porównywano somatogron z somatropiną:

- CP-4-006 – randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą grup równoległych, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa somatogronu stosowanego raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną stosowaną raz na dobę (Deal 2022, wyniki fazy przedłużonej przedstawiono na plakacie konferencyjnym Wajnrajch 2021);

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

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

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CP-4-006 (Deal 2022, Wajnrajch 2021)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> OPKO Health, Inc., Pfizer</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie wieloośrodkowe (81 ośrodków) w 21 krajach Europy (w tym w Polsce), Ameryki Północnej, Ameryki Południowej, Australii i Azji,</li> <li>• badanie prospektywne III fazy</li> <li>• badanie główne: dwuramienne, faza przedłużona (OLE): jednoramienne,</li> <li>• randomizacja: randomizację przeprowadzono centralnie przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych, w stosunku 1:1 ze stratyfikacją w oparciu o: region geograficzny, szczytowe poziomy GH podczas badania przesiewowego (<math>\leq 3</math> ng/mL, <math>&gt;3</math> i <math>\leq 7</math> ng/mL, <math>&gt;7</math> i <math>\leq 10</math> ng/mL) oraz wiek kalendarzowy (3-7 lat i <math>&gt;7</math>),</li> <li>• zaślepienie: badanie otwarte,</li> <li>• typ hipotezy: non-inferiority,</li> <li>• okres obserwacji: 12 miesięcy + 12 miesięcy OLE,</li> <li>• interwencja: Grupa A: somatogron 0,66 mg/kg mc./tydzień. Grupa B: somatropina 0,24 mg/kg mc./tydzień, podawana raz dziennie</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 3-11 lat dla dziewcząt i 3-12 lat dla chłopców;</li> <li>• potwierdzona diagnoza GHD (izolowany niedobór GH lub niedobór GH w połączeniu z inną niedoczynnością przysadki mózgowej) na podstawie dwóch różnych testów prowokacyjnych, gdzie GH zdefiniowane jest jako szczytowe stężenie GH w osoczu na poziomie <math>\leq 10</math> ng/ml;</li> <li>• wiek kostny nie starszy niż wiek chronologiczny, który powinien wynosić <math>&lt;10</math> lat dla dziewcząt i <math>&lt;11</math> lat dla chłopców;</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu;</li> <li>• upośledzone tempo wzrastania (HV), zdefiniowane jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HV w ujęciu rocznym <math>&lt;25</math> percentyla dla wieku chronologicznego (HV <math>&lt; -0,7</math> SDS) oraz płci,</li> <li>○ odstęp pomiędzy dwoma pomiarami powinien wynosić co najmniej 6 miesięcy i nie powinien przekraczać 18 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> </ul> </li> <li>• wyjściowy poziom SDS IGF-1 <math>\leq 1</math> (poziom IGF-1 nie mniejszy niż 1 SD poniżej średniego poziomu IGF-1 standaryzowanego dla wieku i płci).</li> <li>• prawidłowy poziom wskaźnika filtracji kłębuszkowej na podstawie formuły Schwartz;</li> <li>• prawidłowy kariotyp 46 XX dla dziewcząt;</li> <li>• pisemna zgoda rodzica lub opiekuna.</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia do fazy przedłużonej badania (OLE):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ukończenie badania głównego;</li> <li>• całkowita abstynencja seksualna.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• historia nowotworu</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczne tempo wzrastania (HV) w 12. miesiącu leczenia</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tempo wzrastania (HV) w ujęciu rocznym w 6. i 12. miesiącu leczenia;</li> <li>• zmiana wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) wzrostu w 6. i 12. miesiącu w porównaniu z wartością wyjściową;</li> <li>• zmiana dojrzałości kości w 12. miesiącu w porównaniu z wartością wyjściową;</li> <li>• bezpieczeństwo oceniane na podstawie zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• zmiana poziomu IGF-1, IGF-1 SDS, IGFBP-3 i IGFBP-3 SDS w 12. miesiącu leczenia;</li> <li>• tolerancja;</li> <li>• przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leku (ang. <i>adherence</i>);</li> <li>• immunogenność.</li> </ul> <p><u>W ramach fazy przedłużonej (OLE):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HV w ujęciu rocznym;</li> <li>• HV SDS w ujęciu rocznym;</li> <li>• zmiana dojrzałości kości;</li> <li>• zmiana poziomu IGF-1, IGF-1 SDS.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>niedożywienie określone jako BMI &lt;-2 SDS dla wieku i płci;</li> <li>karłowatość psychospołeczna;</li> <li>obecność przeciwciał anty-GH podczas skriningu;</li> <li>pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2, którzy nie przestrzegają leczenia lub mają słabą kontrolę metaboliczną;</li> <li>abberacje chromosomowe i dysplazja szkieletu;</li> <li>stosowanie leków mogących mieć wpływ na wzrost;</li> <li>dzieci wymagające leczenia glikokortykosteroidami, przyjmujące przewlekłą dawkę budezonidu <math>\geq 400 \mu\text{g}/\text{dobę}</math>;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia do fazy przedłużonej badania (OLE):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jednoczesne podawanie innych leków mogących mieć wpływ na wzrost (z wyjątkiem leków na ADHD lub hormonalnych terapii zastępczych);</li> <li>ciężkie zdarzenie niepożądane związane z lekiem przyjmowanym podczas badania głównego;</li> <li>pozytywny wynik testu ciążowego.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>            Grupa A: somatogron N=109            Grupa B: somatropina N=115</p> <p>OLE:            Grupa somatogron N=212</p>	
<p><b>C0311002</b> (Maniatis 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie wieloośrodkowe (20 ośrodków) w 5 krajach (Bułgaria, Czechy, Słowacja, UK, USA)</li> <li>badanie prospektywne III fazy, typu cross-over</li> <li>badanie dwuramienne</li> <li>randomizacja: randomizacja wygenerowana komputerowo w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region oraz rodzaj urządzenia wstrzykującego, brak wskazania metody przydzielania interwencji uczestnikom</li> <li>zaślepienie: badanie otwarte,</li> <li>typ hipotezy: brak,</li> <li>okres obserwacji: 6 miesięcy</li> <li>interwencja:            Grupa A: somatogron 0,66 mg/kg mc./tydzień.            Grupa B: somatropina w dawce równoważnej dziennej dawce rhGH przed rozpoczęciem badania, podawana raz dziennie</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 3 do 18 lat;</li> <li>potwierdzona diagnoza GHD (izolowana postać GHD lub GHD jako część wielorakich niedoborów hormonów przysadki mózgowiej);</li> <li>obecne leczenie za pomocą somatropiny Genotropin Pen, Genotropin GoQuick, HumatroPen lub Omnitrope Pen przez <math>\geq 3</math> miesiące przed badaniem przesiewowym;</li> <li>IGF-1 SDS &lt;2</li> <li>u pacjentów poddawanych hormonalnej terapii zastępczej z powodu innych niedoborów hormonalnych i/lub moczówki prostej otrzymywanie zoptymalizowanych i stabilnych schematów leczenia, zgodnie z ustaleniami badacza, przez <math>\geq 3</math> miesiące przed badaniem przesiewowym.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>historia nowotworu lub chemioterapii lub radioterapii;</li> <li>karłowatość psychospołeczna;</li> <li>inne przyczyny niskorosłości takie jak niekontrolowana pierwotna niedoczynność tarczycy i krzywica;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>różnica w zakresie poziomu niedogodności w życiu (LI, ang. overall life interference) między przyjmowaniem somatogronu raz w tygodniu a somatropiną podawaną raz dziennie, oceniana za pomocą kwestionariusza DCOA 1 (ang. <i>Dyad Clinical Outcome Assessment Questionnaire</i>) co 12 tygodni.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyniki dla pozostałych pytań kwestionariusza DCOA 1 (poza LI) po 12 tygodniach każdego ze schematu leczenia;</li> <li>wyniki kwestionariusza DCOA 2 w 24. tygodniu leczenia;</li> <li>wynik kwestionariusza PGIS-IDA (ang. <i>Patient Global Impression Severity Scale-Impact on Daily Activities</i>);</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• abberacje chromosomowe i dysplazja szkieletu;</li> <li>• regularne leczenie za pomocą dziennych lub cotygodniowych wstrzyknięć leków innych niż Genotropin Pen, Genotropin GoQuick, HumatroPen lub Omnitrope Pen</li> <li>• cukrzyca typu 1 lub 2;</li> <li>• obecne leczenie preparatem Genotropin MiniQuick;</li> <li>• historia jakiegokolwiek ekspozycji na długo działający preparat GH;</li> <li>• zakażenie lub podejrzenie zakażenia HIV lub zaawansowana choroba, taka jak AIDS czy gruźlica;</li> <li>• obecność zamkniętych nasad kości;</li> <li>• pozytywny wynik testu ciążyowego</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>            Grupa A: somatrogen N=43            Grupa B: somatropina N=44            Po 3 miesiącach nastąpiła zamiana przyjmowanych leków somatrogen ↔ somatropina</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo oceniane na podstawie zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>
<p><b>CP-4-004</b>  <b>(Zelinska 2017, Zadik 2023)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u>            OPKO Health, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie wielośrodkowe (14 ośrodków) w 7 krajach Europy</li> <li>• badanie prospektywne III fazy, typu cross-over</li> <li>• badanie dwuramienne</li> <li>• randomizacja: randomizacja w stosunku 1:1:1:1. Pierwszych 19 pacjentów włączonych do badania zostało losowo przydzielonych przy użyciu systemu internetowego, stosując następujące warunki: (1) wiek chronologiczny (od 3 do 7 lat, &gt;7 lat), (2) Ht SDS minus docelowy Ht SDS <math>\leq 3</math> i <math>&gt; 3</math>. Z powodu błędu programowania, randomizacja doprowadziła do nieoczekiwanego, nierównego rozkładu pacjentów pod względem Ht SDS minus docelowy Ht SDS i szczytowego poziomu GH w osoczu. W przypadku pozostałych pacjentów w badaniu randomizację przeprowadzono ręcznie, stosując tę samą regułę dynamicznej minimalizacji, ze stratyfikacją w oparciu o: szczytowy poziom GH w osoczu (poziom GH <math>\leq 7</math> ng/mL vs. <math>&gt; 7</math> ng/mL vs. <math>\leq 10</math> ng/mL), pacjenci z poziomem szczytowym GH w osoczu <math>\leq 7</math> ng/mL byli dodatkowo stratyfikowani w oparciu o wiek (<math>\leq 7</math> lat i <math>&gt; 7</math> lat),</li> <li>• zaślepienie: badanie otwarte,</li> <li>• typ hipotezy: brak,</li> <li>• okres obserwacji: 12 miesięcy badanie główne (okres I i II) + do do 84 miesięcy OLE (okres III, IV i V)</li> <li>• interwencja w badaniu głównym:</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 3-10 lat dla dziewcząt i 3-11 lat dla chłopców;</li> <li>• potwierdzona diagnoza GHD (izolowana postać GHD lub GHD jako część wielorakich niedoborów hormonów przysadki mózgowej) na podstawie dwóch różnych testów prowokacyjnych GH, zdefiniowanych jako szczytowe stężenie GH w osoczu <math>\leq 7</math> ng/ml;</li> <li>• wiek kostny nie starszy niż wiek chronologiczny, który nie powinien przekraczać 9 lat dla dziewcząt i 10 lat dla chłopców;</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (rhGH), pacjenci z GHD jako część wielorakich niedoborów hormonów przysadki mózgowej muszą otrzymywać stabilne terapie zastępcze przez <math>\geq 3</math> miesiące przed datą indeksacji (<math>\geq 6</math> miesięcy w przypadku terapii zastępczej tarczycy);</li> <li>• nieprawidłowy wzrost i tempo wzrostania zdefiniowane jako SDS wzrostu <math>\leq -2,0</math> i SDS szybkości wzrostu <math>&lt; -0,7</math> dla wieku chronologicznego i płci (zgodnie ze standardami Pradera);</li> <li>• roczne HV poniżej 25 percentyla dla wieku kostnego (zgodnie ze standardami Pradera);</li> <li>• SDS BMI od -2 do 2 dla wieku chronologicznego i płci zgodnie ze standardami CDC</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczne tempo wzrostania (HV) w 12. miesiącu leczenia</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik odchylenia standardowego szybkości wzrostu (HV) w 12. miesiącu;</li> <li>• zmiana wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej w 12. miesiącu</li> <li>• wskaźnik odchylenia standardowego (SDS) poziomu IGF-1;</li> <li>• bezpieczeństwo oceniane na podstawie zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> <p><u>W ramach fazy przedłużonej (OLE):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczne tempo wzrostania (HV) przez 8 lat;</li> <li>• zmiana SDS wzrostu co 12 miesięcy przez 8 lat;</li> <li>• HV SDS;</li> <li>• zmiana dojrzałości kości;</li> <li>• IGF-1 SDS przez 8 lat;</li> <li>• przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leku (ang. <i>adherence</i>)</li> <li>• immunogenność;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Grupa A: somatogron 0,25 mg/kg mc./tydzień.            Grupa B: somatogron 0,48 mg/kg mc./tydzień.            Grupa C: somatogron 0,66 mg/kg mc./tydzień.            Grupa D: somatropina 0,034 mg/kg/dzień</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>interwencja w OLE:</li> </ul> <p>Grupa A: somatogron 0,66 mg/kg mc./tydzień.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>status: w toku (ang. ongoing)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowy poziom SDS IGF-I <math>\leq 1</math> (standaryzowanego dla wieku i płci);</li> <li>prawidłowy kariotyp 46 XX dla dziewcząt;</li> <li>pisemna zgoda rodzica lub opiekuna.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przebyty lub obecny rozrost guza wewnątrzczaszkowego (potwierdzony przez MRI);</li> <li>historia radioterapii lub chemioterapii;</li> <li>niedożywienie, określone na podstawie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>stężenia albuminy w surowicy poniżej dolnej granicy normy;</li> <li>poziom żelaza w surowicy poniżej dolnej granicy normy</li> <li>SDS BMI <math>&lt; -2</math> dla wieku i płci;</li> </ul> </li> <li>karłowatość psychospołeczna;</li> <li>dzieci urodzone za małe w stosunku do wieku ciążowego</li> <li>obecność przeciwciał anti-GH podczas screeningu;</li> <li>cukrzyca typu 1 lub 2;</li> <li>aberracje chromosomowe i dysplazja szkieletu;</li> <li>zamknięte nasady kości</li> <li>dzieci wymagające leczenia glikokortykosteroidami w dawce większej niż 400 <math>\mu\text{g/d}</math> lub równoważnej, dłużej niż 1 miesiąc w ciągu roku kalendarzowego;</li> <li>zakażenie lub podejrzenie zakażenia HIV lub zaawansowana choroba, taka jak AIDS czy gruźlica</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>            Badanie główne:            Grupa A: somatogron N=109            Grupa B: somatropina N=115</p> <p>OLE:            okres I i II N=53            okres III N=48            okres VI N=44            okres V N=40</p>	

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania randomizowane oceniono z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdz. 4.2.1.2 AKL wnioskodawcy). Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 13. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

