



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie
programu lekowego B.111
„Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu
u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży
po terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)**

Raport nr: OT.422.0.51.2024

Data ukończenia: 18.10.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. 2024 r., poz. 930 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. 2024 r., poz. 930 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. 2024 r., poz. 930 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. 2024 r., poz. 930 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: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

25OHD	25-hidroksy witamina D
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACTH	hormon adrenokortykotropowy (ang. adrenocorticotropic hormone)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AO-GHD	niedobór hormonu wzrostu zapoczątkowany po 18. r.ż. (ang. adult onset growth hormone deficiency)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CO-GHD	początek niedoboru hormonu wzrostu w dzieciństwie (ang. childhood onset growth hormone deficiency)
DXA	absorpcjometria rentgenowska o podwójnej energii (ang. Dual-energy X-ray Absorptiometry)
EKG	elektrokardiogram
FT4	wolna tyroksyna (ang. free thyroxine)
GH	hormon wzrostu (ang. growth hormone)
GHD	niedobór hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency)
GHS	sekretagody hormonu wzrostu (ang. growth hormone secretagogues)
GRS	Growth Hormone Research Society
HbA1c	hemoglobina glikowana typu a1c
HDL	lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. high density lipoproteins)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IGF-1	insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor)
IGFBP3	białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu-3 (ang. Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
L-DOPA	lewodopa
LDL	lipoproteiny niskiej gęstości (ang. low density lipoproteins)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301)
MR	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
PL	program lekowy
PWS	zespół Pradera-Willego (ang. Prader-Willi syndrome)
QoL	jakość życia (ang. Quality of Life)
QoL-AGHDA	ocena jakości życia w przypadku niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych (ang. Quality of Life in Adult Growth Hormone Deficiency Assessment)
rhGH	ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (ang. recombinant human growth hormone)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenia standardowe (ang. standard deviation)
SDS	wynik odchylenia standardowego (ang. standard deviation score)
SGA	zbyt mali w stosunku do wieku ciążowego (ang. small for gestational age)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
Technologia	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 UoR
TK	tomografia komputerowa
TSH	hormon tyreotropowy (ang. thyroid-stimulating hormone)

UE	Unia Europejska
USG	badanie ultrasonograficzne
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146).
WHR	stosunek obwodu talii do obwodu bioder (ang. waist-hip ratio)
Wytyczne AOTMiT	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

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	8
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Problem zdrowotny.....	12
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	14
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	15
4.1. Charakterystyka ocenianych technologii lekowych.....	15
4.2. Alternatywne technologie medyczne.....	19
4.3. Wcześniejsze oceny Agencji.....	19
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego	22
6. Opinie ekspertów klinicznych	24
7. Rekomendacje kliniczne	28
8. Wskazanie dowodów naukowych	33
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	33
8.2. Wyniki przeglądu systematycznego	33
8.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33
8.3.1. Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	33
8.3.2. Informacje nt. skuteczności na podstawie wytycznych PES 2016	36
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	37
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	37
9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	37
10. Podsumowanie	39
11. Źródła.....	45
12. Załączniki.....	46
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	46
12.2. Projekt programu lekowego B.111	48

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

23.09.2024

PLR.4504.143.2023.EL

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Ocena zasadności zmian w treści programu lekowego B.111. „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.) oraz art. 16a ust 5 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146) oraz w związku z art. 16a ust 5 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), pismem znak PLR.4504.143.2023.EL (data wpływu do AOTMiT: 23.09.2024 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.111. „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)” wraz z odniesieniem się do populacji pacjentów leczonych w ramach nowych zapisów programu lekowego, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego po wprowadzeniu opisanych modyfikacji.

Zasadność kliniczna proponowanych zmian została w niniejszym raporcie oceniona w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, informacje zawarte w Charakterystykach Produktów Leczniczych odpowiednich leków zawierających substancję czynną somatotropina finansowaną w ramach ocenianego programu B.111. (ChPL Genotropin 5,3; Genotropin 12; ChPL Omnitrope), opinie ekspertów klinicznych i przeprowadzony przegląd systematyczny piśmiennictwa. Analizę wpływu proponowanych zmian na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców została oparta o opinie ekspertów klinicznych i dane NFZ.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

W poniższej tabeli przedstawiono propozycje zmiany „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)” [obecnie pod nazwą: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”].

W tabeli przekreślenie oznacza usunięcie zapisu, a pogrubiona czcionka – dodanie zapisu.

Tabela 1. Zestawienie proponowanych zmian w programie lekowym B.111

I.p.	Proponowana treść programu lekowego	Komentarz Agencji
Nazwa programu lekowego		
1	LECZENIE CIĘŻKIEGO NIEDOBORU HORMONU WZROSTU U PACJENTÓW DOROSŁYCH ORAZ U MŁODZIEŻY PO ZAKOŃCZENIU TERAPII PROMUJĄCEJ WZRASTANIE WZRASTANIA (ICD-10 E23.0)	Zmiana porządkująca w nazwie programu lekowego B.111.
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy		
2	<p>Do programu kwalifikuje Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu u Pacjentów Dorosłych oraz u Młodzieży po Zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>A. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) objawy niedoboru hormonu wzrostu (GH);</p> <p>2) stężenie IGF-1I poniżej zakresu wartości prawidłowych lub w dolnym przedziale zakresu referencyjnego;</p>	Zmiana porządkująca w nazwie hormonu.
3	<p>3) potwierdzenie ciężkiego niedoboru GH (GHD) na podstawie:</p> <p>a) u osób dorosłych i u młodzieży po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców), zarówno nieleczonych w dzieciństwie z powodu GHD (adult-onset GHD – AO-GHD), jak i leczonych w dzieciństwie z powodu GHD (childhood-onset GHD – CO-GHD)– obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/ml) w dwóch różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanego GHD lub w jednym teście stymulacyjnym w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu co najmniej niedoboru niedoboru co najmniej kortyzolu i L-tyroksyny);</p> <p>b) u młodzieży i osób dorosłych leczonych wcześniej z powodu GHD (childhood-onset GHD – CO-GHD) obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/ml) w dwóch różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanej GHD, lub w jednym teście w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu co najmniej niedoboru kortyzolu i L-tyroksyny);</p> <p>b) w przypadku występowania wielohormonalnej niedoczynności przysadki w zakresie wszystkich osi (z wyjątkiem prolaktyny) i potwierdzenia przyczyny organicznej i/lub genetycznej tego stanu, możliwe jest odstąpienie od wykonania testów stymulacyjnych i kwalifikacja do leczenia rhGH po potwierdzeniu obniżonego stężenia IGF-1I;</p>	<p>Rozszerzenie populacji o nieleczoną młodzież po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców) - ocena w raporcie.</p> <p>oraz</p> <p>Zawężenie wiekowe populacji młodzieży leczonej po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców) - ocena w raporcie.</p> <p>oraz</p> <p>Zmiana porządkująca związana ze zmianą szyku w zdaniu.</p> <p>oraz</p> <p>Zmiana porządkująca poprzez dodanie „i/” oraz zmiana porządkująca w nazwie hormonu.</p>

4	<p>4) brak przeciwwskazań do terapii GH stwierdzonych na podstawie wyników badań ogólnych lub obrazowych (w szczególności badania MR okolicy podwzgórzowo-przysadkowej lub badania TK z kontrastem) w celu wykluczenia czynnego procesu nowotworowego.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	Zmiana porządkująca w nazwach badań.
5	<p>B. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu programu B.111 decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>	Zmiana porządkująca w nazwie Zespołu Koordynacyjnego.
6	<p>C. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) ujawnienie lub wznowa czynnego procesu nowotworowego;</p> <p>2) ciężkie stany zagrażające życiu;</p> <p>3) cukrzyca nie dająca się wyrównać w warunkach leczenia rhGH;</p> <p>4) utrzymujące się podwyższone stężenie IGF-1, pomimo zmniejszenia dawki leku do minimalnej (0,1 mg/dziennie);</p>	Zmiana porządkująca w nazwie hormonu.
7	<p>5) wystąpienie nowych lub brak poprawy istniejących zaburzeń metabolicznych i pogorszenie jakości życia (ocena po 12 i 24 miesiącach);</p> <p>6) brak zgody świadczeniobiorcy na kontynuację leczenia lub brak współpracy świadczeniobiorcy.</p>	Usunięcie określenia czasowego oceny wystąpienia nowych lub braku poprawy istniejących zaburzeń metabolicznych i pogorszenia jakości życia - ocena w raporcie.
Zakres świadczenia – Schemat dawkowania leków w programie		
8	<p>A. Dawkowanie</p> <p>Somatotropina podawana codziennie wieczorem w postaci iniekcji podskórnych w dawce 0,1-0,8 1,0 mg.</p>	Zmiana zakresu dawkowania somatotropiny - ocena w raporcie.
Zakres świadczenia – Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu		
9	<p>A. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1) ocena wzrostu, masy ciała i obwodu talii oraz bioder (wskaźnik BMI i WHR); zalecane: ocena składu ciała metodą bioimpedancji;</p> <p>2) pomiar ciśnienia tętniczego krwi;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p>	Dodanie do badań przy kwalifikacji oceny wzrostu obwodu bioder oraz usunięcie oceny składu ciała metodą bioimpedancji - ocena w raporcie.
10	<p>4) ocena stężenia 25OHD oraz jonogramu surowicy krwi (co najmniej stężenie Na, K i Ca);</p>	Dodanie do badań przy kwalifikacji oceny stężenia 25OHD - ocena w raporcie.
11	<p>5) ocena stężenia IGF-1;</p>	Zmiana porządkująca w nazwie hormonu.
12	<p>6) ocena gospodarki węglowodanowej: oznaczenie stężenia glukozy na czczo i odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c) lub wykonanie testu doustnego obciążenia glukozą - z oceną glikemii i insulinemii;</p>	Zmiana porządkująca w teście doustnego obciążenia glukozą.