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

Wnioskodawca w ramach AKL ocenił ryzyko popełnienia błędu w badaniu CP-4-006 jako niskie we wszystkich domenach, w badaniu C0311002 jako niskie w 5 domenach i w badaniu CP-4-004 jako niskie w 4 domenach. Zdaniem Analityków Agencji ocena wnioskodawcy jest prawidłowa.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W badaniu CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) podczas randomizacji doszło do błędu programowania skutkującego nierównym rozkładem pacjentów pod względem SDS wzrostu i szczytowego poziomu GH w osoczu, przez co w przypadku pozostałych pacjentów w badaniu randomizację przeprowadzono ręcznie.” (str. 70 AKL)
- „Badania CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) stanowiły randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą grup równoległych, z kolei badanie C0311002 (Maniatis 2022) było przeprowadzone w schemacie krzyżowym (ang. *cross-over*). Ponadto, badanie II fazy CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) składało się z pięciu okresów leczenia (I, II, III, IV i V), przy czym w trakcie dwóch pierwszych, (...), somatogon podawano w 3 dawkach: 0,25 mg/kg, 0,48 mg/kg i 0,66 mg/kg.” (str. 70 AKL)
- „Pacjenci przystępujący do badań CP-4-006 i CP-4-004 nie mogli być poddani wcześniejszemu leczeniu rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu. Z kolei kryterium włączenia do badania C0311002 (Maniatis 2022) stanowiło stosowanie leczenia somatropiną przez  $\geq 3$  miesiące przed przystąpieniem do badania. W związku z powyższym pacjenci z badania C0311002 (Maniatis 2022) przyjmowali somatropinę podawaną raz dziennie w dawce równoważnej dziennej dawce rhGH stosowanej przed rozpoczęciem badania.” (str. 70 AKL)
- „Badania CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania somatogonu podawanego raz na tydzień w porównaniu do somatropiny podawanej raz na dobę. Z kolei w badaniu C0311002 (Maniatis 2022) oceniano jakość życia.” (str. 71 AKL)
- „Uwzględniając wyniki z przedłużonej obserwacji badań, okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosił łącznie od 6 miesięcy do 6 lat, odpowiednio w badaniu C0311002 i CP-4-004.” (str. 71 AKL)
- „W związku z tym, że w badaniu C0311002 (Maniatis 2022), obejmującym populację chorych w wieku do 18 lat, oceniano (poza bezpieczeństwem) wyłącznie jakość życia to brak jest oceny efektów klinicznych u pacjentów między 12. a 18. rokiem życia (do badań CP-4-006 i CP-4-004, w których oceniano skuteczność kliniczną, włączono pacjentów między 3. a odpowiednio 12. i 10. rokiem życia).” (str. 71 AKL)
- „W zakresie charakterystyki populacji badań włączonych do analizy odnotowano także różnice pod względem wartości średniego odchylenia standardowego wzrostu (...). Ponadto, większość analizowanej populacji w badaniach stanowiła płeć męska.” (str. 71 AKL)
- „Liczebność populacji w badaniach zakwalifikowanych do analizy również różniła się między poszczególnymi badaniami i wynosiła od 53 do 224 pacjentów, odpowiednio w badaniu CP-4-004 i CP-4-006. (...) Badanie CP-4-004, spośród pozostałych badań włączonych do analizy, obejmuje najdłuższy okres obserwacji pacjentów leczonych somatogonem (łącznie do 6 lat), stąd mimo stosunkowo małej liczebności populacji, zdecydowano się przedstawić wyniki w zakresie zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa leczenia.” (str. 71 AKL)

- „Wyniki badań CP-4-006 i CP-4-004 dla zmiennych ciągle przedstawiane były w większości w odmienny sposób.” (str. 72 AKL)
- „Jednym z ograniczeń analizy jest także przedstawienie wyników kwestionariuszy, wykorzystanych do oceny jakości życia w badaniu C0311002 (Maniatis 2022), częściowo wyłącznie na wykresach” (str. 72 AKL)

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Brak możliwości zaślepienia pacjentów.
- W badaniach CP-4-004 i C0311002 autorzy publikacji nie przedstawili przyjętej hipotezy.
- W badaniach CP-4-004, CP-4-006 oraz C0311002 przyjęto zastępcze punkty końcowe (szybkość wzrostu HV, SDS wzrostu, dojrzałość kości BM, IGF-1, SDS IGF-1, DCOA 1 (prócz niedogodności w życiu LI) i DCOA 2.
- Nie wskazano istotności klinicznej dla większości otrzymanych wyników.
- Brak walidacji wyników dla zastępczych punktów końcowych w badaniach CP-4-004 i CP-4-006 (szybkość wzrostu HV po 12 miesiącach, SDS wzrostu po 12 miesiącach, dojrzałość kości BM).

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- W niniejszej analizie przedstawiono wyniki z doniesienia konferencyjnego do badania CP-4-006 – Wajnrajch 2021, w którym przedstawione zostały długoterminowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu w analizowanej populacji chorych.” (str. 70 AKL)
- „W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów przyjmujących właściwą, tj. zgodną z ChPL, dawkę somatrogonu (0,66 mg/kg/tydzień).” (str. 70 AKL)
- „Ze względu na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem ich konstrukcji (RCT przeprowadzone metodą grup równoległych vs. cross-over), ocenianych punktów końcowych (punkty końcowe dotyczące skuteczności vs. jakość życia), okresu obserwacji (od 6 miesięcy do 6 lat), liczebności populacji (od 53 do 224 pacjentów), a także charakterystyki pacjentów, obejmującej średni wiek pacjentów (od 5,7 do 10,8 lat) oraz średni wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu w odniesieniu do danych referencyjnych (od -4,22 do -2,78) niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników.” (str. 71 AKL)

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń poza tymi wskazanymi przez wnioskodawcę.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił wyniki badań randomizowanych porównujących somatrogon z somatropiną (badanie C0311002 oraz badania główne CP-4-004 i CP-4-006) oraz wyniki dla somatrogonu (faza OLE CP-4-004 i CP-4-006). Szczegółowy opis skuteczności klinicznej znajduje się w rozdziale 4.4 AKL wnioskodawcy.

Badanie C0311002 było jedynym dla którego przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia porównujące schematy cotygodniowy somatrogonem i codzienny somatropiną. W tym celu wykorzystano kwestionariusze: DCOA 1 i 2 oraz PGIS-IDA.

Wyniki dla zmiennych ciągłych z badań CP-4-004 i CP-4-006 przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności somatogonu w badaniu CP-4-006 i CP-4-004**

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD) (LSM dla badania CP-4-006)				MD (95% CI)
		Somatogon	N	Somatropina	N	
<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b>						
HV w 12 miesiącu (w ujęciu rocznym) (SD) (cm/rok)	CP-4-006	10,10	109	9,78	115	0,33 (-0,24; 0,89), p=ns
	CP-4-004	11,9 (3,5)	13	12,5 (2,1)	11	-0,60 (-2,87; 1,67), p=0,60
HV w 6 miesiącu (w ujęciu rocznym) (SD) (cm/rok)	CP-4-006	10,59	109	10,04	115	0,55 (-0,13; 1,23), p=ns
	CP-4-004*	13,5 (5,0)	13	15,0 (2,9)	11	-1,50 (-4,71; 1,71) p=0,36
LI – poziom nieodogodności w życiu (ogólny) (min; max)	C0311002	<b>8,63 (95% CI 5,05; 12,22)</b>	<b>85</b>	<b>24,13 (95% CI 20,61; 27,65)</b>	<b>82</b>	<b>-15,49 (-19,71; -11,27) p&lt;0,0001</b>
<b>Drugorzędowe punkty końcowe</b>						
zmiana SDS wzrostu w 6 miesiącu leczenia (SD)	CP-4-006*	0,54	109	0,48	115	0,06 (-0,01; 0,13), p=ns
	CP-4-004*	0,90 (0,39)	13	1,00 (0,35)	11	0,10 (-0,40; 0,20), p=0,51
zmiana SDS wzrostu w 12 miesiącu leczenia (SD)	CP-4-006**	0,92	109	0,87	115	0,05 (-0,06; 0,16), p=ns
	CP-4-004*	1,45 (0,61)	13	1,51 (0,47)	11	-0,06 (-0,49; 0,37), p=0,79
zmiana dojrzałości kości w 12 miesiącu leczenia (SD) (lata)	CP-4-006*	0,05 (0,09)	104	0,06 (0,1)	102	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,45

Skróty: HV – tempo wzrastania (ang. *height velocity*); LI – poziom niedogodności w życiu (ang. *life interference*); LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); ns – wynik nieistotny statystycznie; SDS – wskaźnik odchylenia standardowego (ang. *standard deviation score*)

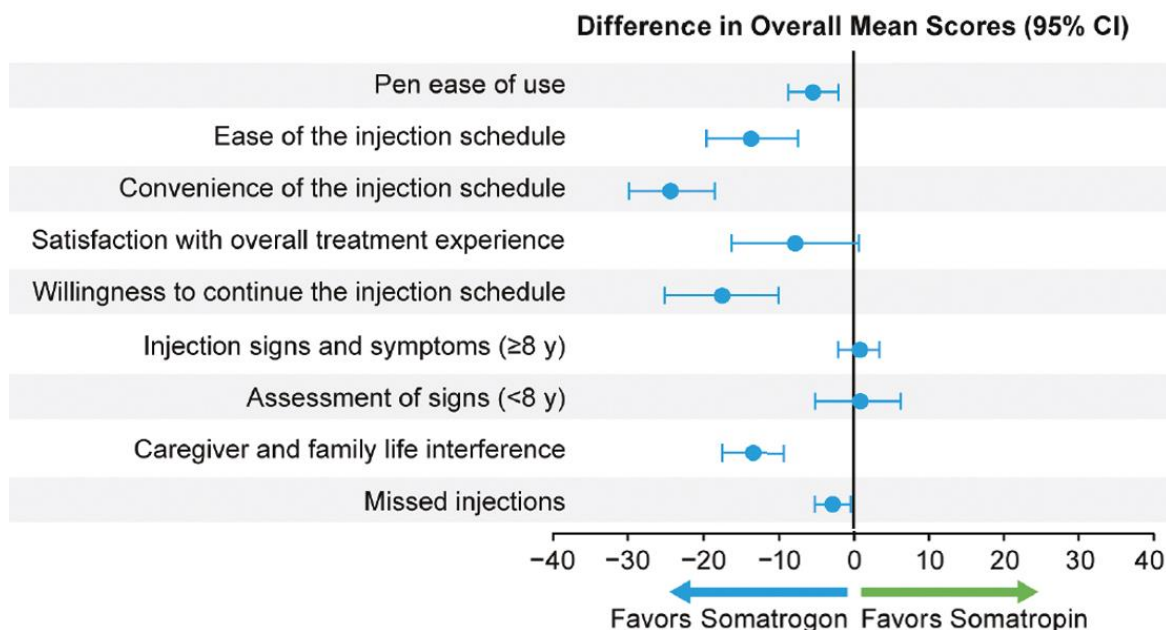
\* wnioskodawca uzupełnił na podstawie strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

\*\* dane uzupełniono na podstawie ChPL Ngenla

\*\*\* dane w 1. tygodniu badania

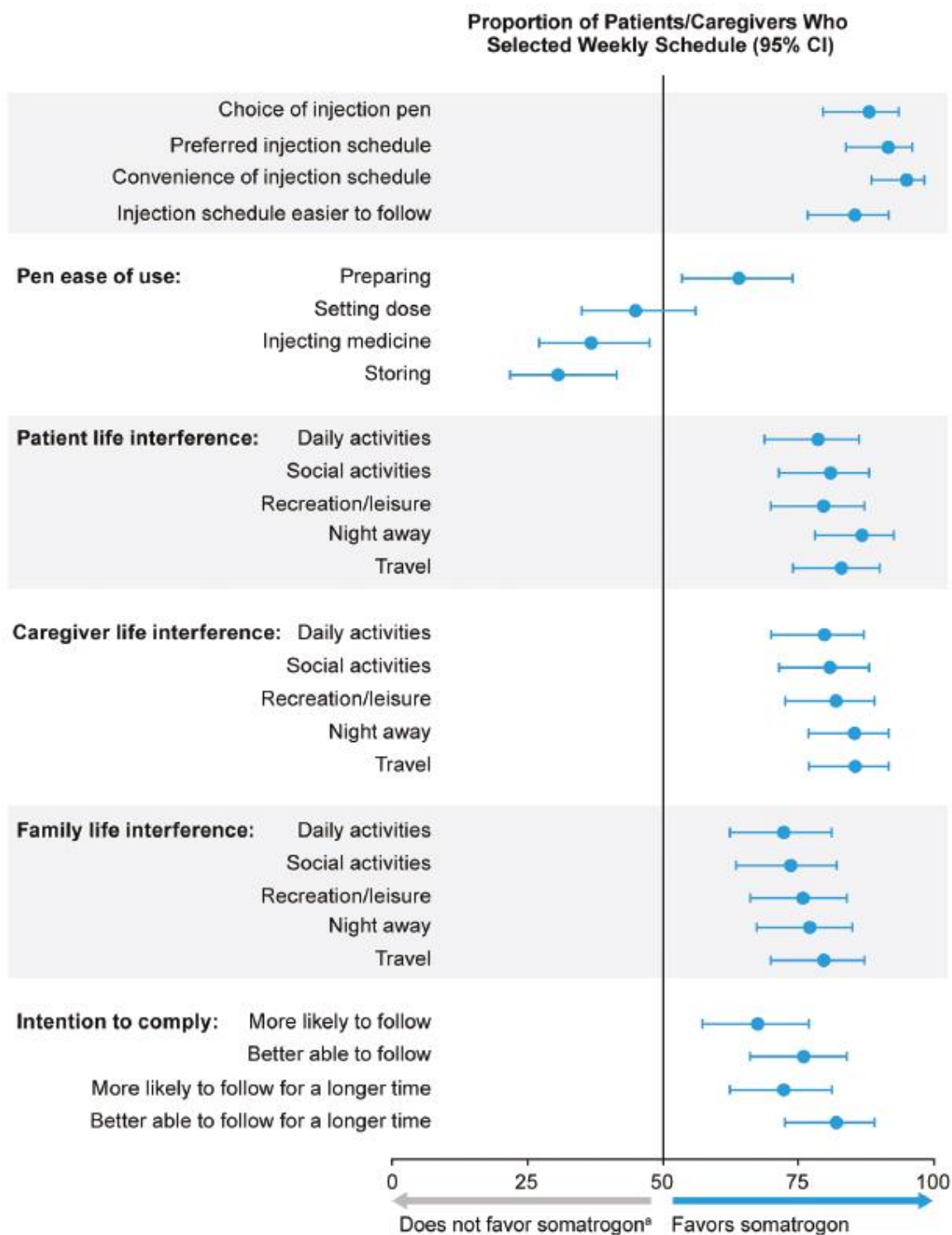
Wynik 0,33 cm/rok dla średniej różnicy HV po 12 miesiącach stosowania STG vs STR wskazuje, że spełniona została hipoteza noninferiority (różnica  $\geq -1,8$  cm/rok) w badaniu CP-4-006. Poziom niedogodności w życiu (LI) był IS niższy w grupie STG vs STP. Różnice między pozostałymi punktami nie były IS.

Wyniki dychotomiczne przedstawiono na wykresach poniżej.

**Wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza DCOA 1 i DCOA 2**

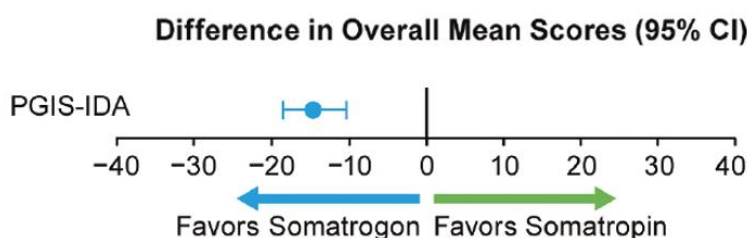
**Ryc. 1. Ocena wyników terapii uzyskana za pomocą kwestionariusza DCOA 1 wypełnionego przez pacjenta i opiekuna. Wyniki otrzymano na podstawie liniowego modelu efektów mieszanych, przedstawiony na skali 0-100. Opiekunowie dzieci <8 lat wypełniali formularz za pacjenta. Niższe wartości oznaczają mniejszy wpływ na czynności dnia codziennego (bardziej korzystny wynik)**

Większość pacjentów wskazała preferencję stosowania schematu z STG. Zanotowano IS różnice na korzyść STG w zakresie łatwości stosowania wstrzykiwacza, wygody i łatwości stosowania schematu iniekcji, gotowości kontynuowania schematu iniekcji oraz niedogodności wpływu na życie opiekuna i rodziny. Brak IS różnic co do preferencji schematu leczenia wystąpił w zakresie: całkowite średnie wyniki objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych ze wstrzyknięciem (pacjenci w wieku ≥8 lat) (95% CI: -2,09; 3,51,  $p=0,6137$ ), ocenę objawów wstrzyknięcia (zgłoszonych przez opiekunów w przypadku pacjentów w wieku <8 lat) (0,56, 95% CI: -5,29; 6,41,  $p=0,8404$ ) oraz ogólne zadowolenie z leczenia somatrogenem (-7,83, 95% CI: -16,42; 0,77,  $p=0,0739$ ). Mimo braku IS różnic, całkowite zadowolenie z leczenia było wyższe w grupie.



**Ryc. 2. Preferencje stosowania codziennych albo cotygodniowych iniekcji (DCOA 2). Wartości po lewej wskazują preferencję terapii somatropiną oraz brak preferencji/brak różnic między dwoma schematami, natomiast po prawej somatrogenem**

Wykazano IS różnice na korzyść STG vs STP w zakresie kwestionariusza DCOA 1: wybór wstrzykiwacza (88,1% vs 11,9%), preferowany schemat iniekcji (91,7% vs 7,1%, brak preferencji 1,2%), wygoda stosowania schematu iniekcji (95,2% vs 4,8%) oraz łatwość stosowania się do zaleceń schematu (85,7% vs 9,5%, brak preferencji 4,8%). Pozostałe domeny dla których uzyskano wyniki IS na korzyść STG to: łatwość stosowania wstrzykiwacza, wygoda i łatwości stosowania schematu iniekcji, gotowość kontynuowania schematu iniekcji oraz niedogodności w życiu pacjenta, opiekuna i rodziny. Wykazano IS różnice na niekorzyść STG vs STP w zakresie sposobu wstrzykiwania i przechowywania leku oraz brak IS dla ustawiania dawki.

**Wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza PGIS-IDA**

Ryc. 3. Ocena wyników terapii za pomocą kwestionariusza PGIS-IDA wypełnionego przez pacjenta i opiekuna. Wyniki na podstawie liniowego modelu efektów mieszanych. Opiekunowie dzieci <8 lat wypełniali formularz za pacjenta. Otrzymane wyniki przedstawiono na skali 0-100. Niższe wartości oznaczają mniejszy wpływ na czynności dnia codziennego (bardziej korzystny wynik)

Pacjenci wskazali, że STG ma IS mniejszy wpływ na czynności życia codziennego niż STP (-14,58, 95%CI: - 18,72; -10,44,  $p < 0,0001$ ).

**4.2.1.2. Wyniki długoterminowej analizy skuteczności**

Do oceny długoterminowej skuteczności stosowania somatogronu włączono wyniki OLE badań klinicznych CP-4-006 (Wajnrajch 2021) oraz CP-4-004 (Zadik 2023). Plakat Wajnrajch 2021 przedstawia wyniki z okresu 12 miesięcy, natomiast Zadik 2023 z okresu do 5 lat po badaniu podstawowym.

**CP-4-006 OLE (Wajnrajch 2021)**

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności somatogronu w badaniu CP-4-006 w fazie OLE (1 rok)

Punkt końcowy	STG → STG*				STP → STG**			
	Początek OLE (SD)	N	12 miesięcy OLE (SD)	N	Początek OLE (SD)	N	12 miesięcy OLE (SD)	N
HV (cm/rok)	-	-	7,98 (1,81)	84	-	-	8,23 (1,88)	78
SDS wzrostu	-2,01 (1,07)	103	-1,46 (0,87)	84	-1,94 (1,13)	108	-1,28 (0,78)	78
BMI, kg/m <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	16,95 (2,29)	104	17,84 (2,86)	91	15,53 (1,73)	108	17,58 (2,29)	81
Wiek kostny (lata)	6,39 (2,76)	103	8,29 (3,08)	78	6,37 (2,68)	108	8,34 (2,95)	69
Dojrzałość kości	0,70 (0,17)	103	0,80 (0,16)	78	0,71 (0,17)	108	0,82 (0,15)	69
Zmiana wieku kostnego w stosunku do wieku chronologicznego	-	-	1,78 (0,84)	68	-	-	1,64 (0,92)	66

Skróty: BMI – ang. *body mass index*; HV – tempo wzrastania (ang. *height velocity*); OLE – faza przedłużona (ang. *open label extension*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SDS – wskaźnik odchylenia standardowego (ang. *standard deviation score*)

\* pacjenci przyjmujący somatogron w głównej części badania

\*\* pacjenci przyjmujący somatropinę w głównej części badania

**CP-4-004 OLE (Zadik 2023)**

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności somatogronu w badaniu CP-4-004 w fazie OLE (faza III – 1 rok, faza IV – 2-4 lat, faza V PEN – 1 rok, pomiary wykonane pod koniec każdego okresu) – SDS wzrostu

Punkt końcowy	1. rok	N	2. rok	N	3. rok	N	PEN	N
Średnia SDS wzrostu (SD)	-2,06 (0,85)	46	-1,59 (0,80)	43	-1,27 (0,93)	38	-0,69 (0,87)	35
Mediana SDS wzrostu (min, max)	-1,93 (-4,51; -0,61)	46	-1,39 (-4,06; 0,18)	43	-1,19 (-3,90; 0,27)	38	-0,66 (-2,86; 1,50)	35

Skróty: SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SDS – wskaźnik odchylenia standardowego (ang. *standard deviation score*).

Wyniki są spójne z przedstawionymi w badaniu głównym.



### 4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa somatrogonu w badaniu CP-4-006 i CP-4-004 – pomiary SDS IGF-1

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD) (LSM dla badania CP-4-006)				MD (95% CI)
		Somatrogen (SD)	N	Somatropina (SD)	N	
SDS IGF-1 na początku badania (SD)	CP-4-006*	-1,95 (0,89)	109	-1,72 ( 0,90)	115	-0,23 (-0,46; 0,00) p=0,05
	CP-4-004*	-2,13 (0,89)	14	-2,12 (0,81)	11	-0,01 (-0,68; 0,66) p=0,98
SDS IGF-1 w 12 miesiącu leczenia (SD)	CP-4-006*	<b>0,65 (1,32)</b>	<b>107</b>	<b>-0,69 (1,09)</b>	<b>110</b>	<b>1,34 (1,02; 1,66) p&lt;0,001</b>
	CP-4-004*	0,36 (0,71)	14	-0,02 (1,49)	11	0,38 (-0,58; 1,34) p=0,44

Skróty: IGF-1 insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*); LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); MD – różnica średnich (ang. *mean difference*); ns – wynik nieistotny statystycznie; SD – średnie odchylenie (ang. *standard deviation*); SDS – wskaźnik odchylenia standardowego (ang. *standard deviation score*)

\* wnioskodawca uzupełnił na podstawie strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

W badaniu CP-4-006 zaobserwowano IS większą wartość SDS IGF-1 w 12 miesiącu w grupie STG vs STP. W czasie trwania badania 29 pacjentów uzyskało SDS IGF-1 > 2 SDS (STG: n = 26; STP; n = 3). Analiza wykazała, że 23 z 26 pacjentów STG miało wykonany pomiar stężenia IGF-1 w czasie 2-3 dni (najwyższy poziom IGF-1, a nie średni). Modyfikacja dawki nastąpiła u 12 pacjentów z STG ze względu na zbyt wysokie wartości (>2) dwóch kolejnych pomiarów IGF-1. Autorzy publikacji Deal 2022 wskazują, że jest niewiele dowodów mówiących o wpływie przejściowo wysokich poziomów IGF-1 na wystąpienie AE, ale wysokie poziomy przez dłuższy czas mogą być szkodliwe. W badaniu CP-4-006 również zaobserwowano większą różnicę między SDS IGF-1 w grupie STG niż STP, choć wyniki te nie były IS.

Komentarz: W ChPL Ngenla znajduje się informacja, że IGF-1 wzrasta w sposób zależny od dawki podczas leczenia somatrogenem, pośrednicząc częściowo w efekcie klinicznym. W przypadku wzrostu stężenia IGF-1 o średnią wartość referencyjną powyżej wartości SDS>2, należy zmniejszyć dawkę STG o 15%. Pomiary stężenia IGF-1 należy wykonać w 4 dniu po podaniu somatrogonu.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa somatogonu w badaniach CP-4-006, CP-4-006 i C0311002 – częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Parametr	Badanie	Czas obserwacji	STG		STP		RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n/N	%	n/N	%		
<b>Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)</b>								
Liczba pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek AE	CP-4-006	12 mies.	95/109	87,2	97/115	84,3	1,03 (0,93; 1,15) p=0,548	0,03 (-0,06; 0,12) p=0,547
	C0311002	6 mies.	47/87	54,0	38/86	44,2	1,22 (0,90; 1,66) p=0,199	0,10 (-0,05; 0,25) p=0,193
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie ze względu na AE	CP-4-006	12 mies.	1/109	0,9	0/115	0,0	3,16 (0,13; 76,84) p=0,479	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,467
	C0311002	6 mies.	1/87	1,1	0/86	0,0	2,97 (0,12; 71,82) p=0,504	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,473
Liczba pacjentów ze zmniejszoną dawką lub czasowego przerwania udziału w badaniu ze względu na AE	CP-4-006	12 mies.	3/109	2,8	2/115	1,7	1,58 (0,27; 9,29) p=0,611	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,610
	C0311002	6 mies.	0/87	0,0	3/86	3,5	0,14 (0,01; 2,69) p=0,193	-0,03 (-0,08; 0,01) p=0,122
Liczba pacjentów z ciężkim AE	CP-4-006	12 mies.	3/109	2,8	2/115	1,7	1,58 (0,27; 9,29) p=0,611	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,610
Liczba pacjentów z poważnym AE	CP-4-006	12 mies.	9/109	8,3	6/115	5,2	1,58 (0,58; 4,30) p=0,368	0,03 (-0,04; 0,10) p=0,365
<b>Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie badania</b>								
Jakiegokolwiek AE	CP-4-004	12 mies.	10/14	71,4	8/11	72,7	0,98 (0,60; 1,60) p=0,943	-0,01 (-0,37; 0,34) p=0,943
<b>Zdarzenia niepożądane potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem</b>								
Jakiegokolwiek AE	CP-4-004	12 mies.	5/14	45,4	0/11	0	8,80 (0,54; 143,82) p=0,127	<b>0,36 (0,09; 0,63) p=0,009</b>

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); n – liczba pacjentów u których zaobserwowano zdarzenie niepożądane; N – liczba pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu; RR – względne ryzyko (ang. *risk ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*).

Analiza wyników immunogenności w badaniu CP-4-006 wykazała, że u 77,1% pacjentów leczonych STG i 15,6% STP w dowolnym momencie badania wykryto obecność przeciwciał przeciwciekowych (ang. *antidrug antibody*, ADA). Analiza post-hoc wykazała, że obecność ADA nie miała wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność terapii. Nie wykryto przeciwciał neutralizujących.

Dla badania CP-4-004 odnotowano częstość występowania ADA na poziomie 14,3% w grupie STG i 9,1% w grupie STP.

Nie zaobserwowano IS różnicy w występowaniu jakichkolwiek TEAE w grupie STG vs STP w obu badaniach, jedynie w badaniu CP-4-004 zidentyfikowano IS częściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w grupie STG w porównaniu do STP.

W zakresie przestrzegania zaleceń dot. leczenia w badaniu CP-4-006 w grupie STG wskaźnik wyniósł 99,4%, a STP 99,7%.

**Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa somatogonu w badaniach CP-4-006 i C0311002 – zdarzenia niepożądane występujące u >10% pacjentów**

Parametr	Badanie	Czas obserwacji	Grupa badana STG		Grupa badana STP		RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n/N	%	n/N	%		
<b>Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)</b>								
Ból w miejscu wstrzyknięcia	CP-4-006	12 mies.	43/109	39,4	29/115	25,2	<b>1,56</b> <b>(1,06; 2,31)</b> <b>p=0,025</b>	<b>0,14</b> <b>(0,02; 0,26)</b> <b>p=0,021</b>
	C0311002	6 mies.	13/87	14,9	11/86	12,7	1,17 (0,55; 2,46) p=0,683	0,02 (-0,08; 0,12) p=0,682
Zapalenie nosogardła	CP-4-006	12 mies.	25/109	22,9	29/115	25,2	0,91 (0,57; 1,45) p=0,690	-0,02 (-0,13; 0,09) p=0,690
	C0311002	6 mies.	13/87	14,9	11/86	12,8	1,17 (0,55; 2,46) p=0,683	0,02 (-0,08; 0,12) p=0,682
Ból głowy	CP-4-006	12 mies.	18/109	16,5	25/115	21,7	0,76 (0,44; 1,31) p=0,324	-0,05 (-0,15; 0,05) p=0,319
	C0311002	6 mies.	6/87	6,9	5/86	5,8	1,19 (0,38; 3,74) p=0,771	0,01 (-0,06; 0,08) p=0,770

Skróty: n – liczba pacjentów w których zaobserwowano zdarzenie niepożądane; N – liczba pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu; RR – względne ryzyko (ang. *risk ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

Wystąpiły IS różnice na niekorzyść STG względem STP dla dwóch zdarzeń niepożądanych: bólu w miejscu wstrzyknięcia i wystąpieniu rumienia. Rumień w miejscu wstrzyknięcia zaobserwowano u 8,3% pacjentów w grupie STG, natomiast nie wystąpił on w grupie STP (RR=20,04, 95% CI: 1,18; 340,16, p=0,038; RD=0,08, 95% CI: 0,03; 0,14, p=0,003).

Tabela z pozostałymi zdarzeniami niepożadanymi występującymi rzadziej niż u 10% pacjentów znajduje się w AKL 4.5.1.2.

#### 4.2.1.4. Wyniki długoterminowej analizy bezpieczeństwa

##### CP-4-004 OLE (Zadik 2023)

**Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa somatogonu w badaniu CP-4-004 w fazie OLE (faza III – 1 rok, faza IV – 2-4 lat, faza V PEN – 1 rok, pomiary wykonane pod koniec każdego okresu)**

Punkt końcowy	1. rok	N	2. rok	N	3. rok	N	PEN	N
Średnia SDS IGF-1 (SD)	0,64 (0,96)	43	0,65 (1,08)	41	1,05 (0,82)	38	1,29 (0,81)	35
Mediana SDS IGF-1 (min, max)	0,58 (-1,66; 2,64)	43	0,68 (-2,23; 2,69)	41	1,09 (-0,96; 2,92)	38	1,25 (-0,34; 2,71)	35

Skróty: IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*); OLE – faza przedłużona (ang. *open label extension*).

Pod koniec fazy OLE jakiegokolwiek TEAE zaobserwowano u 81,3% pacjentów, poważne TEAE u 6,3%, TEAE związane z leczeniem u 14,6% oraz TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia u 8,3%. Wykryto ADA u 37,5% pacjentów. Wśród tych pacjentów przeciwciała anty-hGH i anty-CTP (zmodyfikowany koniec somatogonu) wystąpiły u odpowiednio 88,9% oraz 16,7%. Nie stwierdzono klinicznie istotnej różnicy w HV w ujęciu rocznym i TEAE pomiędzy pacjentami ADA-pozytywnymi i ADA-negatywnymi.

W badaniu CP-4-004 w obu grupach ogólny wskaźnik przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leku wyniósł 98%.

**CP-4-006 OLE (Wajnrach 2021)****Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa somatrogonu w badaniu CP-4-006 w fazie OLE (1 rok)**

Punkt końcowy	STG→STG*				STP→STG**			
	Początek OLE	N	12 miesięcy OLE	N	Początek OLE	N	12 miesięcy OLE	N
SDS IGF-1	0,63 (1,35)	102	1,14 (1,22)	82	-0,70 (1,07)	105	1,28 (1,16)	76
SDS IGFBP-3	-0,05 (0,86)	103	0,27 (0,78)	83	-0,71 (1,00)	106	0,41 (0,88)	76

Skróty: IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*); IGFBP-3 –peptyd wiążący się do insulinopodobnego czynnika wzrostu 3 (ang. *insulin-like growth factor binding peptide 3*); OLE – faza przedłużona (ang. *open label extension*).

Zmniejszenie dawki ze względu na zbyt wysokie SDS IGF-1 było potrzebne u 18,3% pacjentów z grupy STG→STG oraz u 23,1% pacjentów z grupy STP→STG. TEAE wystąpiły u 68,3% w grupie STG→STG i 80,6% w grupie STP→STG. W grupie STP→STG 6 pacjentów przerwało leczenie ze względu na TEAE.