	7) ocena gospodarki lipidowej: ocena stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu;	
13	7) oznaczenie stężenia TSH i FT4; 8) ocena jakości życia poprzez użycie odpowiedniego kwestionariusza quality of life (QoL) [Endokryinol. Pol. 2008;59(5):374-384]; 9) oznaczenie stężenia TSH i FT4;	Zmiana porządkująca dotycząca zmiany kolejności oznaczenia stężenia TSH i FT4 w badaniach przy kwalifikacji do leczenia.
14	10) u osób nieprzyjmujących substytucji hormonalnej osi kortykotropowej - pomiar stężenia kortyzolu w godzinach porannych, a w przypadku obniżonego wyniku – oznaczenie stężenia kortyzolu w teście stymulacyjnym po podaniu syntetycznego ACTH lub glukagonu. W przypadku osób przyjmujących substytucję hormonalną (prep. hydrocortisonum) – oznaczenie stężenia kortyzolu po 2 godzinach od przyjęcia porannej dawki leku;	Doprecyzowanie zasad dotyczących pomiaru stężenia kortyzolu w ramach badań do wykonania przy kwalifikacji oraz określenie postępowania w przypadku obniżonego wyniku - ocena w raporcie.
15	11) u osób stosujących substytucję w zakresie hormonów płciowych oznaczenie poziomu estrogenów u kobiet i testosteronu u mężczyzn; 12) jeden lub dwa testy stymulujące sekrecję GH, zgodnie z Kryteriami Kwalifikacji do Programu; podstawowym testem powinien być test stymulacyjny z zastosowaniem insuliny podanej dożylnie, w przypadku przeciwwskazań do w/w testu lub konieczności wykonania dwóch testów należy wykonać test z glukagonem, L-DOPA lub z arginina;	Dodanie do badań przy kwalifikacji oznaczenia poziomu estrogenów u kobiet i testosteronu u mężczyzn u osób stosujących substytucję w zakresie hormonów płciowych - ocena w raporcie.
16	13) obrazowanie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (badanie MRI lub TK z kontrastem);	Zmiana porządkująca w nazwach badań.
17	14) badanie USG jamy brzusznej;	Zmiana porządkująca w nazwach badań.
18	15) wykonanie EKG, ewentualnie badanie USG serca; 16) badanie dna oka;	Zmiana porządkująca w nazwach badań.
19	17) badanie gęstości mineralnej kości metodą DXA [odcinek lędźwiowy kręgosłupa oraz densytometria całego ciała (total body) z oceną składu ciała];	Dodanie do badań przy kwalifikacji gęstości mineralnej kości metodą DXA - ocena w raporcie.
20	18) u pacjentów < 18 rż - ocena wieku kostnego na podstawie badania radiologicznego kośćca nadgarstka i ręki niedominującej. 19) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb.	Dodanie do badań przy kwalifikacji oceny wieku kostnego na podstawie badania radiologicznego kośćca nadgarstka i ręki niedominującej u pacjentów <18 r.ż. - ocena w raporcie.
21	B. Monitorowanie leczenia 1) po 4-6 tygodniach 30-dniach od rozpoczęcia terapii: a) pomiar stężenia IGF-1I w celu ustalenia dawki optymalnej (dalsze monitorowanie co 6 tygodni w przypadku zmiany dawki).	Zmiana przedziału czasowego monitorowania leczenia od rozpoczęcia terapii - ocena w raporcie. oraz Zmiana porządkująca w nazwie hormonu. oraz

		Dodanie częstotliwości dalszego monitorowania pomiaru stężenia IGF-1 w przypadku zmiany dawki - ocena w raporcie.
22	<p>2) co 180 dni 6 miesięcy:</p> <p>a) ocena masy ciała i obwodu talii oraz bioder (wskaźnik BMI i WHR) zalecane - ocena składu ciała metodą bioimpedancji;</p> <p>b) pomiar ciśnienia tętniczego krwi;</p> <p>c) ocena stężenia 25OHD oraz jonogramu w surowicy krwi (co najmniej stężenie Na, K i Ca);</p> <p>d) określenie odsetka HbA1c;</p> <p>e) ocena stężenia IGF-1;</p> <p>f) oznaczenie stężenia TSH i FT4;</p> <p>g) ocena stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu;</p> <p>h) ocena QoL ocena jakości życia poprzez użycie odpowiedniego kwestionariusza quality of life (QoL);</p> <p>i) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb.</p>	<p>Zmiana porządkująca w zapisie częstotliwości monitorowania leczenia.</p> <p>oraz</p> <p>Dodanie do badań przy monitorowaniu leczenia oceny obwodu bioder oraz usunięcie oceny składu ciała metodą bioimpedancji - ocena w raporcie.</p> <p>oraz</p> <p>Dodanie do badań przy monitorowaniu leczenia oceny stężenia 25OHD - ocena w raporcie.</p> <p>oraz</p> <p>Zmiana porządkująca w zapisie badania dotyczącego oceny jakości życia.</p>
23	<p>3) dodatkowo co 2 lata:</p> <p>a) badanie gęstości mineralnej kości metodą DXA [odcinek lędźwiowy kręgosłupa oraz densytometria całego ciała (total body) z oceną składu ciała].</p>	Dodanie do badań przy monitorowaniu leczenia gęstości mineralnej kości metodą DXA - ocena w raporcie.
24	<p>C. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej świadczeniobiorcy danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>	Brak zmian.

Skróty: 25OHD – 25-hydroksy witamina D; ACTH – hormon adrenokortykotropowy (ang. adrenocorticotropic hormone); AO-GHD – niedobór hormonu wzrostu zapoczątkowany po 18. r.ż. (ang. adult onset growth hormone deficiency); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); CO-GHD – początek niedoboru hormonu wzrostu w dzieciństwie (ang. childhood onset growth hormone deficiency); DXA – absorpcjometria rentgenowska o podwójnej energii (ang. Dual-energy X-ray Absorptiometry); EKG – elektrokardiogram; FT4 – wolna tyroksyna (ang. free thyroxine); GHD – niedobór hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency); GH – hormon wzrostu (ang. growth hormone); HbA1c – hemoglobina glikowana typu a1c; HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. high density lipoproteins); IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor); L-DOPA – lewodopa; LDL – lipoproteiny niskiej gęstości (ang. low density lipoproteins); MR – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; OW NFZ – Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia; QoL – jakość życia (ang. Quality of Life); rhGH – rekombinowany ludzki hormon wzrostu (ang. recombinant human growth hormone); SMPT – System Monitorowania Programów Terapeutycznych; TK – tomografia komputerowa; TSH – hormon tyreotropowy (ang. thyroid-stimulating hormone); USG – badanie ultrasonograficzne; WHR – stosunek obwodu talii do obwodu bioder (ang. waist-hip ratio)

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

E23.0 Niedoczynność przysadki

- zespół płodnego eunucha; hipogonadyzm hipogonadotropowy; idiopatyczny niedobór hormonu wzrostu; izolowany niedobór: gonadotropiny, hormonu wzrostu, hormonu przysadki mózgowej; zespół Kallmanna; niskorosłość Loraina-Leviego; martwica przysadki mózgowej (poporodowa); panniedoczynność przysadki; przysadka mózgowa: kacheksja, niedoczynność BNO, niski wzrost; zespół Sheehana; choroba Simmondsa.

Definicja

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

Niedobór hormonu wzrostu (GHD, growth hormone deficiency) jest skutkiem upośledzenia wydzielania GH przez komórki somatotropowe przysadki mózgowej. U dorosłych jako jednostkę chorobową definiowano jedynie ciężki GHD i – w przeciwieństwie do klasyfikacji stosowanej u dzieci – u dorosłych nie rozpoznaje się tzw. „częściowego” GHD. Obecnie w klasyfikacji GHD u dorosłych wyróżnia się: — GHD o początku w dzieciństwie (CO-GHD); — GHD o początku w wieku dorosłym (AO-GHD).