**4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł****4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 1 nową publikację (opublikowana po wyszukiwaniu przeprowadzonym przez Wnioskodawcę) opisującą wyniki analizy jakości życia ocenionego w badaniu CP-4-006.

Odnaleziona publikacja Loftus 2024 bada różnicę w jakości życia u niskorosłych młodych ludzi (ang. *Quality of life in short stature youth*, QoLISSY) po 12 miesiącach stosowania somatrogonu vs somatropiny. QoLISSY jest eksploracyjnym i zwalidowanym punktem końcowym. Wyższe wartości oznaczają wyższą jakość życia. Wyniki dot. jakości życia otrzymano dla 117 pacjentów z badania CP-4-006, których podzielono na dwie grupy wiekowe: pacjenci <7 lat wypełniali kwestionariusz QoLISSY-Parent wraz z opiekunem, natomiast pacjenci ≥7 lat wypełniali samodzielnie QoLISSY-Child. Całkowita średnia zmiana w wynikach kwestionariusza QoLISSY-Parent u dzieci poniżej 7 lat w grupie STG (N=17) wyniosła 8,5 (95% CI: 1,1; 15,9) i była porównywalna do grupy STP (N=17) 8,5 (95% CI: 2,3; 14,7). Dla pacjentów ≥7 lat wypełniających QoLISSY-Child różnica wyników kwestionariuszy po 12 miesiącach wyniosła 13,0 (95% CI: 5,8; 20,2) dla STG i 7,8 (2,7; 13,0) dla STP, natomiast opiekunów wypełniających QoLISSY-Parent 13,0 (95% CI: 4,0; 22,0) i 6,6 (95% CI: -0,2, 13,4). Autorzy wskazują, że wyniki te było podobne pomiędzy porównywanymi schematami leczenia.

Autorzy publikacji sugerują, że większy wzrost prawdopodobnie wpływa na wyższą jakość życia związaną ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL), wskazując, że mniejsze obciążenia terapią może przekładać się na lepsze stosowanie się do zaleceń dotyczących leczenia.

**ChPL Ngenla (aktualizacja 6.12.2024 r.)**

Działania niepożądane występujące bardzo często (≥1/10): ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień, świąd, obrzęk, stwardnienie tkanki, zasinienie, krwotok, uczucie ciepła, przerost tkanki, stan zapalny, deformacja, pokrzywka), gorączka.

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

W AKL wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania STG na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) / EudraVigilance oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) i WHO Uppsala Monitoring Centre. Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano 05.06.2023 r. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, które nie zostały ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ngenla, aktualnej na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.6 AKL wnioskodawcy.

Analicyści Agencji w dniu 15 lutego 2024 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL i EMA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania STG.

### 4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w ramach weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa somatrogonu włączył do przeglądu systematycznego 3 badania: CP-4-004 (Zelinska 2017), CP-4-006 (Deal 2022) i C0311002 (Maniatis 2022) porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo schematu cotygodniowego przyjmowania somatrogonu vs codziennej somatropiny. Dla badań CP-4-004 oraz CP-4-006 dostępne były wyniki fazy przedłużonej, odpowiednio 5 lat (Zadik 2023) oraz 12 miesięcy (Wajnrajch 2021), w których wszyscy pacjenci przyjmowali STG. Wyniki są spójne z przedstawionymi w badaniach głównych.

Dla pierwszorzędnego punktu końcowego tj. szybkość wzrostu (HV) w 12 miesiącu, w badaniach CP-4-006 i CP-4-004, nie zaobserwowano IS różnic. Jednakże w badaniu CP-4-004, HV było niekorzystne dla STG vs STR: -0,60 (-2,87; 1,67),  $p=0,60$ . W badaniu CP-4-006 została spełniona hipoteza non-inferiority – STG jest nie gorszy od STP w zakresie szybkości wzrostu. Również dla drugorzędowych punktów końcowych: zmiana SDS wzrostu i zmiana dojrzałości kości nie wystąpiły IS różnice pomiędzy dwoma interwencjami. Wyniki fazy OLE były spójne z wspomnianymi wyżej wynikami badań głównych.

W przypadku punktu końcowego SDS IGF-1 zaobserwowano IS większe wartości w grupie STG w badaniu CP-4-006, natomiast brak IS różnic w badaniu CP-4-004. Mimo to, w OLE CP-4-004 pojawiają się wyższe wartości SDS IGF-1 dla STG niż STP – w przypadku, gdy SDS IGF-1  $>2$  konieczne jest zmniejszenie dawki leku.

W analizie bezpieczeństwa badania CP-4-004 wykazano, że w grupie STG IS częściej pojawiały się zdarzenia niepożądane potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem, natomiast w badaniu CP-4-006 IS częściej wystąpił ból i rumień w miejscu wstrzyknięcia. Częstsze występowanie bólu oraz rumienia w miejscu wstrzyknięcia może być związane ze znacznie większą objętością STG, gdyż jest podawany raz na tydzień, w porównaniu do STP podawanej codziennie. W obu badaniach w zakresie immunogenności, u większej liczby pacjentów wystąpiły ADA w grupie STG niż w STP, lecz analiza post-hoc nie wykazała ich wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność terapii. Średni wskaźnik przestrzegania zaleceń dot. przyjmowania leku (ang. *adherence*) był na podobnym poziomie w grupie STG i STP.

W badaniu C0311002 jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano poziom niedogodności w życiu (LI) i wyniki wskazują na IS różnicę na korzyść STG w ramach kwestionariusza DCOA 1. Większość pacjentów IS częściej wskazała schemat z użyciem somatrogonu jako preferowany, ocenę objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz ogólnego zadowolenia z leczenia (brak IS). Pytani uczestnicy badania wskazali STG jako preferowaną opcję leczenia pod względem wyboru wstrzykiwacza, wpływu na życie codzienne pacjenta, opiekuna i rodzinne oraz intencję przestrzegania zaleceń. Wyniki IS niekorzystne dla schematu z STG zaobserwowano w ramach kwestionariusza DCOA 2 w zakresie: przechowywania i wstrzykiwania leku, natomiast brak IS dla ustawiania dawki. Na podstawie kwestionariusza PGIS-IDA, schemat z STG IS mniej wpływa na czynności życia codziennego niż STP.

Dodatkowo, analitycy zidentyfikowali publikację Loftus 2024, w której opisane zostały eksploracyjne wyniki dla jakości życia w badaniu CP-4-006 w grupach STG vs STP. W grupie pacjentów  $\geq 7$  lat raportowano wyższe wartości jakości życia mierzonych za pomocą QoLISSY-Child, a w grupie poniżej  $< 7$  lat porównywalne wartości mierzone za pomocą QoLISSY-Parent oraz QoLISSY-Child w obu grupach, nie zaobserwowano różnic IS.

W trakcie analizy zidentyfikowano pewne ograniczenia mogące wpłynąć na wnioskowanie:

- Badania CP-4-006 i C0311002 charakteryzowały się stosunkowo krótki okresem przyjmowania STG.
- We wszystkich badaniach występowały zastępcze punkty końcowe (m. in. szybkość wzrostu po 12 miesiącach, stężenie IGF-1).
- W badaniach niemożliwe było zaślepienie pacjentów ze względu na odmienne schematy podawania leków.
- Badania CP-4-006 i C0311002 oraz OLE CP-4-004 nie przedstawiły wyników innego dawkowania somatrogonu, mimo iż u części pacjentów zmniejszono dawki leku ze względu na zbyt wysokie stężenie IGF-1.
- Nie wskazano istotności klinicznej dla większości punktów końcowych.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej refundacji somatrogonu (Ngenla) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.

##### Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

##### Porównywane interwencje

Analizowaną interwencję, tj. somatrogen (STG) porównano z finansowaną w ramach istniejącego programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)” somatotropiną (STP). Uwzględniono wszystkie produkty lecznicze, tj. Genotropin, Norditropin NordiFlex oraz Omnitrope.

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (ze względu na brak współpłacenia wyniki analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

##### Horyzont czasowy

Przyjęto roczny horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

„Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych nie było konieczne z uwagi na przyjęty roczny horyzont czasowy analizy”.

##### Model

W ramach CMA nie uwzględniono efektów zdrowotnych, tym samym w modelowaniu uwzględniono jedynie koszty. Jedynie w celu oszacowania CUR uwzględniono dane dot. użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji NICE TA188 dot. oceny somatropiny w leczeniu zaburzeń wzrostu u dzieci.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował:

- alternatywne dawkowanie somatropiny
- alternatywne wartości użyteczności stanu zdrowia w wyniku zastosowanego leczenia.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca wskazał, iż wyniki dotyczące porównania bezpieczeństwa terapii somatrogenem z somatotropiną nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między obiema terapiami w zakresie większości ocenianych punktów końcowych (patrz rozdz. 4 AWA). W CMA nie szacowano efektów zdrowotnych, natomiast w celu oszacowania CUR uwzględniono dane dot. użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji NICE TA188.

## Uwzględnione koszty

W ramach analizy uwzględniono jedynie koszty leków (somatrogonu i somatropiny). Wnioskodawca w analizie przedstawił dane kosztowe dla STP na podstawie danych z przetargów z lat 2018-2023, jednak w modelowaniu uwzględnił jedynie dane z ostatniego odnalezionego przetargu.

**Tabela 22. Koszty wnioskowanej interwencji**

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Koszt NFZ za mg [zł]
<b>Wariant z RSS</b>					
Ngenla 24 mg					
Ngenla 60 mg					
<b>Wariant bez RSS</b>					
Ngenla 24 mg					
Ngenla 60 mg					

**Tabela 23. Koszty somatropiny**

Numer postępowania	Koszt brutto za mg [zł]	Koszt netto za mg [zł]
ZZP.ZP.411.65.2023	63,50	58,80

Na podstawie Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2022 r. roczne zużycie somatropiny w 2022 r. dla pacjentów w PL B.19. wynosiło 1 688 368 mg (Uchwała NFZ). Zgodnie z zapisem Uchwały z PL B.19 w 2022 roku korzystało 5 040 dzieci. Na tej podstawie oszacowano średnie zapotrzebowanie na somatropinę na jednego pacjenta, które następnie wykorzystano do obliczenia rocznych kosztów leczenia somatropiną. Do oszacowania rocznych kosztów leczenia somatrogonem użyto zapotrzebowania jak dla somatropiny oraz proporcjonalnego współczynnika zużycia somatrogonu względem somatropiny (3,14).

Zgodnie z zarządzeniem 175/2023/DGL, nabycie leków niezbędnych do realizacji programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)”, odbywa się po przeprowadzeniu wspólnego postępowania o udzielenie zamówienia publicznego.

Koszty podania leków, kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, diagnostyki i monitorowania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych zostały pominięte, wnioskodawca określił je jako nieróżniące.

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności uwzględniono na podstawie publikacji NICE TA188, w której uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego z leczenia somatotropiną wiązało się ze wzrostem użyteczności mieszczącym się w przedziale 0,04 do 0,189. W wariantcie podstawowym przyjęto średnią z przedstawionego zakresu tj. 0,115.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej z RSS (bez RSS)**

Parametr	STG	STP
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie STG w miejsce STP jest

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W CMA nie szacowano efektów zdrowotnych, natomiast w celu oszacowania CUR uwzględniono dane dot. użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji NICE TA188.

W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia.

W analizie wnioskodawcy z uwagi na fakt, że jedynym czynnikiem różnicującym w analizie CUR są koszty, cena zbytu netto wnioskowanej technologii, o której mowa w §5 ust. 6 pkt 3 będzie taka sama jak cena zbytu netto opisana w §5 ust. 4 Rozporządzenia MZ.

W związku z brakiem wykazania wykazaniem somatrogonu nad somatropiną na podstawie badań przedstawionych w AKL wnioskodawcy w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wartość ceny zbytu produktu leczniczego Ngenla, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi dla prezentacji zawierającej 24 mg [redacted], natomiast dla prezentacji zawierającej 60 mg [redacted]

Oszacowane wartości progowe są [redacted]

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował:

- alternatywne dawkowanie somatropiny
- alternatywne wartości użyteczności stanu zdrowia w wyniku zastosowanego leczenia.

W ramach analiz wnioskodawcy nie przeprowadzono wielokierunkowej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości.

**Tabela 25. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości**

Wariant	Całkowity koszt leczenia [zł]		Koszt inkrementalny	Różnica kosztu inkrementalnego względem wariantu podstawowego
	STG	STP		
<b>Z uwzględnieniem RSS</b>				
<b>Analiza podstawowa</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0
Dawkowanie somatropiny: 0,025 mg/kg*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie somatropiny: 0,035 mg/kg*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wzrost wartości użyteczności wynikający z leczenia hormonem wzrostu: 0,04	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wzrost wartości użyteczności wynikający z leczenia hormonem wzrostu: 0,189	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Bez uwzględnienia RSS</b>				
<b>Analiza podstawowa</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0
Dawkowanie somatropiny: 0,025 mg/kg*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie somatropiny: 0,035 mg/kg*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wzrost wartości użyteczności wynikający z leczenia hormonem wzrostu: 0,04	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wzrost wartości użyteczności wynikający z leczenia hormonem wzrostu: 0,189	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* Opis wariantu przedstawiony przez wnioskodawcę, w rzeczywistości zmianie ulega szacowane roczne zapotrzebowanie na somatrogon



Należy zwrócić uwagę, iż pomimo możliwości stosowania innego dawkowania produktu leczniczego Ngenla w ramach analizy wrażliwości nie uwzględniono takiego wariantu. Należy zwrócić uwagę, iż pomimo możliwości stosowania innego dawkowania produktu leczniczego Ngenla w ramach analizy wrażliwości nie uwzględniono takiego wariantu. Według opinii ekspertów konieczność obniżenia dawki leku o ok. 15% może dotyczyć 10–20% leczonych. Uwzględniając powyższe oszacowane koszty wnioskowanego leku mogą być w niewielkim stopniu zawyżone.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W ramach AE wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. Wybór analizy argumentował wynikami przedstawionymi w AKL, które wskazywały, iż somatogron jest nie gorszy niż somatotropina w 12 miesięcznym okresie obserwacji z zakresie m. in. rocznego tempa wzrastania, zmiany SDS wzrostu w stosunku do wartości początkowej oraz zmiany dojrzałości kości. Równocześnie należy mieć na uwadze, iż w ramach uzasadnienia wyboru grupy limitowej wnioskodawca powołał się na różnice w dawkowaniu, które „w istotny sposób wpływają na uzyskiwany efekt zdrowotny”. Tym samym wybór CMA jako jedynej techniki analitycznej budzi wątpliwości.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca mając na uwadze finansowanie w ramach programu lekowego oraz brak dodatkowych dopłat z perspektywy pacjenta przeprowadził AE wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	W AE wnioskodawcy przyjęto rocznych horyzont czasowy, co jest zasadne w przypadku przeprowadzenia CMA, natomiast należy zwrócić na wątpliwości dotyczące wyboru techniki analitycznej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	W ramach AE wnioskodawca przeprowadził CMA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	W ramach AE wnioskodawca przeprowadził CMA – porównywane są jedynie koszty.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której uwzględniono jedynie alternatywne dawkowanie somatropiny oraz alternatywne wartości użyteczności stanu zdrowia w wyniku zastosowanego leczenia. Należy jednak zwrócić uwagę na niedokładność opisów wariantów oraz pominięcie testowania kluczowych parametrów, w szczególności ceny komparatora.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 4)

„Pewnym ograniczeniem analizy jest brak jednakowego dawkowania somatropiny w przeliczeniu na kg masy ciała pacjentów. Opisany w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakres dawkowania 0,025-0,035 mg/kg ma wpływ na oszacowanie zwiększonego proporcjonalnie zużycia somatogonu względem somatropiny i tym samym na oszacowanie całkowitych kosztów leczenia somatogonem. Niemniej jednak niepewność w tym zakresie uwzględniono w scenariuszach analizy wrażliwości i wskazano na przedział różnicy kosztów całkowitych pomiędzy leczeniem somatogonem a dotychczasowym leczeniem somatropiną”.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca wskazał, iż testowane jest alternatywne dawkowanie somatropiny. Przedstawiony przez wnioskodawcę opis scenariusza jest nieprecyzyjny, w rzeczywistości odnosi się on wyłącznie do uwzględnienia zmienności łącznej dawki somatogonu, w zależności od masy ciała pacjentów. Jednocześnie pomimo możliwości modyfikacji dawkowania somatogonu, ze względu na brak danych wnioskodawca nie testował alternatywnych wartości tego parametru co stanowi ograniczenie analizy. Należy zaznaczyć, że według opinii ekspertów konieczność obniżenia dawki leku o ok. 15% może dotyczyć 10–20% leczonych. Uwzględniając powyższe oszacowane koszty wnioskowanego leku mogą być w niewielkim stopniu zawyżone (ok. 2-3%).