Etiologia i patogeneza

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

Zaburzenia genetyczne to 5-30% przypadków GHD i obejmują mutacje genu receptora somatoliberyny (GHRHR) lub delecje genu GH-1 oraz mutacje genów czynników transkrypcyjnych uczestniczących w organogenezie osi podwzgórzowo-przysadkowej. Mutacje zwykle powodują wielohormonalną niedoczynność przysadki.

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

Epidemiologia

Brak jest szczegółowych badań epidemiologicznych dotyczących występowania GHD u osób dorosłych w Polsce. Na podstawie badań populacyjnych w krajach europejskich określających częstość występowania AO-GHD i liczby dorosłych w Polsce na podstawie danych GUS oszacowano, że zapadalność na AO-GHD w Polsce to ok. 400 przypadków rocznie.

Ze względu na odmienne kryteria rozpoznania GHD u dzieci i ciężkiego GHD u dorosłych, część chorych na CO-GHD leczonych w dzieciństwie preparatami rekombinowanego ludzkiego GH (rhGH) nie ma wskazań do kontynuowania leczenia w wieku dorosłym, dlatego konieczna jest ponowna ocena wydzielania GH po zakończeniu terapii promującej wzrost. Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania przetrwałego GHD są rozbieżne w różnych badaniach. Biorąc pod uwagę liczbę dzieci leczonych obecnie z powodu niedoboru hormonu wzrostu, można szacować, że w całym kraju około 50 pacjentów rocznie będzie spełniało kryteria rozpoznania ciężkiej CO-GHD i tym samym spełni kryteria kwalifikacyjne do terapii rhGH w wieku dorosłym.

Diagnostyka

Rozpoznanie ciężkiego GHD opiera się na objawach klinicznych i zmniejszonym wydzielaniu GH (poniżej 3 ng/ml) w testach stymulacyjnych, po uprzednim wyrównaniu niedoborów kortyzolu, tyroksyny i steroidów płciowych, jeśli takie niedobory występują.

Do badań wykorzystuje się następujące stymulanty:

- bezpośrednia stymulacja komórek somatotopowych (po zastosowaniu ghRH lub innych substancji wykazujących takie działanie, tzw. środków pobudzających wydzielanie GH — [GHS]);
- wywołanie bezwzględnej hipoglikemii (po wstrzyknięciu insuliny);
- wywołanie względnej hipoglikemii (po wstrzyknięciu glukagonu);
- pobudzenie receptorów α -adrenergicznych (po zastosowaniu klonidyny);
- hamowanie pobudzenia β -adrenergicznego (po propranololu);
- pobudzenie receptorów dopaminergicznych (po zastosowaniu L-DOPA, apomorfiny, bromokryptyny);
- inne mechanizmy.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny,

Symptomy:

- osłabienie i złe samopoczucie, uczucie ciągłego zmęczenia;
- obniżony nastrój;
- redukcja energii życiowej;
- pogorszenie kontaktów społecznych ze wzrostem tendencją do izolacji;
- zaburzenie reakcji emocjonalnych;
- poczucie pogorszenia jakości życia;
- brak poczucia zdrowia.

Oznaki:

- zmniejszenie masy mięśniowej, siły mięśni i wydolności fizycznej;
- zwiększenie masy tkanki tłuszczowej, tzw. „centralnej tkanki tłuszczowej”, zwiększenie grubości fałdu skórno- i tkanki tłuszczowej w nadbrzuszu, zwiększenie stosunku talii do bioder;
- skóra jest blada, szczególnie na twarzy, sucha, cienka, mało elastyczna, z licznymi drobnymi zmarszczkami pionowymi i poziomymi na czole;
- przerzedzające się włosy na głowie; włosy są miękkie, jedwabiste i cienkie;
- lanugo na przedramionach, przerzedzenie włosów pod pachami i w okolicy łonowej
- pocenie się jest wyraźnie zmniejszone na skutek zmian zanikowych w gruczołach potowych;
- często nadciśnienie i cechy niewydolności serca.

Zmiany zaobserwowane w badaniach dodatkowych:

- zaburzenia metabolizmu lipidów sprzyjające rozwojowi miażdżycy (wzrost cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów, zmniejszenie cholesterolu HDL);
- zanik mięśnia sercowego lewej komory;
- zmniejszenie gęstości mineralnej kości (osteoporoza, T score < -2,5 SD);
- upośledzona czynność nerek (zmniejszona filtracja kłębuszkowa i przepływ nerkowy).

Powikłania

Najpoważniejsze konsekwencje długotrwałego ciężkiego GHD w populacji osób dorosłych wiążą się ze zwiększoną częstością zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i osteoporotycznych złamań kości, a także pogorszeniem jakości życia. Dlatego stwierdzony u osoby dorosłej ciężki GHD jest wskazaniem do leczenia substytucyjnego rhGH. W ostatnich latach szczególną uwagę zwraca się na możliwość rozwoju zaburzeń metabolicznych związanych z GHD u pacjentów leczonych w dzieciństwie preparatami rhGH, którzy przeszli terapię promującą wzrost.

Leczenie

Leczenie polega na uzupełnianiu niedoborów hormonalnych, w przypadku GHD podaje się rekombinowany ludzki GH (Genotropin, Norditropin, NordiFlex, Omnitrope) u dzieci z zaburzeniami wzrastania, a także u dorosłych z ciężkim niedoborem GH w celu skorygowania zaburzeń metabolicznych, czynnościowych i psychicznych związanych z chorobą – leczenie pozwala uzyskać poprawę w zakresie składu ciała, wydolności wysiłkowej, gęstości mineralnej kości, lipidogramu i jakości życia.

Źródła: Klasyfikacja ICD-10 2019, Raporty AOTMiT OT.4331.61.2019 i OT.4330.4.2019, Medycyna Praktyczna 2023, Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu 2018

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczebność populacji wg ankietowanego eksperta klinicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Liczebność populacji – Opinia Eksperta

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Przewodniczący zespołu koordynacyjnego				
Młodzież po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców), nieleczonych w dzieciństwie z powodu GHD (adult-onset GHD – AO-GHD), – obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/ml) w dwóch różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanego GHD lub w jednym teście stymulacyjnym w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu niedoboru co najmniej kortyzolu i L-tyroksyny);	<i>< 20</i>	<i>< 10</i>	<i>100%</i>	<i>Szacunek własny</i>

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka ocenianych technologii lekowych

Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego Genotropin 5,3; Genotropin 12 (somatotropina)