Dodatkowo wątpliwości analityków budzi wybranie CMA jako typu analizy. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT Analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne. Wnioskodawca wskazał, iż „Wybór tej techniki analitycznej wynikał z braku istotnych statystycznie różnic skuteczności i bezpieczeństwa somatogonu względem komparatora – somatropiny”. Należy mieć jednak na uwadze, iż w przypadku wybranych punktów końcowych występowały istotne statystycznie różnice, w tym na niekorzyść wnioskowanej interwencji (szczegóły w rozdz. 4.3 niniejszej AWA).

Należy mieć również na uwadze, iż w rekomendacji refundacyjnej CADTH 2022 wskazano, iż w ramach analizy ekonomicznej wykorzystano technikę analizy kosztów użyteczności (podkreślenia wymaga fakt, iż w ocenie CADTH uwzględniono badania kliniczne inne niż w niniejszej AWA – uwzględniono CP-4-009 na populacji japońskiej, nie uwzględniono CP-4-004). Z kolei w ocenie dokonanej przez NICE porównano jedynie koszty stosowania somatogonu względem somatropiny, ze względu na przyjęcie założenia o porównywalnej skuteczności. W pozostałych ocenach nie wskazano metodyki oceny ekonomicznej lub wskazano, iż odstąpiono od pełnej oceny HTA.

Jednocześnie, w ramach przedstawionego uzasadnienia dla utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej wnioskodawca wskazał: „Różnice wynikające z dawkowania poszczególnych substancji czynnych (somatogon, somatropina) w istotny sposób wpływają na uzyskiwany efekt zdrowotny – mają bezpośredni wpływ na jakość życia pacjentów oraz przestrzeganie zaleceń lekarza. Podawanie somatogonu 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 somatogonu 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”.

Poważne wątpliwości zatem budzi przedstawiony wniosek o terapeutycznej równorzędności porównywanych technologii medycznych, szczególnie mając na uwadze wskazany przez wnioskodawcę istotny wpływ różnic w dawkowaniu na uzyskiwany efekt zdrowotny.

Należy także wskazać, iż w rozdziale 5.2 AE wnioskodawcy błędnie wskazano, iż

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym. Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj pozostałych danych wejściowych do modelu.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W ramach analizy uwzględniono jedynie koszty leków (somatrogonu i somatropiny). Wnioskodawca w analizie przedstawił dane kosztowe dla STP na podstawie danych z przetargów z lat 2018-2023, jednak w modelowaniu uwzględnił jedynie dane z ostatniego odnalezionego przetargu. Poważne wątpliwości budzi uwzględnienie w oszacowaniach **jedynie najwyższego kosztu somatropiny za 1 mg z całego zakresu dostępnych danych**.

Mając na uwadze, iż w związku wyborem techniki analitycznej, w ramach której porównywane są wyłącznie koszty stosowania porównywanych interwencji, oraz przyjęcie przez wnioskodawcę kosztu za mg jako jedynego kosztu różniącego, uwzględnienie alternatywnych wartości kosztowych w ramach analizy wrażliwości wydaje się kluczowe. Szczególnie należy mieć na uwadze, iż zgodnie z danymi z przetargów uwzględnionymi w AE wnioskodawcy koszty brutto za 1 mg somatropiny od 30.01.2018 r. do 11.03.2022 r. mieścił się w zakresie 10,13 zł/mg do 14,62 zł/mg. Natomiast w ramach przetargu datowanego na 20.04.2023 r koszt za 1 mg somatropiny wyniósł 58,8 zł, co jest wartością ponad 4 krotnie wyższą od najwyższego kosztu za 1 mg we wcześniejszym okresie. Wnioskodawca w ramach AE w rozdz. 2.6.1 odniósł się do braków w dostępności somatropiny, związanych z zwiększonym popytem i opóźnieniami w produkcji, a także ryzykiem związanym z przystępowaniem do przetargów. Brak uwzględnienia alternatywnych wartości kosztowych wiąże się ze znacznym ograniczeniem wiarygodności AE wnioskodawcy, w związku z czym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w rozdziale 5.3.4 niniejszej AWA.

Należy zwrócić uwagę, iż w analizach wnioskodawcy uwzględniono jedynie dawkę podstawową tj. 0,66 mg/kg m.c. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazał, iż „dawkę można zaokrąglić w górę lub w dół w oparciu o specjalistyczną wiedzę lekarza na temat indywidualnych potrzeb pacjenta. W ChPL istnieją zapisy o tym, że w razie konieczności można dostosować dawkę somatrogonu na podstawie tempa wzrastania, działań niepożądanych, masy ciała czy stężenia IGF-1 w surowicy, jednak brak jest informacji o konkretnej dawce leku o jaką potencjalnie miałyby być zmieniona. Pomimo możliwości dostosowania dawki leku (zmniejszenie/zwiększenie) wydaje się jednak, że średnio najczęstszą przyjmowaną dawką przez pacjentów będzie wartość 0,66 mg/kg masy ciała, czyli wartość nominalna prezentowana w ChPL. Wyniki analiz BIA oraz AE będą uwzględniały zatem parametr wejściowy w postaci dawki uśredniony dla docelowej populacji, a zatem w założeniu najbardziej wiarygodny”. Zdaniem analityków Agencji brak uwzględnienia alternatywnego dawkowania, w tym brak testowania takiej możliwości wiąże się z ograniczeniem wiarygodności przedstawionych analiz.

Pozostałe wykorzystane dane wejściowe, w tym wartości użyteczności stanów zdrowia nie budzą zastrzeżeń.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca walidację wewnętrzną przeprowadził poprzez wprowadzenie wartości zerowych dla kosztów interwencji i komparatora. Sprawdzono wyniki przy zmianie parametrów na wartości graniczne. Nie odnaleziono błędów.

#### Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny, w ramach którego nie odnaleziono pełnotekstowej analizy ekonomicznej spełniającej kryteria włączenia do przeglądu.

Odnaleziono zostały dwa abstrakty konferencyjne (ISPOR 2022), w których przeprowadzono porównanie efektywności kosztowej zastosowania somatrogonu względem somatropiny.

„W obu publikacjach (Rivolo 2022, Mehl 2022) wyniki oparto na modelowaniu Markova i perspektywie płatnika. W modelach uwzględniono efekt zdrowotny w postaci zmiany użyteczności stanu zdrowia zależnej od zmian współczynnika SD wzrostu oraz uwzględniono zmniejszenie użyteczności wynikające z podawania leku codziennie (somatropina) względem podawania raz w tygodniu (somatrogon)”.

„Wyniki z abstraktu Rivolo 2022 wskazują na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci od 0,19 do 0,43 QALY w pięciu analizowanych krajach: USA, Kanada, Hiszpania, Szwecja, Irlandia w wyniku zastosowania somatogonu oraz jego efektywność kosztową względem leczenia somatropiną.

Wyniki z abstraktu Mehl 2022 z perspektywy płatnika w Niemczech wiązały się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 0,5 QALY oraz wzrostu wydatków płatnika na poziomie €95,499. Z kolei wyniki z perspektywy Wielkiej Brytanii wiązały się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 0,54 QALY oraz wzrostu wydatków o ok. £27,991”.

W wyszukiwaniu weryfikacyjno-aktualizującym analitycy Agencji odnaleźli 2 publikacje (Crespo 2023, Rivolo 2023) opublikowane po dacie złożenia wniosku, dotyczące kosztowej efektywności somatogonu względem somatropiny.

W publikacji Crespo 2023 uwzględniono porównanie efektywności kosztowej stosowania STG i STP w populacji dzieci w Hiszpanii. Wykorzystano model Markova, założono wiek wejścia pacjentów do modelu na 3-12 lat, terapia kończyła się w momencie osiągnięcia 18 r. ż. Uwzględniono koszty leków oraz koszty monitorowania leczenia. Uwzględniono 3% dyskontowanie dla efektów zdrowotnych i kosztów. Użyteczności wykorzystano na podstawie NICE TA188. Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności oraz kosztów efektywności.

Łączne koszty w ramieniu somatogonu wyniosły 72 675 €, natomiast w ramieniu somatropiny 66 204 €, przy uzyskanych odpowiednio 7,544 QALY oraz 7,119 QALY. ICUR wyniósł 19 259 €/QALY.

Dodatkowo porównano efekt zdrowotny w postaci uzyskanego wzrostu, gdzie w ramieniu STG wzrost na koniec terapii wyniósł 170,28 cm, a w ramieniu STP 166,17 cm. Dodatkowy koszt za każdy dodatkowy 1 cm uzyskany w porównaniu do terapii STP wyniósł 1 574 €/cm.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazały, iż somatrogen z 61% prawdopodobieństwem będzie efektywny kosztowo w porównaniu do stosowania somatropiny (przy proggu opłacalności wynoszącym 25 000 €), oraz 12,4% prawdopodobieństwem będzie terapią dominującą.

W publikacji Rivolo 2023 uwzględniono porównanie efektywności kosztowej stosowania STG i STP w populacji dzieci w Irlandii. Wykorzystano model Markova, założono wiek wejścia pacjentów do modelu na 3-12 lat, w dożywnym horyzoncie. Uwzględniono koszty leków oraz koszty monitorowania leczenia. Uwzględniono 4% (zakres 0-10%) stopę dyskonta dla dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów. Użyteczności wykorzystano na podstawie NICE TA188, Foo 2019, Christensen 2010 oraz Takeda 2010. Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności oraz kosztów efektywności.

Łączne koszty w ramieniu somatogonu wyniosły 91 746 €, natomiast w ramieniu somatropiny 109 294 €, przy uzyskanych odpowiednio 7,03 QALY oraz 6,75 QALY. Somatrogen był terapią dominującą.

Dodatkowo porównano efekt zdrowotny w postaci uzyskanego wzrostu, gdzie w ramieniu STG dodatkowy wzrost uzyskany w czasie trwania terapii wyniósł 55,71 cm, a w ramieniu STP 52,86 cm. Dodatkowy koszt za każdy dodatkowy 1 cm uzyskany w porównaniu do terapii STP wyniósł -421 €/cm (uzyskanie dodatkowego wzrostu względem komparatora wiązało się z oszczędnościami).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazały, iż somatrogen z 100% prawdopodobieństwem będzie terapią dominującą (skuteczniejszy i tańszy od somatropiny).

#### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej z uwagi na zastosowaną technikę minimalizacji kosztów.

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

W analizie podstawowej wnioskodawca przedstawił dane kosztowe dla STP na podstawie danych z przetargów z lat 2018-2023, jednak w modelowaniu uwzględnił jedynie dane z ostatniego odnalezionego przetargu. Zgodnie z danymi z przetargów uwzględnionymi w AE wnioskodawcy koszty brutto za 1 mg somatropiny od 30.01.2018 r. do 11.03.2022 r. mieścił się w zakresie 10,13 zł/mg do 14,62 zł/mg. Natomiast w ramach przetargu datowanego na 20.04.2023 r. koszt za 1 mg somatropiny wyniósł 63,5 zł, co jest wartością ponad 4-krotnie wyższą od najwyższego kosztu za 1 mg we wcześniejszym okresie.

Do przeprowadzenia oszacowań własnych analitycy Agencji wykorzystali również dane NFZ od stycznia 2014 r. do czerwca 2023 r. Minimalny koszt brutto za 1 mg somatropiny w tym okresie wynosił 10,13 zł (kwiecień 2023 r.), natomiast maksymalny 16,35 zł (wrzesień 2016 r.). Należy również zauważyć, iż zgodnie z danymi NFZ koszt

brutto za 1 mg somatropiny zmieniał się w czasie, jednak w okresie do czerwca 2021 r. do maja 2023 r. nie przekraczał 11 zł (w czerwcu 2023 r. wyniósł już 16,01 zł).

Mając na uwadze zmienny charakter kształtowania się cen analitycy Agencji w przeprowadzonych oszacowaniach własnych uwzględnili koszt minimalny (z okresu poprzedzającego przetarg datowany na 20.04.2023 r.) oraz alternatywny (tj. maksymalny z okresu poprzedzającego przetarg datowany na 20.04.2023 r.). Wszystkie pozostałe wartości były zgodne z analizą podstawową wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie STG w miejsce STP przy minimalnym koszcie STP jest

Stosowanie STG w miejsce STP przy alternatywnym (tj. najwyższym z okresu poprzedzającego przetarg datowany na 20.04.2023 r.) koszcie somatropiny jest

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 27. Wyniki obliczeń własnych Agencji – przy minimalnym koszcie somatropiny, wyniki z RSS (bez RSS)**

Parametr	STG	STP
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		

**Tabela 28. Wyniki obliczeń własnych Agencji – przy alternatywnym koszcie somatropiny, wyniki z RSS (bez RSS)**

Parametr	STG	STP
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		

## 5.4. Komentarz Agencji

Do głównych ograniczeń AE wnioskodawcy należały przede wszystkim uwzględnienie przez wnioskodawcę danych kosztowych dla somatropiny wyłącznie z ostatniego odnalezionego przetargu. Należy zaznaczyć, iż przyjęty przez wnioskodawcę koszt był ponad 4-krotnie wyższy od jakiegokolwiek innej wartości z przedstawionego przez wnioskodawcę zakresu danych. Poważne wątpliwości budzi przyjęcie jedynie najwyższego kosztu komparatora i brak testowania alternatywnych wariantów kosztowych w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia własne, przeprowadzone przez analityków Agencji wskazały, że przyjęcie alternatywnego kosztu somatropiny wiązało się z

Dodatkowo wątpliwości budzi wybór typu analizy (CMA), w szczególności mając na uwadze, iż zgodnie z argumentacją wnioskodawcy, inny schemat dawkowania somatogonu niż somatropiny w istotny sposób wpływa na uzyskiwany efekt zdrowotny. Tym samym mając na uwadze ww. istotne różnice w uzyskiwanym efekcie zdrowotnym

wskazane byłoby przeprowadzenie modelowania w celu oszacowania wielkości uzyskiwanego efektu zdrowotnego

Należy także zwrócić szczególną uwagę, iż somatropina (technologia alternatywna) znalazła się na wykazie produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na dzień 12 lutego 2024 r. zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 7 lutego 2024 r.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

*Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z re-fundacją somatogonu (Ngenla) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, w ramach istniejącego programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)”.*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywa wspólna tożsama z perspektywą NFZ.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

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

Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami projektu programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)”.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Ngenla.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Ngenla w ramach programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)” w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

##### Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oceniającą wpływ zmiany liczebności populacji (łącznie ze zużyciem somatropiny) oraz przyjęcia alternatywnego współczynnika wzrostu zapotrzebowania.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki, które były leczone somatropiną w ramach programu lekowego B.19. W analizie podstawowej założono, że liczba pacjentów leczonych rocznie somatropiną (scenariusz istniejący) wyniesie [redacted]. W oszacowaniach uwzględniono dane dla populacji ogółem, nie zaś dla populacji w wieku 3 lat i starszych, należy jednak zauważyć, że zgodnie z danymi NFZ w latach 2017-2022 oceniana populacja docelowa stanowiła od 99,6% do 99,8% osób leczonych w PL B.19 (szczegóły: rozdz. 3.3). Powyższe podejście zostało dodatkowo uzasadnione przez wnioskodawcę poprzez odniesienie się do danych literaturowych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w ramach której przeprowadzono obliczenia analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.1)**

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Komentarz / źródło danych
		I rok	II rok	
A.	Populacja docelowa wskazana we wniosku tj. zgodna z kryteriami włączenia do PL	██████	██████	████████████████████
B.	Udział w rynku produktu leczniczego Ngenla	██████	██████	Założenie arbitralne
C.	Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	██████	██████	A.*B.