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	H01A C01, hormony przedniego płata przysadki i ich analogi
Substancja czynna	somatropina
Zarejestrowane wskazania	<p><u>Dzieci</u></p> <p>Zaburzenia wzrostu związane z niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu i zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera lub przewlekłą niewydolnością nerek.</p> <p>Zaburzenia wzrostu (obecny wzrost < -2,5 SD i wzrost standaryzowany wzrostem rodziców < -1 SD) u dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego (SGA), z masą i (lub) długością urodzeniową poniżej -2 SD, które nie odrobiły niedoboru wzrostu (HV SD <0 w ciągu ostatniego roku) do wieku 4 lat lub później.</p> <p>Zespół Pradera-Williego w celu zwiększenia wzrostu i poprawy budowy ciała (zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej). Rozpoznanie zespołu Pradera-Williego powinno być potwierdzone przez odpowiednie badania genetyczne.</p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>Terapia zastępcza u osób dorosłych z wyraźnym niedoborem hormonu wzrostu.</p> <p>Niedobór hormonu wzrostu nabyty w wieku dorosłym: Ciężki niedobór hormonu wzrostu w wieku dorosłym definiuje się na podstawie stwierdzonej patologii podwzgórzowo-przysadkowej i stwierdzonego niedoboru co najmniej jednego hormonu przysadkowego innego niż prolaktyna. U pacjentów z tym zaburzeniem należy wykonać jeden dynamiczny test diagnostyczny w celu rozpoznania lub wykluczenia niedoboru hormonu wzrostu.</p> <p>Niedobór hormonu wzrostu nabyty w dzieciństwie: Pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu w dzieciństwie w wyniku wrodzonych, genetycznych, nabytych lub idiopatycznych przyczyn. U pacjentów z niedoborem GH o początku w dzieciństwie należy ponownie ocenić zdolność wydzielniczą hormonu wzrostu po zakończeniu wzrostu. U pacjentów z dużym prawdopodobieństwem przetrwałego niedoboru GH, tj. z wrodzonej przyczyny lub niedoboru GH wtórnego do choroby lub urazu przysadki/podwzgórza, stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu I (IGF-I) w teście SDS <- 2 po leczeniu hormonem wzrostu przez co najmniej 4 tygodnie należy uznać za wystarczający dowód głębokiego niedoboru GH.</p> <p>Wszyscy pozostali pacjenci będą wymagali testu IGF-I i jednego testu stymulacji hormonu wzrostu.</p>
Zakres wskazań objętych refundacją	<p>W ramach programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • B.19. LECZENIE NISKOROSŁYCHDZIECI Z SOMATOTROPINOWĄNIEDOCZYNNOSCIĄPRZYSADKI (ICD-10: E23) • B.38. LECZENIE NISKOROSŁYCH DZIECI Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK (PNN) (ICD-10 N 18) • B.41. LECZENIE ZESPOŁU PRADER – WILLI (ICD10 Q87.1) • B.42. LECZENIE NISKOROSŁYCH DZIECI Z ZESPOŁEM TURNERA (ZT) (ICD-10 Q 96) • B.111. LECZENIE CIĘŻKIEGO NIEDOBORU HORMONU WZROSTU U PACJENTÓW DOROSŁYCH ORAZ U MŁODZIEŻY PO ZAKOŃCZENIU TERAPII PROMUJĄCEJ WZRASTANIE (ICD-10 E23.0)
Dawkowanie	<p>Dawkowanie i schemat podawania produktu leczniczego powinny być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta.</p> <p>Niedobór wzrostu związany z niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu u dzieci: zalecana dawka wynosi: 0,025–0,035 mg/kg masy ciała (mc.) na dobę lub 0,7–1,0 mg /m² powierzchni ciała (pc.) na dobę. Stosowano także większe dawki.</p> <p>W sytuacji, gdy niedobór hormonu wzrostu trwa w wieku dojrzewania leczenie należy kontynuować do osiągnięcia całkowitego rozwoju somatycznego (np. układ ciała, masa kostna). Jednym z celów terapeutycznych w okresie przejściowym jest monitorowanie osiągnięcia prawidłowej masy kostnej definiowanej jako wskaźnikowy punkt T >-1 (np. standaryzowany dla średniej masy kostnej osób dorosłych, uwzględniając płeć i grupę etniczną, mierzony za pomocą absorpcji promieniowania X o dwóch energiach). Jako pomoc w ustaleniu dawkowania należy posługiwać się informacjami dotyczącymi pacjentów dorosłych zamieszczonymi poniżej.</p> <p>Zespół Pradera-Williego u dzieci, w celu zwiększenia wzrostu i poprawy budowy ciała: zaleca się dawkę 0,035 mg/kg mc. na dobę lub 1,0 mg/m² pc. na dobę. Nie należy stosować dawki większej niż 2,7 mg/m² pc. na dobę. Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci, które rosły mniej niż 1 cm rocznie lub z prawie zamkniętymi strefami wzrostu nasad kości długich.</p>

	<p>Niedobór wzrostu w przebiegu zespołu Turnera: zaleca się dawkę 0,045–0,050 mg/kg mc. lub 1,4 mg/m² pc. na dobę.</p> <p>Niedobór wzrostu w przewlekłej niewydolności nerek: zaleca się dawkę 0,045–0,050 mg/kg mc. (1,4 mg/m² pc.). Dawki te można zwiększyć, jeżeli tempo wzrastania pacjenta jest niezadowalające. Po półrocznym okresie leczenia może być potrzebne skorygowanie dawki.</p> <p>Zaburzenia wzrostu u dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego (SGA): zaleca się dawkę 0,035 mg/kg mc. na dobę (1 mg/m² powierzchni ciała na dobę) do momentu osiągnięcia ostatecznego wzrostu. Leczenie należy przerwać po pierwszym roku terapii, jeśli tempo wzrostu jest mniejsze od +1 SD. Leczenie należy także przerwać, jeśli prędkość wzrostu wynosi 14 lat (dziewczynki) lub > 16 lat (chłopcy), co odpowiada momentowi zamknięcia chrząstek nasadowych.</p> <p>Niedobór hormonu wzrostu u osób dorosłych: u pacjentów, którzy kontynuują terapię hormonem wzrostu po dziecięcym niedoborze GH, zalecana dawka do wznowienia leczenia wynosi 0,2–0,5 mg na dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać lub zmniejszać zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjenta określonymi na podstawie stężenia IGF-I.</p> <p>U pacjentów z niedoborem GH nabytym w wieku dorosłym leczenie należy rozpocząć od małej dawki: od 0,15 do 0,3 mg na dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnych potrzeb ustalonych na podstawie oznaczenia stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-I) w surowicy.</p> <p>Należy dążyć do uzyskania stężenia IGF-I w zakresie 2 SD od wartości średniej standaryzowanej wobec wieku. Pacjentom z prawidłowym stężeniem IGF-I w momencie rozpoczynania leczenia należy podawać hormon wzrostu do uzyskania zwiększenia stężenia IGF-I do górnej części zakresu normy, nie przekraczając 2 SD. Przy ustalaniu dawki można też się kierować odpowiedzią kliniczną i występowaniem działań niepożądanych. Uznaje się, że istnieją pacjenci z niedoborem GH, u których nie normalizuje się poziom IGF-I pomimo dobrej odpowiedzi klinicznej, a zatem nie wymagają zwiększania dawki. Dobowa dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę. U kobiet mogą być wymagane wyższe dawki niż u mężczyzn, przy czym u tych ostatnich stwierdza się z czasem wzrost wrażliwości na IGF-I. Oznacza to, że istnieje ryzyko, iż u kobiet, zwłaszcza otrzymujących doustną estrogenoterapię zastępczą, leczenie będzie niewystarczające, a u mężczyzn z kolei zbyt intensywne. Dlatego co 6 miesięcy należy sprawdzać, czy dawkowanie hormonu wzrostu zostało ustalone na właściwym poziomie. Ponieważ prawidłowa, fizjologiczna produkcja hormonu wzrostu zmniejsza się z wiekiem, może zmniejszyć się zapotrzebowanie na produkt leczniczy. U pacjentów w wieku powyżej 60 lat, leczenie należy rozpocząć od dawki od 0,1 do 0,2 mg na dobę i stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Dawka podtrzymująca u tych pacjentów rzadko przekracza 0,5 mg na dobę.</p>
Droga podania	Podanie podskórne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Somatropina jest silnym hormonem metabolicznym, odgrywającym ważną rolę w przemianie tłuszczów, węglowodanów i białek. U dzieci z endogennym niedoborem hormonu wzrostu somatropina pobudza wzrost liniowy, co przyspiesza wzrastanie. U osób dorosłych, jak również u dzieci, somatropina podtrzymuje prawidłową budowę ciała, utrzymując dodatni bilans azotowy i pobudzając wzrost mięśni szkieletowych, a także przyspieszając przemiany tłuszczu w organizmie. Szczególnie wrażliwa na działanie somatropiny jest tkanka tłuszczowa narządów. Po zwiększeniu lipolizy somatropina zmniejsza wychwyty trójglicerydów przez zapasowe komórki tłuszczowe. Pod wpływem somatropiny wzrasta stężenie IGF-I (insulinopodobnego czynnika wzrostu typu I) i IGFBP3 (białka typu 3 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu) w surowicy.</p> <p>Ponadto stwierdzono niżej wymienione działania somatropiny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metabolizm tłuszczów: somatropina indukuje powstawanie receptorów dla cholesterolu LDL w wątrobie oraz wpływa na profil lipidów i lipoprotein w surowicy. Ogólnie, podawanie somatropiny pacjentom z niedoborem hormonu wzrostu powoduje spadek stężenia LDL 12 i apolipoproteiny B w osoczu. Można także zaobserwować zmniejszenie poziomu cholesterolu całkowitego w surowicy. • Metabolizm węglowodanów: somatropina zwiększa insulinemię, ale zazwyczaj nie wpływa na poziom glikemii na czczo. U dzieci z niedoczynnością przysadki mózgowej może występować hipoglikemia na czczo. Stan ten odwracany jest przez somatropinę. • Przemiana wodno-elektrolitowa: niedoborowi hormonu wzrostu towarzyszy zmniejszenie objętości osocza i płynów pozakomórkowych. Podanie somatropiny szybko zwiększa objętość tych płynów. Somatropina wywołuje retencję sodu, potasu i fosforanów. • Metabolizm kości: somatropina pobudza metabolizm kości. Długotrwałe stosowanie somatropiny u pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu i osteopenią zwiększa zawartość składników mineralnych, a tym samym gęstość kości w obciążanych (podporowych) miejscach kośćca. • Sprawność fizyczna: długotrwałe stosowanie somatropiny poprawia siłę mięśni i zwiększa zdolność do wysiłku fizycznego. Somatropina zwiększa także pojemność wyrzutową serca. Mechanizm tego działania nie jest jeszcze wyjaśniony, być może odgrywa w nim pewną rolę zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego.

Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 czerwca 1996 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 marca 2013 r.
-------------------------------	---

Źródła: ChPL Genotropin 5,3; Genotropin 12; <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 11.10.2024 r.]

Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Omnitrope (somatotropina)

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	H01A C01, hormony przedniego płata przysadki i ich analogi
Substancja czynna	somatropina
Zarejestrowane wskazania	<p><u>Niemowleta, dzieci i młodzież</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zaburzenia wzrostu wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu – ang. growth hormone deficiency, GHD). - Zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera. - Zaburzenia wzrostu związane z przewlekłą niewydolnością nerek. - Zaburzenia wzrostu (wynik odchylenia standardowego (–ang. standard deviation score, SDS) aktualnego wzrostu < -2,5 i SDS skorygowany względem wzrostu rodziców < -1) u niskich dzieci i młodzieży za małych w momencie narodzin w stosunku do wieku ciążowego (ang. small for gestational age, SGA), z masą i (lub) długością ciała urodzeniową < -2 odchylenia standardowe (–ang. standard deviation, SD), które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres 4 lat życia lub dłuższy tempa wzrostu (ang. height velocity, HV) podczas ostatniego roku SDS < 0). - Zespół Pradera-Williego (ang. Prader-Willi syndrome, PWS), w celu poprawy wzrostu i budowy ciała. Rozpoznanie zespołu PWS powinno zostać potwierdzone odpowiednimi badaniami genetycznymi. <p><u>Dorośli</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Terapia zastępcza u dorosłych ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu. - Początek choroby w wieku dorosłym: Pacjenci, u których występuje ciężki niedobór hormonu wzrostu związany z niedoborami wielu hormonów w następstwie rozpoznanej patologii podwzgórzowej lub przysadkowej i u których występuje niedobór przynajmniej jednego hormonu przysadkowego niebędącego prolaktyną. U takich pacjentów należy przeprowadzić odpowiedni test dynamiczny w celu potwierdzenia lub wykluczenia niedoboru hormonu wzrostu. - Początek choroby w dzieciństwie: Pacjenci, u których występował niedobór hormonu wzrostu w dzieciństwie w następstwie przyczyn wrodzonych, genetycznych, nabytych lub idiopatycznych. U pacjentów, u których występował niedobór hormonu wzrostu w dzieciństwie, należy przeprowadzić ponowną ocenę zdolności wydzielania hormonu wzrostu po ukończeniu procesu wzrastania. U pacjentów z dużym prawdopodobieństwem trwałego niedoboru hormonu wzrostu, tzn. przyczyną wrodzoną lub niedoborem hormonu wzrostu wtórnym po chorobie przysadkowej/podwzgórzowej lub po urazie, stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu I (ang. insulin-like growth factor-I, IGF-I) wynoszące SDS < -2 bez leczenia hormonem wzrostu przez co najmniej 4 tygodnie należy uważać za wystarczający dowód na głęboki niedobór hormonu wzrostu. <p>Wszyscy inni pacjenci wymagają przeprowadzenia testu IGF-I i jednego testu stymulacji hormonu wzrostu.</p>
Zakres wskazań objętych refundacją	<p>W ramach programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • B.19. LECZENIE NISKOROSŁYCHDZIECI Z SOMATOTROPINOWĄNIEDOCZYNNOSCIĄPRZYSADKI (ICD-10: E23) • B.38. LECZENIE NISKOROSŁYCH DZIECI Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK (PNN) (ICD-10 N 18) • B.41. LECZENIE ZESPOŁU PRADER – WILLI (ICD10 Q87.1) • B.42. LECZENIE NISKOROSŁYCH DZIECI Z ZESPOŁEM TURNERA (ZT) (ICD-10 Q 96) • B.64. LECZENIE HORMONEM WZROSTU NISKOROSŁYCH DZIECI URODZONYCH JAKO ZBYT MAŁE W PORÓWNANIU DO CZASU TRWANIA CIAŻY (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9) • B.111. LECZENIE CIĘŻKIEGO NIEDOBORU HORMONU WZROSTU U PACJENTÓW DOROSŁYCH ORAZ U MŁODZIEŻY PO ZAKOŃCZENIU TERAPII PROMUJĄCEJ WZRASTANIE (ICD-10 E23.0)
Dawkowanie	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Dawkowanie i sposób podawania należy dostosowywać indywidualnie.</p> <p>Zaburzenia wzrostu wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu u dzieci i młodzieży</p> <p>Zazwyczaj zaleca się dawkę 0,025 - 0,035 mg/kg masy ciała na dobę lub 0,7 - 1,0 mg/m² powierzchni ciała na dobę. Stosowano nawet większe dawki.</p> <p>Jeśli niedobór hormonu wzrostu, który wystąpił w dzieciństwie, utrzymuje się w okresie dojrzewania, leczenie należy kontynuować w celu osiągnięcia pełnego rozwoju somatycznego (np. skład ciała, masa kostna). W celach obserwacyjnych uzyskanie prawidłowej maksymalnej masy kostnej zdefiniowanej</p>

	<p>jako punktacja T > -1 (tzn. standaryzowanej do średniej maksymalnej masy kostnej osoby dorosłej mierzonej absorpcjometrią podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego z uwzględnieniem płci i pochodzenia etnicznego) jest jednym z celów terapeutycznych podczas okresu przejściowego. Wytyczne dotyczące dawkowania, patrz niżej punkt dotyczący osób dorosłych.</p> <p>Zespół Pradera-Willego (PWS), w celu poprawy wzrostu i budowy ciała u dzieci i młodzieży</p> <p>Zazwyczaj zaleca się dawkę 0,035 mg/kg masy ciała na dobę lub 1,0 mg/m² powierzchni ciała na dobę. Nie należy przekraczać dobowej dawki 2,7 mg. Leczenia nie należy prowadzić u dzieci i młodzieży, u których tempo wzrostu jest mniejsze niż 1 cm na rok i u których w niedługim czasie ma dojść do skostnienia przynasad kości.</p> <p>Zaburzenia wzrostu wynikające z zespołu Turnera</p> <p>Zaleca się dawkę 0,045 - 0,050 mg/kg masy ciała na dobę lub 1,4 mg/m² powierzchni ciała na dobę.</p> <p>Zaburzenia wzrostu związane z przewlekłą niewydolnością nerek</p> <p>Zaleca się dawkę 0,045 - 0,050 mg/kg masy ciała na dobę (1,4 mg/m² powierzchni ciała na dobę). Może być konieczne zastosowanie większych dawek, jeśli tempo wzrostu jest zbyt wolne. Po sześciu miesiącach leczenia może być konieczna korekta dawki.</p> <p>Zaburzenia wzrostu u niskich dzieci i młodzieży, którzy urodzili się zbyt mali w stosunku do wieku ciążowego</p> <p>Zazwyczaj zaleca się dawkę 0,035 mg/kg masy ciała na dobę (1 mg/m² powierzchni ciała na dobę) do osiągnięcia ostatecznego wzrostu (patrz punkt 5.1). Leczenie należy przerwać po roku, jeśli SDS dla tempa wzrostu wynosi poniżej +1. Leczenie należy przerwać, jeśli tempo wzrostu wynosi < 2 cm/rok i, jeśli wymaga to potwierdzenia, wiek kostny wynosi > 14 lat (dziewczęta) lub > 16 lat (chłopcy), co odpowiada skostnieniu nasadowych płytek wzrostu/</p> <p><u>Niedobór hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych</u></p> <p>U pacjentów, którzy kontynuują terapię hormonem wzrostu po niedoborze hormonu wzrostu, który wystąpił w dzieciństwie, zalecana dawka w celu ponownego rozpoczęcia leczenia to 0,2 - 0,5 mg na dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać lub zmniejszać zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjenta ustalonymi na podstawie stężenia IGF-I.</p> <p>U pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, który wystąpił w wieku dorosłym, leczenie należy rozpocząć od małej dawki 0,15 - 0,3 mg na dobę. Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta, co określa stężenie IGF-I.</p> <p>W obu przypadkach celem leczenia jest osiągnięcie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-I) w zakresie 2 SDS od średniej skorygowanej względem wieku. Pacjentom z prawidłowym stężeniem IGF-I na początku leczenia należy podawać hormon wzrostu do osiągnięcia poziomu IGF-I w górnym zakresie wartości prawidłowych, nieprzekraczającego 2 SDS. Odpowiedź kliniczna i działania niepożądane mogą być także wskazówką w ustalaniu dawki. Wiadomo, że u niektórych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu stężenie IGF-I nie wraca do normy mimo dobrej odpowiedzi klinicznej i tym samym nie wymagają oni zwiększania dawki. Dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę. U kobiet mogą być wymagane większe dawki niż u mężczyzn, a mężczyźni wykazują z czasem zwiększoną wrażliwość na IGF-I. Oznacza to, że u kobiet, szczególnie tych, które otrzymują doustną estrogenową hormonalną terapię zastępczą, istnieje niebezpieczeństwo przekraczania wymaganej dawki, podczas gdy u mężczyzn istnieje niebezpieczeństwo przekraczania wymaganej dawki. Dlatego co 6 miesięcy należy sprawdzać, czy dawka hormonu wzrostu jest odpowiednia. Ponieważ wraz z wiekiem zmniejsza się prawidłowe fizjologiczne wytwarzanie hormonu wzrostu, może być konieczne zmniejszenie dawki.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <p>Osoby w podeszłym wieku U pacjentów w wieku powyżej 60 lat leczenie należy rozpocząć dawką 0,1 - 0,2 mg na dobę i powoli zwiększać ją zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjenta. Należy stosować minimalną skuteczną. Dawka podtrzymująca u tych pacjentów bardzo rzadko przekracza 0,5 mg na dobę.</p>
Droga podania	Podanie podskórne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Somatotropina jest silnie działającym hormonem, który odgrywa istotną rolę w metabolizmie lipidów, węglowodanów i białek. U dzieci z niewystarczającą ilością endogennego hormonu wzrostu somatotropina stymuluje wzrost ciała na długość i zwiększa tempo wzrostu. Zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci somatotropina utrzymuje prawidłową budowę ciała, zwiększając retencję azotu i pobudzając wzrost mięśni szkieletowych oraz uruchamiając zasoby tkanki tłuszczowej w organizmie. Szczególnie wrażliwa na działanie somatotropiny jest trzewna tkanka tłuszczowa. Oprócz nasilania lipolizy, somatotropina zmniejsza wychwyty triglicerydów przez pokłady tkanki tłuszczowej w organizmie. Somatotropina zwiększa stężenie IGF-I oraz białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu-3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3, IGFBP3) w surowicy. Ponadto wykazano następujące działanie somatotropiny:

	<p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p><u>Metabolizm lipidów</u></p> <p>Somatropina indukuje ekspresję wątrobowych receptorów dla cholesterolu LDL i wpływa na profil lipidów oraz lipoprotein w surowicy. Podanie somatotropiny pacjentom z niedoborem czynnika wzrostu powoduje zwykle zmniejszenie stężenia LDL i apolipoproteiny B w surowicy. Stwierdza się również zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy.</p> <p><u>Metabolizm węglowodanów</u></p> <p>Somatropina zwiększa wydzielanie insuliny, ale stężenie glukozy we krwi na czczo pozostaje zwykle niezmiennione. U dzieci z niedoczynnością przysadki może występować hipoglikemia na czczo. Somatotropina powoduje powrót do stanu prawidłowego.</p> <p><u>Metabolizm wody i składników mineralnych</u></p> <p>Niedobór hormonu wzrostu jest związany ze zmniejszeniem objętości osocza i przestrzeni pozakomórkowej. Po leczeniu somatotropiną obydwie te objętości szybko się zwiększają. Somatotropina powoduje retencję sodu, potasu i fosforu.</p> <p><u>Metabolizm tkanki kostnej</u></p> <p>Somatropina pobudza obrót tkanki kostnej. Długotrwałe podawanie somatotropiny pacjentom z niedoborem hormonu wzrostu i osteopenią powoduje zwiększenie zawartości składników mineralnych i gęstości kości w obciążonych miejscach.</p> <p><u>Wydolność fizyczna</u></p> <p>Po długotrwałym leczeniu somatotropiną poprawia się siła mięśni i wydolność fizyczna. Somatotropina zwiększa także pojemność minutową serca, choć mechanizm tego działania nie został jeszcze wyjaśniony. Do tego efektu może przyczyniać się zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego.</p>
<p>Dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 kwietnia 2006 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 lutego 2011 r.</p>

Zróżła: ChPL Omnitrope: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/omnitrope-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 11.10.2024 r.]

4.2. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 r., technologią opcjonalną może być każda procedura medyczna/technologia medyczna, w tym np. lek, wyrób medyczny, procedura medyczna lub interwencja psychologiczna, radioterapia, fizjoterapia, zabieg chirurgiczny, a także porada (np. w zakresie rzucania palenia) oraz kombinacja interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencyjnie, a także naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi i opinią eksperta klinicznego za komparator należy uznać najlepszą terapię podtrzymującą (brak alternatywnego aktywnego leczenia).

4.3. Wcześniejsze oceny Agencji

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowisk Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji dotyczących zasadności refundacji produktów leczniczych zawierających ocenianą substancję czynną (somatotropina) w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu (GHD, growth hormone deficiency).

Tabela 5. Stanowiska Rady przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące produktów leczniczych zawierających ocenianą substancję czynną

Nr i data stanowiska/rekomendacji	Opinia
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 276/2014 z dnia 6 października 2014 roku do zlecenia 187/2014¹</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Omnitrope (somatotropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161, we wskazaniu wynikającym z uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego. Terapia somatotropiną w omawianym wskazaniu jest opłacalna kosztowo jedynie w wariantcie z uwzględnieniem RSS.</p> <p>Rada zwraca jednak uwagę na relatywnie wysokie obciążenie budżetu płatnika publicznego związane z realizacją programu, pomimo zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p>

¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/187/SRP/U_35_571_141006_stanowisko_276_Omnitrope [dostęp: 14.10.2024 r.]

<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 220/2014 z dnia 6 października 2014 roku do zlecenia 187/2014²</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: – Omnitrope (somatotropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161; – Omnitrope (somatotropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990072897; w ramach programu lekowego „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR; ICD-10 R 62.9)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania somatotropiny w omawianym wskazaniu. Odnalezione rekomendacje, zarówno kliniczne jak i refundacyjne, zalecają stosowanie i finansowanie wnioskowanej substancji czynnej w leczeniu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży. Opinie uzyskane od ekspertów klinicznych jednoznacznie potwierdzają zasadność finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Ekspertki zwracają przy tym uwagę, że aktualnie brak jest alternatywnego leczenia w tym wskazaniu. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na istotne obciążenie płatnika publicznego, związane z wydaniem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku do zlecenia 19/2019³</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Omnitrope (somatotropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161, Omnitrope (somatotropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. wkładów 1,5 ml, kod EAN: 5909990072897, w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający i, wobec istotnego zwiększenia populacji, wskazuje, że powinien być on pogłębiony. Ponadto, Rada uważa, że somatotropina powinna być kupowana w ramach istniejących przetargów na somatotropinę dla dzieci.</p> <p>Rada uważa, że kwalifikację do programu lekowego powinien wykonywać zespół koordynujący, podobnie jak w programach dla dzieci. Należy też zapewnić współpracę ośrodków leczących dzieci i młodzież oraz dorosłych.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 17/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku do zlecenia 19/2019⁴</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Omnitrope (somatotropinum), roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990050161; • Omnitrope (somatotropinum), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. wkładów 1,5 ml, kod EAN 5909990072897, <p>we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na trzech badaniach klinicznych z randomizacją (Sneppen 2002, Sathivageeswaran 2007, Bex 2002), w których oceniano efektywność kliniczną preparatu Genotropin (leku referencyjnego dla leku Omnitrope). Ponadto przedstawiono wyniki badania PATRO Adults study dotyczące analizy skuteczności praktycznej preparatu Omnitrope oraz publikacje prezentujące dane z rejestru KIMS w którym oceniano długoterminowe efekty leczenia preparatem Genotropin.</p> <p>Terapia rhGH w porównaniu do braku leczenia/placebo wykazywała różnice istotnie statystycznie na korzyść rhGH w odniesieniu do jakości życia, wzrostu stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 względem wartości początkowych, zmiany składu ciała na podstawie zmiany zawartości tkanki tłuszczowej i pomiaru beztłuszczowej masy ciała oraz wzrostu gęstości mineralnej kości. W grupie pacjentów leczonych rhGH raportowano znamienne wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: wystąpienie zatrzymania płynów w organizmie, bólu stawów, obrzęku oraz parestezji, niż w grupie PLC.</p> <p>Należy mieć jednak na uwadze, że wnioskowanie na podstawie wyników analizy klinicznej jest ograniczone z uwagi na fakt, że m.in. ocenę skuteczności leczenia badano głównie przy wykorzystaniu zastępczych punktów końcowych.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce braku leczenia z perspektywy NFZ jest droższe i skuteczniejsze, ale opłacalne kosztowo. Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku sięga kilku milionów. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji.</p>

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/187/REK/RP_220_2014_Omnitrope.pdf [dostęp: 14.10.2024 r.]

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/019/SRP/U_13_104_190401_s_20_OMNITROPE [dostęp: 14.10.2024 r.]

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/019/REK/rp_17_2019_omnitrope_ap.pdf [dostęp: 14.10.2024 r.]