**Dawkowanie**

Dawkowanie technologii ocenianej oraz technologii alternatywnych oparto o informacje zawarte w ChPL. Zgodnie z ChPL, zalecana dawka somatropiny wynosi od 0,025 mg/kg m.c./dobę do 0,035 mg/kg m.c./dobę (ChPL Genotropin). Tygodniowe zapotrzebowanie na somatropinę wynosi odpowiednio od 0,175 mg/kg m.c./tydzień do 0,245 mg/kg m.c./tydzień. Tygodniowe zapotrzebowanie na somatogron wynosi 0,660 mg/kg m.c./tydzień (ChPL Ngenla).

Roczne zapotrzebowanie na somatropinę określono na podstawie liczby mg zużytych przez pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)”. W wariantcie podstawowym wykorzystano najbardziej aktualne dane za ██████████.

**Tabela 30. Dawkowanie oraz tygodniowe zapotrzebowanie na somatropinę i somatogron**

██████████	Dawkowanie w mg/kg m.c./dobę	██████████	Zapotrzebowanie tygodniowe na somatogron (mg/kg m.c./tydzień)	██████████
██████████	0,030	██████	0,660	██████
██████████	0,025	██████		██████
██████████	0,035	██████		██████

**Koszty**

W BIA wnioskodawcy uwzględniono koszty leków tj. somatogronu oraz somatropiny – koszty różniące. Pozostałe koszty ponoszone w ramach programu lekowego uznano za nieróżniące.

Szczegóły zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w analizie BIA wnioskodawcy.

**Udziały w rynku**

W analizie założono arbitralnie ██████████ pomiędzy czterema produktami leczniczymi tj. Genotropin, Norditropin NordiFlex, Omnitrope oraz Ngenla wynoszący odpowiednio ██████████

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	( )	( )
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	( )	( )

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]				
Koszty pozostałe [mln zł]				
Koszty sumaryczne [mln zł]				

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Parametrem, który budzi wątpliwości jest arbitralnie przyjęta wielkość udziału w rynku somatrogonu w scenariuszu nowym. Powyższy parametr istotnie wpływa na liczebność populacji, u której lek będzie stosowany.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Przyjęty udział w rynku jest związany z niepewnością uwzględniając fakt, iż somatropina stanowiąca komparator znalazła się na wykazie produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na dzień 12 lutego 2024 r. zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 7 lutego 2024 r.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	W ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku Ngenla refundacją będzie on finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy o refundacji „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania”. Zgodnie z badaniami klinicznymi somatrogon jest nie gorszy względem obecnie refundowanej somatropiny, dostępnej w grupie limitowej „1077.0, Somatropinum”, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego tj. tempo wzrostu w 12 miesięcy. Należy przy tym zauważyć, że wykazano dodatkową korzyść ze stosowania somatrogonu względem somatropiny względem obciążenia leczeniem. Powyższe wynika z faktu, iż somatrogon wstrzykiwany jest raz w tygodniu zaś somatropina codziennie. Z uwagi na brak przeprowadzenia przez wnioskodawcę modelowania nie jest jasne jak duży jest dodatkowy efekt zdrowotny somatrogonu względem somatropiny (szczegóły: rozdział 3.1.2.2)
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową. Oceniono wpływ zmiany liczebności populacji (łącznie ze zużyciem somatropiny) oraz przyjęcia alternatywnego współczynnika wzrostu zapotrzebowania, łącznie 4 warianty. Ograniczeniem jest brak przedstawienia oszacowań dla alternatywnego kosztu somatropiny oraz udziałów somatrogonu.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 4)

1. „Ograniczeniem analizy jest nieoptymalny zasób danych na wybranych etapach szacowania populacji docelowej. Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z rocznych sprawozdań publikowanych przez NFZ, dotyczących liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.19. W raporcie przyjęto najnowsze dostępne dane opublikowane przez NFZ, tj. dane pochodzące z 2022 roku. Dane pochodzące z 2020 i 2021 roku dotyczą lat epidemicznych – stan epidemii COVID-19 ogłoszono w Polsce w marcu 2020 roku. W analizie założono, że liczba pacjentów leczonych somatropiną będzie [redacted]. Wydaje się to być optymalnym podejściem biorąc pod uwagę fakt, że od 2019 roku obserwuje się stabilizację liczby pacjentów leczonych somatropiną w ramach PL B.19. W 2019 roku, 5 211 dzieci otrzymało somatropinę. W 2020 liczba ta wynosiła 5 206, a w 2021 roku 5 100.”
2. „W analizie przyjęto koszt za miligram somatropiny jednakowy dla każdego z trzech obecnie finansowanych produktów - Genotropin, Norditropin NordiFlex oraz Omnitrope. Dane zaczerpnięto z rozstrzygniętego postępowania przetargowego numer ZP.ZP.411.65.2023. Wynika to z faktu, że obecnie doszło do sytuacji ograniczonej dostępności hormonu wzrostu. (...)”

#### **Komentarz Analityka Agencji**

W analizie podstawowej wnioskodawca przedstawił dane kosztowe dla STP na podstawie danych z przetargów z lat 2018-2023, jednak w modelowaniu uwzględnił jedynie dane z ostatniego odnalezionego przetargu. Zgodnie z danymi z przetargów uwzględnionymi w AE wnioskodawcy koszty brutto za 1 mg somatropiny od 30.01.2018 r. do 11.03.2022 r. mieścił się w zakresie 10,13 zł/mg do 14,62 zł/mg. Natomiast w ramach przetargu datowanego na 20.04.2023 r. koszt za 1 mg somatropiny wyniósł 63,50 zł, co jest wartością ponad 4-krotnie wyższą od najwyższego kosztu za 1 mg odnotowanego we wcześniejszym okresie.

Należy zaznaczyć, że pomimo obecnej ograniczonej dostępności do hormonu wzrostu, sytuacja ta może jednak ulec zmianie. Wobec powyższego w ramach obliczeń własnych oceniono wpływ przyjęcia niższej ceny na wyniki analizy.

#### **Dodatkowe uwagi**

Wątpliwości budzi przyjęcie założenia, iż somatogron przejmie wyłącznie [redacted] udziałów w rynku. Nie testowano alternatywnych wariantów analizy dla powyższego parametru. Wnioskodawca wskazuje (odpowiedź na pismo w sprawie wym. min., s. 28), że:

„w analizie założono [redacted] pomiędzy czterema lekami - Genotropin, Norditropin NordiFlex, Omnitrope oraz Ngenla, odpowiednio [redacted]. Mimo iż schemat wstrzyknięć somatogronu raz w tygodniu, w mniejszym stopniu ingeruje w życie pacjenta, opiekuna i życie rodzinne należy pamiętać, że obecnie nabycie hormonu wzrostu do realizacji poszczególnych programów lekowych odbywa się po przeprowadzeniu wspólnego postępowania o udzielenie zamówienia publicznego.

Postępowanie przetargowe wyłania jednego dostawcę, który jest związany umową na okres 1 – 2 lat. W konsekwencji czego sposób zakupu leków z wykorzystaniem procedury przetargowej obarczony jest poważnym ryzykiem braku dostępności leku, szczególnie w sytuacjach nieprzewidywalnych. Mimo, że znacznie większy odsetek pacjentów preferuje stosowanie somatogronu podawanego raz w tygodniu, to 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.

W związku z powyższym istotna wydaje się być 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, jak i po stronie zamawiającego, który zapewni potrzebującym dostęp do leku.”

Z uwagi na niepewność związaną z ww. parametrem, w ramach obliczeń własnych przetestowano wariant minimalny oraz maksymalny w oparciu o oszacowania ekspertów, w którym somatogron przejmie docelowo odpowiednio 10% oraz 75% udziałów w rynku. Należy przy tym zaznaczyć, że zgodnie z badaniem klinicznym C0311002 (Maniatis 2022), leczenie somatogronem może być preferowane względem leczenia somatropiną (szczegóły: rozdz. 4.2.1.1), zatem mógłby on potencjalnie przejąć znaczne udziały w rynku.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową. Uwzględniono następujące parametry:

- 1) alternatywny współczynnik wzrostu zapotrzebowania (wyrażonego w mg) przy przejściu z somatropiny na somatogon – wariant minimalny ( ) oraz maksymalny ( ),
- 2) alternatywną liczebność populacji i roczne zapotrzebowanie na somatropinę – wariant minimalny ( ) oraz maksymalny ( ).

Należy zwrócić uwagę, że w scenariuszu 2, przyjęty wariant maksymalny wiąże się , wynika to z faktu iż w scenariuszu 2 wykorzystano historyczne dane NFZ dot. liczebności pacjentów oraz zapotrzebowania na somatropinę w programie lekowym.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje

Największy wpływ na wzrost wydatków miało uwzględnienie

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Zidentyfikowano natomiast dane wejściowe, których wielkość związana jest z niepewnością tj. koszt somatropiny oraz udziały w rynku somatogonu. W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne.

W przypadku uwzględnienia alternatywnych scenariuszy dot. udziałów w rynku oraz kosztu somatropiny wydatki inkrementalne wyniosą:

- dla scenariusza maksymalnego,
- dla scenariusza minimalnego,

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza dodatkowa

Wariant	Wydatki inkrementalne				Źródła i założenia
	Perspektywa NFZ bez RSS [mln zł]		Perspektywa NFZ z RSS [mln zł]		
	I rok	II rok	I rok	II rok	
Udział STG Wariant minimalny					Udziały w rynku: <ul style="list-style-type: none"> <li>- I rok: 10%</li> <li>- II rok: 10%</li> </ul> Udział w oparciu o opinię eksperta prof. Mieczysława Walczaka, KK w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej – w oszacowaniach przyjęto wartość minimalną wskazaną przez eksperta Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej. W obliczeniach wykorzystano model Wnioskodawcy.

Wariant	Wydatki inkrementalne				Źródła i założenia
	Perspektywa NFZ bez RSS [mln zł]		Perspektywa NFZ z RSS [mln zł]		
	I rok	II rok	I rok	II rok	
<b>Udział STG Wariant maksymalny</b>					<p>Udziały w rynku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- I rok: 30%</li> <li>- II rok: 75%</li> </ul> <p>Udział w oparciu o opinię eksperta prof. Andrzeja Lewińskiego, KK w dziedzinie endokrynologii.</p> <p>Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej. W obliczeniach wykorzystano model Wnioskodawcy.</p>
<b>Cena STP Wariant minimalny</b>					<p>Koszt STP = 10,13 zł/mg</p> <p>Źródło: Minimalny koszt brutto za 1 mg somatropiny (kwiecień 2023 r.) okresie od stycznia 2014 r. do czerwca 2023 r. wg danych NFZ (Baza SWIAD).</p> <p>Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej. W obliczeniach wykorzystano model Wnioskodawcy.</p>
<b>Cena STP Wariant alternatywny</b>					<p>Koszt STP = 16,35 zł/mg</p> <p>Źródło: Maksymalny koszt brutto za 1 mg somatropiny (wrzesień 2016 r.) okresie od stycznia 2014 r. do czerwca 2023 r. wg danych NFZ (Baza SWIAD).</p> <p>Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej. W obliczeniach wykorzystano model Wnioskodawcy.</p>
<b>Scenariusz wariant maksymalny</b>					<p>Udziały w rynku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- I rok: 30%</li> <li>- II rok: 75%</li> </ul> <p>Udział w oparciu o opinię eksperta prof. Andrzeja Lewińskiego, KK w dziedzinie endokrynologii.</p> <p>Koszt STP = 10,13 zł/mg</p> <p>Źródło: Minimalny koszt brutto za 1 mg somatropiny (kwiecień 2023 r.) okresie od stycznia 2014 r. do czerwca 2023 r. wg danych NFZ (Baza SWIAD).</p> <p>Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej. W obliczeniach wykorzystano model Wnioskodawcy.</p>
<b>Scenariusz wariant minimalny</b>					<p>Udziały w rynku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- I rok: 10%</li> <li>- II rok: 10%</li> </ul> <p>Udział w oparciu o opinię eksperta prof. Mieczysława Walczaka, KK w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej – w oszacowaniach przyjęto wartość minimalną wskazaną przez eksperta</p> <p>Koszt STP = 16,35 zł/mg</p> <p>Źródło: Maksymalny koszt brutto za 1 mg somatropiny (wrzesień 2016 r.) okresie od stycznia 2014 r. do czerwca 2023 r. wg danych NFZ (Baza SWIAD).</p> <p>Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej. W obliczeniach wykorzystano model Wnioskodawcy.</p>

## 6.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ngenla spowoduje

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości

W toku analizy zidentyfikowano dodatkowe dane wejściowe, których wielkość związana jest z niepewnością tj. koszt somatropiny oraz udziały w rynku somatogronu.

Mianowicie, z uwagi na ograniczoną dostępność somatropiny, jej koszt w ostatnim przetargu osiągnął 63,50 zł/mg i był odpowiednio ok. 4-krotnie oraz 6-krotnie wyższy niż odnotowany koszt maksymalny 16,35 zł/mg (wrzesień 2016 r.) oraz minimalny 10,13 zł/mg (kwiecień 2023 r.) za okres od stycznia 2014 r. do czerwca 2023 r. Pomimo obecnej ograniczonej dostępności do hormonu wzrostu, sytuacja ta może jednak ulec zmianie, wobec czego w dodatkowym wariantach analizy wrażliwości uwzględniono ww. koszt maksymalny oraz minimalny somatropiny. W zakresie udziałów w rynku somatogronu oszacowania jednego z ekspertów (I rok: ok. 10–15%, II rok: ok. 10–20%) są założen wnioskodawcy, natomiast drugi z ekspertów wskazał udziały STG w II roku refundacji niż założone w analizie (I rok: 30%, II rok: 75%). W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe obliczenia własne.

W przypadku uwzględnienia alternatywnych scenariuszy dot. udziałów w rynku oraz kosztu somatropiny

dla scenariusza maksymalnego oraz dla scenariusza minimalnego. Powyższe scenariusze wskazują na istotną niepewność,

Główne ograniczenia analizy wynikają z obecnej sytuacji na rynku tj. ograniczonej dostępności somatropiny.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, zakładające że



Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie [redacted] oszczędności w ciągu dwóch lat. Uwolnione [redacted]



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 35. Uwagi Ekspertów do Programu Lekowego B.19.

Zapisy programu	prof. dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	prof. dr hab. n. med. Mieczysław Edmund Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej
Kryteria kwalifikacji	Jak w dotychczasowym programie lekowym, przy czym dla Ngenla wiek dzieci : powyżej 3 lat	moje zastrzeżenia budzi punkt 7 „wykluczenie ciąży i karmienia piersią w przypadku dziewczynek w wieku rozrodczym”, ponieważ takiego punktu nie zawiera oryginalny opis programu. Przyjęcie takiego kryterium wymusi de facto konieczność wykonywania u wszystkich dziewcząt po pierwszej miesiączce (tj. od 12 – 13 roku życia, chociaż dziewczęta z somatotropinową niedoczynnością przysadki często później wkraczają w okres pokwitania) wykonywania testu ciążowego, ponieważ teoretycznie i praktycznie wszystkie te dziewczęta są w wieku rozrodczym. Wymóg wykonywania takiego testu u wszystkich miesiączkujących dziewcząt (tj. ok. 12 – 13 rok życia, chociaż dziewczęta z somatotropinową niedoczynnością przysadki często później wkraczają w okres pokwitania) są w wieku rozrodczym. Dlatego przy takim zapisie kryterium włączenia do programu u wszystkich dziewcząt >12 – 13 roku życia, które miesiączkują musi być wykonany test ciążowy, a Polska będzie prawdopodobnie jedynym krajem, który stosuje taki wymóg. W związku z powyższym proponuję wykreślenie tego kryterium. W końcowym zdaniu kryteriów kwalifikacji jest także błąd, gdyż słowo „rozpoczęciu” z oryginału programu zostało zamienione na „przyjęciu”, co jest nielogiczne. W związku z powyższym proponuję zachować oryginalny zapis programu „Do programu mogą być także włączone dzieci leczone hormonem wzrostu z innych źródeł, które przy rozpoczęciu terapii spełniały kryteria programu.”
Określenie czasu leczenia w programie	Jak w dotychczasowym programie lekowym	bez uwag
Kryteria wyłączenia z programu	Jak w dotychczasowym programie lekowym	utrzymywanie się ponadnormatywnych stężeń IGF-I, pomimo zmniejszenia dawki hormonu wzrostu, stanowi bezwzględne kryterium wyłączenia z programu, a nie czasowego wyłączenia z programu, ponieważ wiąże się ze zdecydowanie większym ryzykiem wystąpienia zarówno choroby rozrostowej, jak i wznowy takiej choroby
Kryteria czasowego wyłączenia z programu	Jak w dotychczasowym programie lekowym	cięża i laktacja stanowiąc mogą kryterium czasowego wyłączenia z programu, chociaż po okresie ciąży i laktacji większość, jeżeli nie wszystkie, dziewczęta osiągną wiek kostny >14 lat.
Dawkowanie	0,24 mg/kg/tydzień - 0,66 mg/kg/tydzień podawane 1 x tydzień w iniekcjach podskórnych o dowolnej porze dnia pod kontrolą stężenia IGF-1 ocenianego w 3-4 dni po iniekcji, Należy rozpocząć leczenie od dawki 0,66 mg/kg/tydzień. Jeśli w badaniu kontrolnym stężenie IGF-1 jest podwyższone >+2.0 SD to powinna nastąpić redukcja dawki powinna nastąpić o 15%	dawkowanie leków jest zgodne z ich charakterystyką. W przypadku somatogonum proponuję jednak w dawkowaniu leku napisać ok. 0,66mg/kg/tydz, ponieważ z charakterystyki produktu wynika, iż w przypadku podwyższonych stężeń IGF-I dawkę leku należy obniżyć o 15%, a przy utrzymywaniu się podwyższonych stężeń IGF-1 nawet kilkakrotnie o 15%. Natomiast opis programu uniemożliwia takie działanie, gdyż zakłada „sztywną” dawkę leku - 0,66mg/kg/tydz
Badania przy kwalifikacji	Jak w dotychczasowym programie lekowym	w pkt. 6 oraz w monitorowaniu terapii co 365 dni (pkt. 1) określenie „nadgarstka” jest nieprecyzyjne, dlatego wykreśliłbym to słowo. Przyjmując następujący zapis punktu „RTG śródreżca ręki niedominującej, z bliższymi przynasadami kości przedramienia”, ponieważ są 2 kości przedramienia.

Zapisy programu		prof. dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	prof. dr hab. n. med. Mieczysław Edmund Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej
Monitorowanie leczenia	Po 90 dniach od rozpoczęcia terapii	<i>Jak w dotychczasowym programie lekowym, przy czym kontrolne stężenie IGF-1 powinno być ocenione w 3-4 dniu po iniekcji</i>	<i>w pkt. 1) c) należy wykreślić zdanie „(w przypadku stosowania hormonu wzrostu o przedłużonym działaniu zaleca się ocenę stężenia IGF-I po 4 – 5 dniach od podania ostatniej dawki)”, ponieważ wszystkie dzieci, u których terapię rozpoczęto w okresie niemowlęcym lub ponimowlęcym po 90 dniach od rozpoczęcia terapii nie osiągną 3 roku życia. W związku z powyższym podanie somatrogonum u tych dzieci jest wykluczone.</i>
	Co 180 dni:	<i>Jak w dotychczasowym programie lekowym, przy czym kontrolne stężenie IGF-1 powinno być ocenione w 3-4 dniu po iniekcji</i>	<i>bez uwag</i>
	Co 365 dni:	<i>Jak w dotychczasowym programie lekowym, przy czym kontrolne stężenie IGF-1 powinno być ocenione w 3-4 dniu po iniekcji</i>	<i>bez uwag</i>
	Badania po zakończeniu terapii hormonem wzrostu promującej wzrastanie:	<i>Jak w dotychczasowym programie lekowym, z uwzględnieniem poprawki, dotyczącej programu B111 (zaleca się wykonanie 1 lub 2 testów stymulacyjnych w zależności od rozpoznania i stężenia IGF-1</i>	<i>bez uwag</i>
Monitorowanie skuteczności leczenia		<i>Jak w dotychczasowym programie lekowym</i>	<i>bez uwag</i>

Tabela 36. Uwagi ekspertów klinicznych do wnioskowanego programu lekowego.

Zapisy programu	prof. dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	prof. dr hab. n. med. Mieczysław Edmund Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej
Zgodnie z zapisami programu lekowego somatrogon jest podawany 1 x tydzień w iniekcjach podskórnych, w zalecanej dawce: 0,66 mg/kg. Proszę wskazać, u jakiego odsetka pacjentów może dojść do modyfikacji dawkowania oraz czy stosowane dawki będą niższe/wyższe niż zalecane w ChPL?	<i>Na podstawie dotychczasowych publikacji wydaje się, że część pacjentów (około 15-20%) będzie wymagała redukcji dawki leku ze względu na zbyt wysokie stężenie IGF-1. Jak dotąd nie stwierdzono przypadków w których dawka leku wymagałaby podwyższenia.</i>	<i>proponuję w dawkowaniu leku napisać ok. 0,66 mg/kg/tydz, ponieważ z charakterystyki produktu wynika, iż w przypadku podwyższonych stężeń IGF-I dawkę leku należy obniżyć o 15%, a przy utrzymywaniu się podwyższonych stężeń IGF-1 nawet kilkakrotnie o 15%. Natomiast opis programu uniemożliwia takie działanie, gdyż zakłada „sztywną” dawkę leku. Konieczność obniżenia dawki leku może dotyczyć nawet 10–20% leczonych.</i>

Na dodatkowe pytanie związane ze zleceniem MZ tj. „Czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie skuteczności leczenia” uzgodnionej treści programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10 E23)” są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu. Jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku terapii stosowanych w przedmiotowym programie lekowym” prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński oraz prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak napisali, że są odpowiednie.

Analitycy wystąpili do ekspertów z pytaniem nt. modyfikacji dawkowania somatrogonu: u jakiego odsetka pacjentów może dojść do modyfikacji dawkowania oraz czy stosowane dawki będą niższe/wyższe niż zalecane w ChPL?

Prof. Andrzej Lewiński odpowiedział, „na podstawie dotychczasowych publikacji wydaje się, że część pacjentów (około 15-20%) będzie wymagała redukcji dawki leku ze względu na zbyt wysokie stężenie IGF-1. Jak dotąd nie stwierdzono przypadków, w których dawka leku wymagałaby podwyższenia.” Natomiast prof. Mieczysław



Walczak napisał: „proponuję w dawkowaniu leku napisać ok. 0,66 mg/kg/tydz, ponieważ z charakterystyki produktu wynika, iż w przypadku podwyższonych stężeń IGF-I dawkę leku należy obniżyć o 15%, a przy utrzymywaniu się podwyższonych stężeń IGF-1 nawet kilkakrotnie o 15%. Natomiast opis programu uniemożliwia takie działanie, gdyż zakłada „sztywną” dawkę leku. Konieczność obniżenia dawki leku może dotyczyć nawet 10–20% leczonych.”

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ngenla/ somatogron we wskazaniu: zaburzenia wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.01.2023 r. przy zastosowaniu Ngenla. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (w tym jedna warunkowa, w której wskazywano na konieczność zrównania kosztu z najtańszą dostępną somatotropiną). Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2022 r., według której istnieje dodatkowa korzyść dla somatogronu względem komparatorów, jednak jest ona niewymierna. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową opcję terapeutyczną jaką stanowi somatogron, porównywalną do somatotropiny skuteczność i bezpieczeństwo oraz rzadsze dawkowanie (tj. raz na tydzień). Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ngenla (somatogron)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2023</b>	Leczenie zaburzeń wzrostu spowodowanych niedoborem hormonu wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat.	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Somatogron jest rekomendowany do stosowania w zakresie zarejestrowanych wskazań <b>Uzasadnienie:</b> Sposób działania somatogronu jest podobny do somatotropiny, jednak somatogron podawany jest co tydzień, a nie codziennie jak somatotropina. Dostępne dowody pochodzące z badań klinicznych wskazują, że somatogron jest tak samo skuteczny jak jeden z preparatów somatotropiny (Genotropin). Koszty związane z terapią somatogronem są podobne do kosztów związanych z leczeniem preparatami somatotropiny.
<b>SMC 2022</b>	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu.	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Somatogron jest rekomendowany do stosowania w ocenianym wskazaniu, <b>Uzasadnienie:</b> Somatogron stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w grupie rekombinowanych ludzkich hormonów wzrostu.
<b>NCPE 2022</b>	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu.	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Somatogron jest rekomendowany do stosowania w ocenionym wskazaniu. Nie zaleca się przeprowadzenia pełnych analiz HTA. W listopadzie 2022 roku Health Service Executive zatwierdziło finansowanie somatogronu w ocenianym wskazaniu.
<b>G-BA 2022</b>	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu.	<b>Dodatkowa korzyść produktu leczniczego w odniesieniu do komparatorów</b> <b>Niewymierna</b> Istnieje dodatkowa korzyść, ale nie można określić jej wielkości, ponieważ dostępne dane na to nie pozwalają. <b>Uzasadnienie</b> Nie stwierdzono istotnych różnic dla znaczących punktów końcowych tj. śmiertelności, zachorowalności, jakości życia oraz działań niepożądanych pomiędzy somatotropiną a somatogronem.
<b>HAS 2022</b>	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Komisja rekomenduje refundację somatogronu w ocenianym wskazaniu. Zalecany poziom refundacji: 65%. <b>Uzasadnienie:</b>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	niedostatecznym wydzieleniem hormonu wzrostu.	Somatrogen stanowi nową opcję leczenia w porównaniu ze stosowanymi codziennymi zastrzykami rekombinowanego hormonu wzrostu. Dostępne dowody kliniczne wskazują także na profil bezpieczeństwa somatrogonu porównywalny z profilem somatropiny.
CADTH 2022	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzieleniem hormonu wzrostu.	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p>Somatrogen jest rekomendowany do stosowania u pacjentów w wieku co najmniej 3 lat, którzy nie osiągnęli dojrzałości płciowej pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przepisania leku przez endokrynologa dziecięcego</li> <li>• zapewnienia ceny nieprzekraczającej kosztu najtańszej somatropiny.</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>W 2 badaniach klinicznych wykazano poprawę w zakresie m. in. zwiększenia rocznego wzrostu pionowego dziecka, bez nadmiernego przyspieszenia rozwoju kości oraz równowagę względem produktu leczniczego Genotropin w zakresie zwiększania wzrostu dziecka po 12 miesiącach leczenia. Brak jest dowodów, wystarczających do uzasadnienia wyższego kosztu niż stosowanej somatropiny (w tym produkt leczniczy Genotropin) Biorąc pod uwagę publiczne dane dotyczące cen, oszacowany 3 letni wpływ na budżet płatnika wyniósł \$1 965 211.</p>
PBAC 2022	Długotrwałe leczenie pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niewystarczającym wydzieleniem endogennego hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu).	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Somatrogen jest rekomendowany do stosowania w ocenianym wskazaniu.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują, iż somatrogen jest nie gorszy niż somatropina pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Ponadto należy zwrócić uwagę na konieczność stosowania samotrogonu raz na tydzień, w porównaniu do codziennego podawania somatropiny.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla dawki 24 mg

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Włochy	■	■	■

Według informacji

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA dla dawki 24 mg

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Według informacji przedstawionych

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Ngenla (somatogon) w ramach programu lekowego „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)”, w którym miały być dostępne w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu. Wnioskowane są 2 prezentacje (dawki 24 mg i 60 mg), objęcie leku obowiązywałoby w ramach nowej grupy limitowej.

### Problem zdrowotny

Niedoczynność przysadki (ICD-10: E23) to zespół objawów związanych z niedoborem jednego lub kilku hormonów przysadkowych (m. in. niedobór hormonu wzrostu, GHD ang. *growth hormone deficiency*). Niedoczynność przysadki może być wynikiem uszkodzenia samej przysadki albo podwzgórza, a znacznie rzadziej jest wyrazem wad wrodzonych lub rozwojowych. Przyczyną uszkodzenia są: nowotwory, urazy czaszki i uszkodzenia jatrogenne, zaburzenia naczyniowe, zmiany zapalne i naczyniowe, zaburzenia wrodzone i rozwojowe oraz izolowane niedobory hormonów (najczęściej niedobory hormonu wzrostu).

W przypadku pojawienia się niedoczynności przysadki w życiu płodowym lub w pierwszych latach po urodzeniu, w pierwszej kolejności ujawnia się upośledzenie czynności komórek somatotropinowych. Mimo tego, dzieci przeważnie rodzą się z prawidłową masą ciała i długością.

Obecnie nie ma badań pozwalających ocenić liczbę dorosłych z GHD w Polsce. Szacuje się, że w wieku rozwojowym częstość występowania wynosi 1:4 000–1:10 000 osób.

Mimo początkowo prawidłowego wzrastania, po czasie następuje przejście do niższych kanałów wzrostowych na siatkach centylowych. Dodatkowo, u pacjentów występuje opóźniony wiek kostny przy zachowanej lub zwiększonej masie ciała w stosunku do wieku. Nieleczony GHD skutkuje niskim wzrostem, upośledzonym rozwojem kości oraz zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i hipoglikemii oraz obniżoną jakością życia.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Ngenla we wnioskowanym wskazaniu wskazał somatotropinę.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne (GRS 2019 i PES 2016) zalecają stosowanie rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (somatropiny) w leczeniu niskorosłości dzieci i młodzieży.

Produkty lecznicze zawierające somatotropinę są aktualnie refundowane w ramach programu lekowego B.19.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę włączono 3 badania RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo STG vs STP, z czego 1 badanie było typu crossover: C0311002 (Maniatis 2022), a dwa równoległe: CP-4-004 (Zelinska 2017 i Zadik 2023 – faza OLE) i CP-4-006 (Deal 2022, Wajnrajch 2021 – faza OLE). Dodatkowo, została zidentyfikowana przez analityków publikacja Loftus 2024 opisująca badanie CP-4-006.

Zarówno w badaniu CP-4-006 jak i CP-4-004 pierwszorzędnym punktem końcowym było tempo wzrostu w 12 miesiącu (w ujęciu rocznym): różnica między grupą STG a STP wyniosła odpowiednio dla badań CP-4-006: 0,33 cm/rok (95% CI: -0,24; 0,89, p=ns) i CP-4-004: -0,60 (95% CI: -2,87; 1,67, p=0,60) – brak IS. Wyniki te mieszczą się w zakresie założeń hipotezy non-inferiority ( $\geq -1,8$  cm/rok) dla CP-4-006, zatem STG jest nie gorszy od STP. Podobnie brak IS wyniku odnotowano dla zmiany SDS wzrostu: 0,05 (95% CI: -0,06; 0,16, p=ns) i -0,06 (95% CI: -0,49; 0,37, p=0,79). W badaniu CP-4-006 nie zaobserwowano różnicy w zmianie dojrzałości kości: 0,01 (95% CI: -0,04; 0,02, p=0,45).

Badanie C0311002 jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęło poziom niedogodności w życiu (LI) mierzony na podstawie kwestionariusza DCOA 1. Wykazano IS wyższą wartość LI w grupie STG w porównaniu do STP (średnia różnica -15,49, 95% CI: -19,71; -11,27, p<0,0001). Pozostałe domeny dla których uzyskano wyniki IS na korzyść STG to: łatwość stosowania wstrzykiwacza, wygoda i łatwości stosowania schematu iniekcji, gotowość kontynuowania schematu iniekcji oraz niedogodności wpływu na życie opiekuna i rodziny. Dla większości drugorzędowych punktów końcowych mierzonych DCOA 2 wykazano IS preferencję stosowania schematu z STG w porównaniu z STP: wybór wstrzykiwacza (88,1% vs 11,9%), preferowany schemat iniekcji (91,7% vs 7,1%),

wygoda schematu iniekcji (95,2% vs 4,8%) i łatwość stosowania się do schematu iniekcji (85,7% vs 9,5%). Stwierdzono również preferencję STG w domenach związanych z niedogodnością w życiu pacjenta, opiekuna oraz rodziny, jak również pacjenci wskazywali większą gotowość do stosowania się do zaleceń. Wyniki IS niekorzystne dla STG zaobserwowano w zakresie: przechowywania i wstrzykiwania leku, natomiast brak IS dla ustawiania dawki. Wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza PGIS-IDA sugerują, że stosowanie cotygodniowego schematu STG ma IS mniejszy wpływ na czynności życia codziennego niż STP (-14,58, 95% CI: -18,72; -10,44, p<0,0001).