<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku do zlecenia 260/2019⁵</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genotropin 5,3 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 mg (16 j.m.), 5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml, kod EAN 05909990887095, • Genotropin 12 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 mg (36 j.m.), 5 jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick zawierających wkład z proszkiem i rozpuszczalnikiem po 1 ml, kod EAN 05909990887170, <p>w programie lekowym: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem, że koszty związane z refundacją Genotropin nie będą wyższe od kosztów refundacji terapii najtańszym lekiem biologicznym zawierającym somatropinum jako substancję czynną.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za właściwe obniżenie ceny leku za 1 mg do poziomu ceny najtańszego leku zawierającego somatropinę jako substancję czynną.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do proponowanego programu lekowego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 1/2020 z dnia 17 stycznia 2020 r. do zlecenia 260/2019⁶</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genotropin 12 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 mg (36 j.m.), 5 jednorazowych, kod EAN 05909990887170; • Genotropin 5,3 (somatropinum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 mg (16 j.m.), 5 jednorazowych, kod EAN 05909990887095. <p>We wskazaniu: „Leczenie substytucyjne ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu pacjentów dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/260/SRP/u_2_5_200113_s_1_genotropin [dostęp: 14.10.2024 r.]

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/260/REK/RP_1_2020_Genotropin [dostęp: 14.10.2024 r.]

5. Charakterystyka Produktu Leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono komentarze dot. oceny proponowanych zmian w programie lekowym B.111 – „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)” na podstawie ChPL Genotropin 5,3; Genotropin 12 oraz ChPL Omnitrope.

Tabela 6. Ocena proponowanych zmian do programu lekowego na podstawie ChPL Genotropin i ChPL Omnitrope

I.p.	Zapisy ChPL Genotropin 5,3; Genotropin 12	Zapisy ChPL Omnitrope
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy		
3	Populacja młodzieży leczonej/nieleczonej wcześniej z powodu GHD po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców) nie została wyszczególniona w ramach zarejestrowanych wskazań do stosowania, należy jednak podkreślić, że zawiera się we wskazaniu : „Zaburzenia wzrostu związane z niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu (...)”.	Populacja młodzieży leczonej/nieleczonej wcześniej z powodu GHD po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców) nie została wyszczególniona w ramach zarejestrowanych wskazań do stosowania, należy jednak podkreślić, że zawiera się we wskazaniu : „Zaburzenia wzrostu wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu – ang. growth hormone deficiency, GHD).”
7	Nie odniesiono się do oceny, w tym czasu oceny wystąpienia nowych lub braku poprawy istniejących zaburzeń metabolicznych i pogorszenia jakości życia.	Nie odniesiono się do oceny, w tym czasu oceny wystąpienia nowych lub braku poprawy istniejących zaburzeń metabolicznych i pogorszenia jakości życia.
Zakres świadczenia – Schemat dawkowania leków w programie		
8	Zmiana zakresu dawkowania związana rozszerzeniem dawkowania do 1,0 mg somatotropiny mieści się w zakresie zalecanego dawkowania dot. leczenia niedobór wzrostu związanego z niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu u dzieci (0,7–1,0 mg /m ² pc. na dobę) jak i u dorosłych (pacjenci, którzy kontynuują terapię hormonem wzrostu po dziecięcym niedoborze GH jako wznowienie leczenia: 0,2–0,5 mg na dobę; pacjenci z niedoborem GH nabytym w wieku dorosłym: 0,15–0,3 mg na dobę; dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnych potrzeb; dobową dawkę podtrzymującą rzadko przekracza 1,0 mg na dobę) i pacjentów w wieku powyżej 60 lat (0,1–0,2 mg na dobę; dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnych potrzeb; dobową dawkę podtrzymującą u tych pacjentów rzadko przekracza 0,5 mg na dobę).	Zmiana zakresu dawkowania związana rozszerzeniem dawkowania do 1,0 mg somatotropiny mieści się w zakresie zalecanego dawkowania dot. leczenia niedobór wzrostu związanego z niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu u dzieci i młodzieży (0,7–1,0 mg /m ² pc. na dobę) jak i u dorosłych (pacjenci, którzy kontynuują terapię hormonem wzrostu po dziecięcym niedoborze GH jako wznowienie leczenia: 0,2–0,5 mg na dobę; pacjenci z niedoborem GH nabytym w wieku dorosłym: 0,15–0,3 mg na dobę; dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnych potrzeb; dobową dawkę podtrzymującą rzadko przekracza 1,0 mg na dobę) i pacjentów w wieku powyżej 60 lat (0,1–0,2 mg na dobę; dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnych potrzeb; dobową dawkę podtrzymującą u tych pacjentów rzadko przekracza 0,5 mg na dobę).
Zakres świadczenia – Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu		
9	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny wzrostu obwodu bioder oraz oceny składu ciała metodą bioimpedancji.	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny wzrostu obwodu bioder oraz oceny składu ciała metodą bioimpedancji.
10	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny stężenia 25OHD.	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny stężenia 25OHD.
14	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym doprecyzowania zasad dotyczących pomiaru stężenia kortyzolu oraz określenia postępowania w przypadku obniżonego wyniku.	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym doprecyzowania zasad dotyczących pomiaru stężenia kortyzolu oraz określenia postępowania w przypadku obniżonego wyniku.
15	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oznaczenia poziomu estrogenów u kobiet i testosteronu u mężczyzn. Jedynie wskazano, że w przypadku jednoczesnego stosowania terapii estrogenowej może być konieczne zwiększenie dawki somatotropiny w celu podtrzymania poziomu stężenia IGF-1 w osoczu i odwrotnie, jeśli kobieta przyjmująca somatotropinę przerywa stosowanie doustnej terapii estrogenowej, może być konieczne zmniejszenie dawki somatotropiny w celu uniknięcia zbyt dużego stężenia hormonu wzrostu i (lub) działań niepożądanych.	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oznaczenia poziomu estrogenów u kobiet i testosteronu u mężczyzn. Jedynie wskazano, że w przypadku jednoczesnego stosowania terapii estrogenowej może być konieczne zwiększenie dawki somatotropiny w celu podtrzymania poziomu stężenia IGF-1 w osoczu i odwrotnie, jeśli kobieta przyjmująca somatotropinę przerywa stosowanie doustnej terapii estrogenowej, może być konieczne zmniejszenie dawki somatotropiny w celu uniknięcia zbyt dużego stężenia hormonu wzrostu i (lub) działań niepożądanych.

19	<p>Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym gęstości mineralnej kości metodą DXA.</p> <p>Jednocześnie wśród działań somatotropiny wymieniono pobudzenie metabolizmu kości i zwiększanie zawartości składników mineralnych oraz tym samym gęstość kości w obciążanych (podporowych) miejscach kośćca.</p>	<p>Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym gęstości mineralnej kości metodą DXA.</p> <p>Jednocześnie wśród działań somatotropiny wymieniono pobudzenie metabolizmu kości i zwiększanie zawartości składników mineralnych oraz tym samym gęstość kości w obciążanych (podporowych) miejscach kośćca.</p>
20	<p>Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny wieku kostnego na podstawie badania radiologicznego kośćca nadgarstka i ręki niedominującej u pacjentów <18 r.ż.</p>	<p>Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny wieku kostnego na podstawie badania radiologicznego kośćca nadgarstka i ręki niedominującej u pacjentów <18 r.ż.</p>
21	<p>Nie odniesiono się do badań przy monitorowaniu leczenia, w tym przedziału czasowego monitorowania leczenia od rozpoczęcia terapii somatotropiną oraz częstotliwości dalszego monitorowania pomiaru stężenia IGF-1 w przypadku zmiany dawki somatotropiny.</p>	<p>Nie odniesiono się do badań przy monitorowaniu leczenia, w tym przedziału czasowego monitorowania leczenia od rozpoczęcia terapii somatotropiną oraz częstotliwości dalszego monitorowania pomiaru stężenia IGF-1 w przypadku zmiany dawki somatotropiny.</p>
22	<p>Nie odniesiono się do badań przy monitorowaniu leczenia, w tym oceny wzrostu obwodu bioder oraz oceny składu ciała metodą bioimpedancji.</p> <p>Nie odniesiono się do badań przy monitorowaniu leczenia, w tym oceny stężenia 25OHD.</p>	<p>Nie odniesiono się do badań przy monitorowaniu leczenia, w tym oceny wzrostu obwodu bioder oraz oceny składu ciała metodą bioimpedancji.</p> <p>Nie odniesiono się do badań przy monitorowaniu leczenia, w tym oceny stężenia 25OHD.</p>
23	<p>Nie odniesiono się do badań przy monitorowaniu leczenia, w tym gęstości mineralnej kości metodą DXA.</p> <p>Jednocześnie wymieniono wśród działań somatotropiny na pobudzenie metabolizmu kości i zwiększanie zawartości składników mineralnych oraz tym samym gęstość kości w obciążanych (podporowych) miejscach kośćca.</p>	<p>Nie odniesiono się do badań przy monitorowaniu leczenia, w tym gęstości mineralnej kości metodą DXA.</p> <p>Jednocześnie wymieniono wśród działań somatotropiny na pobudzenie metabolizmu kości i zwiększanie zawartości składników mineralnych oraz tym samym gęstość kości w obciążanych (podporowych) miejscach kośćca.</p>

Skróty: 25OHD – 25-hydroksy witamina D; DXA – absorpcjometria rentgenowska o podwójnej energii (ang. Dual-energy X-ray Absorptiometry); GHD – niedobór hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency); GH – hormon wzrostu (ang. growth hormone); IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor)

6. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac analitycznych otrzymano jedną opinię spełniającą kryteria formalne od prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński - Przewodniczący zespołu koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu u Pacjentów Dorosłych oraz u Młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej).