Wyniki długookresowej analizy skuteczności somatrogonu są spójne z wynikami badań głównych.

W publikacji Loftus 2024 (badanie CP-4-006), wyniki analizy jakości życia mierzone za pomocą różnicy w QoLISSY-Child w grupie <7 lat wyniosły: 8,5 (95% CI: 1,1; 15,9) dla STG i 8,5 (95% CI: 2,3; 14,7) dla STP. U pacjentów ≥7 lat wartości te wyniosły odpowiednio dla STG i STP w QoLISSY-Child 13,0 (95% CI: 5,8; 20,2) i 7,8 (2,7; 13,0), natomiast QoLISSY-Parent 13,0 (95% CI: 4,0; 22,0) i 6,6 (95% CI: -0,2; 13,4). Odnotowane różnice nie były IS.

### Analiza bezpieczeństwa

Wyniki badania CP-4-006 wskazują, że wystąpiła IS różnica w SDS IGF-1 w 12 miesiącu leczenia STG vs STP: 1,34 (95% CI: 1,02; 1,66, p<0,001), natomiast dla badania CP-4-004 różnica ta nie była IS, choć SDS IGF-1 było wyższe w grupie STG: różnica wyniosła 0,38 (95% CI: -0,58; 1,34, p=0,44). W CP-4-006 na początku OLE średnia SDS IGF-1 wyniosła 0,63 w grupie przyjmującej wcześniej STG oraz 1,14 STP. Dla fazy OLE CP-4-004 wartości te wyniosły pod koniec 1. roku 0,64, 2. roku 0,65, 3. roku 1,05 i pod koniec fazy PEN 1,29. Wartości SDS IGF-1 > 2 oznaczają konieczność zmniejszenia dawki leku.

Nie zaobserwowano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, za wyjątkiem zdarzeń niepożądanych potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związanych z leczeniem w badaniu CP-4-004, które IS częściej wystąpiły w grupie STG w porównaniu do STP: 0,36 (95% CI: 0,09; 0,63, p=0,009). W przypadku konkretnych zdarzeń niepożądanych, IS częściej występował w grupie STG vs STP ból w miejscu wstrzyknięcia: odpowiednio 39,4% vs 25,2% (RR=1,56 (95% CI: 1,06; 2,31, p=0,025), RD=0,14 (95% CI: 0,02; 0,26, p=0,021)) oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia 8,3% vs 0 (RR=20,04 (95% CI: 1,18; 340,16, p=0,038) i RD=0,08 (95% CI: 0,03; 0,14, p=0,003)). Różnica w częstości występowania bólu i rumienia w miejscu wstrzyknięcia może być spowodowana znacznie większą objętością STG wstrzykiwaną w schemacie co tygodniowym w porównaniu do STP co dziennym.

Zmierzono poziomy przeciwciał przeciwleukowych (ADA): dla badania CP-4-006 wykryto je u 77,1% pacjentów leczonych STG i 15,6% STR, natomiast dla CP-4-004 u 14,3% w grupie STG i 9,1% w grupie STP. Dla OLE CP-4-006 ADA wykryto u 37,5% pacjentów.

W zakresie przestrzegania zaleceń dot. leczenia, w badaniu CP-4-006, w grupie STG wskaźnik wyniósł 99,4%, a w grupie STP 99,7%. W fazie OLE CP-4-004 wskaźnik ten wyniósł 98% zarówno dla pacjentów przyjmujących wcześniej STG jak i STP.

### Ograniczenia analizy klinicznej

W trakcie analizy zidentyfikowano pewne ograniczenia mogące wpłynąć na wnioskowanie:

- Badania CP-4-006 i C0311002 charakteryzowały się stosunkowo krótkim okresem przyjmowania STG.
- We wszystkich badaniach występowały zastępcze punkty końcowe (m. in. szybkość wzrostu po 12 miesiącach, stężenie IGF-1).
- W badaniach niemożliwe było zaślepienie pacjentów ze względu na odmienne schematy podawania leków.
- Badania CP-4-006 i C0311002 oraz OLE CP-4-004 nie przedstawiły wyników innego dawkowania somatrogonu, mimo iż u części pacjentów zmniejszono dawki leku ze względu na zbyt wysokie stężenie IGF-1.
- Nie wskazano istotności klinicznej dla większości punktów końcowych

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W związku z brakiem wykazania wykazaniem somatrogonu nad somatropiną na podstawie badań przedstawionych w AKL wnioskodawcy w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wartość ceny zbytu produktu leczniczego Ngenla, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi dla prezentacji zawierającej 24 mg [REDACTED], natomiast dla prezentacji zawierającej 60 mg [REDACTED]

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED]

Do głównych ograniczeń AE wnioskodawcy należały przede wszystkim uwzględnienie przez wnioskodawcę danych kosztowych dla somatropiny wyłącznie z ostatniego odnalezionego przetargu. Należy zaznaczyć, iż przyjęty przez wnioskodawcę koszt był ponad 4-krotnie wyższy od jakiegokolwiek innej wartości z przedstawionego przez wnioskodawcę zakresu danych. Poważne wątpliwości budzi przyjęcie jedynie najwyższego kosztu komparatora i brak testowania alternatywnych wariantów kosztowych w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia własne, przeprowadzone przez analityków Agencji wskazały, że przyjęcie alternatywnego kosztu somatropiny wiązało się z [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie STG w miejsce STP przy minimalnym koszcie STP jest [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami Agencji stosowanie STG w miejsce STP przy alternatywnym (tj. najwyższym z okresu poprzedzającego przetarg datowany na 20.04.2023 r.) koszcie somatropiny jest [REDACTED]

Dodatkowo wątpliwości budzi wybór typu analizy (CMA), w szczególności mając na uwadze, iż zgodnie z argumentacją wnioskodawcy, inny schemat dawkowania somatogronu niż somatropiny w istotny sposób wpływa na uzyskiwany efekt zdrowotny. Tym samym mając na uwadze ww. istotne różnice w uzyskiwanym efekcie zdrowotnym [REDACTED] wskazane byłoby przeprowadzenie modelowania w celu oszacowania wielkości uzyskiwanego efektu zdrowotnego [REDACTED]. Tym samym należy uznać, iż wyniki AE wnioskodawcy obarczone są znacznymi ograniczeniami, a wnioskowanie na ich podstawie wiąże się z dużą niepewnością.

Należy także zwrócić szczególną uwagę, iż somatropina znalazła się na wykazie produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na dzień 12 lutego 2024 r. zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 7 lutego 2024 r.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ngenla spowoduje [REDACTED]

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości wnioskodawcy [REDACTED]

W toku analizy zidentyfikowano dodatkowe dane wejściowe, których wielkość związana jest z niepewnością tj. koszt somatropiny oraz udziały w rynku somatogronu.

Mianowicie, z uwagi na ograniczoną dostępność somatropiny, jej koszt w ostatnim przetargu osiągnął 63,50 zł/mg i był odpowiednio ok. 4-krotnie oraz 6-krotnie wyższy niż odnotowany koszt maksymalny 16,35 zł/mg (wrzesień 2016 r.) oraz minimalny 10,13 zł/mg (kwiecień 2023 r.) za okres od stycznia 2014 r. do czerwca 2023 r. Pomimo obecnej ograniczonej dostępności do hormonu wzrostu, sytuacja ta może jednak ulec zmianie, wobec czego w dodatkowym wariantach analizy wrażliwości uwzględniono ww. koszt maksymalny oraz minimalny somatropiny. W zakresie udziałów w rynku somatogronu oszacowania jednego z ekspertów (I rok: ok. 10–15%, II rok: ok. 10–20%) są [REDACTED] założeń wnioskodawcy [REDACTED], natomiast drugi z ekspertów wskazał [REDACTED] udziały STG w II roku refundacji niż założone w analizie (I rok: 30%, II rok: 75%). W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe obliczenia własne.

W przypadku uwzględnienia alternatywnych scenariuszy dot. udziałów w rynku oraz kosztu somatropiny [REDACTED]

[REDACTED] dla scenariusza maksymalnego oraz [REDACTED]



dla scenariusza minimalnego. Powyższe scenariusze wskazują na istotną niepewność,

Główne ograniczenia analizy wynikają z obecnej sytuacji na rynku tj. ograniczonej dostępności somatropiny.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

W Kryteriach kwalifikacji do leczenia prof. Mieczysław Walczak sugeruje usunięcie zapisu mówiącego o wykluczeniu ciąży i karmienia piersią u dziewczynek w wieku rozrodczym, gdyż będzie się to wiązało z wykonaniem testu ciążowego u wszystkich pacjentek po pierwszej miesiączce. Ekspert sugeruje, że ciąża i laktacja powinny być kryteriami do czasowego wyłączenia z programu, a nie całkowitego. Ekspert zwraca uwagę na zapis nt. badań przy kwalifikacji, że słowo nadgarstek powinno być wykreślone.

Odnosząc się do zapisu Dawkowania, prof. Andrzej Lewiński sugeruje dawkę STG 0,25-0,66 mg/kg/tydzień, natomiast prof. Mieczysław Walczak sugeruje zapis około 0,66 mg/kg/tydzień zamiast konkretnej wartości 0,66 mg/kg/tydzień. Obaj eksperci zwracają uwagę na możliwość redukcji dawki STG o 15% w przypadku wysokich stężeń IGF-1 (zgodnie z ChPL).

Prof. Mieczysław Walczak sugeruje wykreślenie z Monitorowania leczenia po 90 dniach od rozpoczęcia terapii z podpunktu 1. c) zapisu o ocenie stężenia IGF-1 po 4-5 dniach, gdyż dzieci w okresie niemowlęcym i poniemowlęcym nie osiągną 3 r.ż. i nie kwalifikują się do leczenia somatogronem. Natomiast, prof. Andrzej Lewiński zwraca uwagę, że we wszystkich okresach monitorowania leczenia stężenie IGF-1 powinno być ocenione w 3-4 dniu po iniekcji, a nie w 4-5 dniu. W ramach podpunktu Badania po zakończeniu terapii hormonem wzrostu promującej wzrastanie prof. Lewiński sugeruje modyfikację zapisu, aby wykonać 1 lub 2 testy stymulacyjne w zależności od rozpoznania i stężenia IGF-1.

Na dodatkowe pytanie związane ze zleceniem MZ tj. czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie skuteczności leczenia” uzgodnionej treści programu lekowego B.19 „Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10 E23)” są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu. Jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku terapii stosowanych w przedmiotowym programie lekowym obaj eksperci napisali, że są odpowiednie.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (w tym jedna warunkowa, w której wskazywano na konieczność zrównania kosztu z najtańszą dostępną somatotropiną). Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2022 r., według której istnieje dodatkowa korzyść dla somatogronu względem komparatorów, jednak jest ona niewymierna. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową opcję terapeutyczną jaką stanowi somatogron, porównywalną do somatotropiny skuteczność i bezpieczeństwo oraz rzadsze dawkowanie (tj. raz na tydzień).

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Deal 2022	Deal C.L, Steelman J., E. Vlachopapadopoulou, et al. Efficacy and Safety of Weekly Somatogron vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022;107, e2717–e2728, <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9202717/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9202717/</a> (data dostępu: 20.02.24)
Maniatis 2022	Maniatis A.K., Carakushansky M., Galcheva S., et al. Treatment Burden of Weekly Somatogron vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Randomized Study, Journal of the Endocrine Society, 2022, 6, 1–10, <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36101713/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36101713/</a> (data dostępu: 20.02.24)
Loftus 2024	Loftus, Jane et al. "Health-related quality of life in pre-pubertal children with pediatric growth hormone deficiency: 12-month results from a phase 3 clinical trial of once-weekly somatogron versus once-daily somatropin." Current medical research and opinion vol. 40,2 (2024): 175-184. doi:10.1080/03007995.2023.2290623 <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38053515/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38053515/</a> (data dostępu: 20.02.24)
Wajnrajch 2021	Wajnrajch M, Miller BS, Steelman J et al. Switch Data From the Open-Label Extension of the Pivotal Phase 3 Study of Once Weekly Somatogron Compared to Daily Somatropin in Pediatric Patients With Growth Hormone Deficiency (pGHD). Poster 7129; Presented at the Annual Meeting of the Endocrine Society (ENDO 2021), <a href="https://d1io3yog0oux5.cloudfront.net/opko/files/pages/opko/db/326/pre_event_details/006_Switch_ENDO21_poster_UPLOAD_26Feb21.pdf">https://d1io3yog0oux5.cloudfront.net/opko/files/pages/opko/db/326/pre_event_details/006_Switch_ENDO21_poster_UPLOAD_26Feb21.pdf</a> (data dostępu: 20.02.24)
Zadik 2023	Zadik Z, Zelinska N, Iotova V et al. An open-label extension of a phase 2 dose-finding study of once-weekly somatogron vs. Once-daily Genotropin in children with short stature due to growth hormone deficiency: results following 5 years of treatment. J Pediatr Endocrinol Metab 2023; 36(3): 261–269, <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36732285/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36732285/</a> (data dostępu: 20.02.24)
Zelinska 2017	Zelinska N, Iotova V, Skorodok J et al. Long-Acting C-Terminal Peptide-Modified hGH (MOD-4023): Results of Safety and Dose-Finding Study in GHD Children. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 102, Issue 5, 1 May 2017, 1:578–1587, <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323965/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323965/</a> (data dostępu: 20.02.24)

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation Somatogron (Ngenla) March 2022, Volume 2 Issue 3 Canadian Journal of Health Technologies <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0683%20Ngenla%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0683%20Ngenla%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf</a> [dostęp: 4.01.2024]
G-BA 2022	Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Somatogron (Wachstumsstörung durch Wachstumshormonmangel, ≥ 3 bis < 18 Jahre). <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/5619/">https://www.g-ba.de/beschluesse/5619/</a> [dostęp: 4.01.2024]
GRS 2019	Growth Hormone Research Society. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw 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. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6979443/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6979443/</a> (data dostępu: 20.02.24)
HAS 2022	Haute Autorité de Santé. NGENLA (somatogron) – OPINION ON MEDICINAL PRODUCTS somatogron NGENLA 24 mg and 60 mg, Injectable solution in a pre-filled pen First assessment, <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3381116/fr/Ngenla-somatogron-hormone-de-croissance">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3381116/fr/Ngenla-somatogron-hormone-de-croissance</a> [dostęp: 4.01.2024]
NCPE 2022	National Centre for Pharmacoeconomics. Somatogron (Ngenla). HTA ID: 22010. <a href="https://www.ncpe.ie/somatogron-Ngenla-hta-id-22010/">https://www.ncpe.ie/somatogron-Ngenla-hta-id-22010/</a> [dostęp: 4.01.2024]
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence. Somatogron for treating growth disturbance in children and young people aged 3 years and over. Technology appraisal guidance [TA863]. Published: 01 February 2023. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta863/resources/somatogron-for-treating-growth-disturbance-in-children-and-young-people-aged-3-years-and-over-pdf-82613611006405">https://www.nice.org.uk/guidance/ta863/resources/somatogron-for-treating-growth-disturbance-in-children-and-young-people-aged-3-years-and-over-pdf-82613611006405</a> [dostęp: 4.01.2024]
PBAC 2022	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Somatogron. Ngenla. <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/somatogron-psd-march-2022.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/somatogron-psd-march-2022.pdf</a> [dostęp: 4.01.2024]



## 14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ngenla (somatrogon) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, [REDACTED] Warszawa 2023
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Ngenla (somatrogon) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, [REDACTED], Warszawa 2023
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Ngenla (somatrogon) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, [REDACTED] Warszawa 2023
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ngenla (somatrogon) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, [REDACTED], Warszawa 2023
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Ngenla (somatrogon) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, [REDACTED] Warszawa 2023
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Ngenla (somatrogon) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu, [REDACTED], Warszawa 2024