Otrzymano również opinię prof. dr hab. n. med. Mieczysława E. Walczaka - Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, który wskazał, iż:

Z uwagi na fakt, iż aktualnie w Polsce obok preparatów podawanych codziennie do terapii chorych na somatotropinową niedoczynność przysadki refundowany jest również preparat o przedłużonym działaniu, preparat ten powinien być również uwzględniony w rzeczonym programie. Tym bardziej, iż dawka leku o przedłużonym działaniu oraz monitorowanie stosowanej terapii tym preparatem różni się od zasad terapii preparatami podawanymi codziennie. W związku z powyższym niestety nie mogę udzielić pozytywnej rekomendacji zamieszczonym w nowelizacji programu zapisom.

Tabela 7. Ocena zmian w programie B.111 - prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński

Obszar zmian w programie lekowym	Proponowana treść programu lekowego	Zmiana zasadna TAK/ NIE	Uzasadnienie
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy			
A. Kryteria kwalifikacji	<p>3) potwierdzenie ciężkiego niedoboru GH (GHD) na podstawie:</p> <p>a) u osób dorosłych i u młodzieży po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców), zarówno nieleczonych w dzieciństwie z powodu GHD (adult-onset GHD – AO-GHD), jak i leczonych w dzieciństwie z powodu GHD (childhood-onset GHD – CO-GHD)– obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/ml) w dwóch różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanego GHD lub w jednym teście stymulacyjnym w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu niedoboru co najmniej kortyzolu i L-tyroksyny);</p> <p>b) u młodzieży i osób dorosłych leczonych wcześniej z powodu GHD (childhood onset GHD – CO-GHD)– obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/ml) w dwóch różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanej GHD, lub w jednym teście w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu co najmniej niedoboru kortyzolu i L-tyroksyny);</p>	TAK	<p>Dotychczas, pacjenci w wieku poniżej 18 rż z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu (GHD), którzy nie byli leczeni w dzieciństwie preparatem rhGH w związku z:</p> <p>a) brakiem nadzoru rodzicielskiego nad zdrowiem i rozwojem dziecka, czasem jednocześnie przy pasywnej postawie lekarzy,</p> <p>b) niespełnieniem kryterium niskorosłości (wzrost wyższy od 3 centyla), albo</p> <p>c) zbyt zaawansowanym wiekiem kostnym, uniemożliwiającym promocję wzrastania,</p> <p>nie mogli rozpocząć leczenia w programie B.111 przed ukończeniem 18 roku życia.</p> <p>Istnieje również grupa pacjentów, którzy w okresie czasu po zakończeniu wzrastania, ale przed 18 rż, doznała urazu bądź choroby (często nowotworowej w obrębie OUN), skutkującej ciężkim niedoborem GH. Oni także nie mogli, jak dotąd, być objęci leczeniem w programie B.111 dopóki nie ukończą 18 lat.</p> <p>Dzięki proponowanej zmianie możliwość leczenia rhGH zyskają pacjenci, którzy nie ukończyli 18 rż, a nabyli GHD po zakończeniu procesu wzrastania lub nabyli wcześniej, ale z innych powodów nie byli leczeni w dzieciństwie.</p>
C. Kryteria wyłączenia z programu	5) wystąpienie nowych lub brak poprawy istniejących zaburzeń metabolicznych i pogorszenie jakości życia (ocena po 12 i 24 miesiącach);	TAK	Ten zapis powinien dotyczyć całego przebiegu leczenia, a nie tylko dwóch pierwszych lat przyjmowania rhGH

Zakres świadczenia – Schemat dawkowania leków w programie			
B. Dawkowanie	Somatotropina podawana codziennie wieczorem w postaci iniekcji podskórnych w dawce 0,1-0,8 1,0 mg .	TAK	Na podstawie dostępnych danych z piśmiennictwa i doświadczeń własnych nabytych przez ostanie 3 lat trwania programu (nieuzyskanie prawidłowych stężeń IGF-1 przy zastosowaniu dotychczas stosowanych dawek), wydaje się zasadne zwiększenie górnego zakresu dawkowania leku do 1 mg dziennie.
Zakres świadczenia – Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu			
A. Badania przy kwalifikacji do leczenia	8) ocena wzrostu, masy ciała i obwodu talii oraz bioder (wskaźnik BMI i WHR); zalecane: ocena składu ciała metodą bioimpedancji;	TAK	Nie wszystkie ośrodki dysponują możliwością zastosowania badania bioimpedancji, porównanie obwodu talii i bioder podczas terapii wydaje się wystarczające do oceny efektywności leczenia jeśli chodzi o poprawę składu ciała
	4) ocena stężenia 25OHD oraz jonogramu surowicy krwi (co najmniej stężenie Na, K i Ca);	TAK	Ocena stężenia witaminy 25OHD w surowicy jest konieczna dla prawidłowej interpretacji badania densytometrycznego, które z kolei traktujemy jako punkt końcowy
	20) u osób nieprzyjmujących substytucji hormonalnej osi koryktropowej - pomiar stężenia kortyzolu w godzinach porannych, a w przypadku obniżonego wyniku – oznaczenie stężenia kortyzolu w teście stymulacyjnym po podaniu syntetycznego ACTH lub glukagonu. W przypadku osób przyjmujących substytucję hormonalną (prep. hydrocortisonum) – oznaczenie stężenia kortyzolu po 2 godzinach od przyjęcia porannej dawki leku;	TAK	Konieczne jest uściślenie oceny właściwego wyrównania czynności osi koryktropowej przed wykonaniem testów stymulacyjnych na wydzielanie GH
	21) u osób stosujących substytucję w zakresie hormonów płciowych oznaczenie poziomu estrogenów u kobiet i testosteronu u mężczyzn;	TAK	Umożliwienie oceny właściwego wyrównania czynności osi gonadotropowej przed wykonaniem testów stymulacyjnych na wydzielanie GH
	17) badanie gęstości mineralnej kości metodą DXA [odcinek lędźwiowy kręgosłupa oraz densytometria całego ciała (total body) z oceną składu ciała];	TAK	Konieczne dołączenie tego punktu, aby zweryfikować wpływ korzyści płynących z terapii rhGH na gęstość mineralną kośćca.
	18) u pacjentów < 18 rż - ocena wieku kostnego na podstawie badania radiologicznego kośćca nadgarstka i ręki niedominującej.	TAK	Umożliwienie kwalifikacji pacjenta małoletniego (<18 rż) do programu B111. Chodzi tu o sprecyzowanie w którym programie powinien być leczony pacjent-przed skostnieniem przynasad chrzęstnych – w B.19, po skostnieniu – w B.111
	B. Monitorowanie leczenia	4) po 4-6 tygodniach 30 dniach od rozpoczęcia terapii: a) pomiar stężenia IGF-1 w celu ustalenia dawki optymalnej (dalsze monitorowanie co 6 tygodni w przypadku zmiany dawki).	
	5) co 180 dni 6 miesięcy : a) ocena masy ciała i obwodu talii oraz bioder (wskaźnik BMI i WHR) zalecane : ocena składu ciała metodą bioimpedancji; c) ocena stężenia 25OHD oraz jonogramu w surowicy krwi (co najmniej stężenie Na, K i Ca);		a/Umożliwia dokładną ocenę punktu końcowego – poprawę składu ciała mierzoną stosunkiem obwodu talii do obwodu bioder (WHR) b/Daje lepszy wgląd w suplementację witaminy D u pacjenta, umożliwia optymalizację zaleceń, co do dalszej podaży witaminy D, a ostatecznie skutkuje

			wiarygodną oceną skuteczności leczenia rhGH na gęstość mineralną kości (punkt końcowy)
	3) dodatkowo co 2 lata: a) badanie gęstości mineralnej kości metodą DXA [odcinek lędźwiowy kręgosłupa oraz densytometria całego ciała (total body) z oceną składu ciała].		Umożliwia ocenę skuteczności terapii rhGH (punkt końcowy)

Tabela 8. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe - prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
1. Poprawa w zakresie stężenia lipidów we krwi, zapobieganie miażdżycy tętnic 2. Poprawa gęstości mineralnej kości, zapobieganie złamaniom kości 3. Poprawa składu ciała mierzona stosunkiem obwodu talii do obwodu bioder (WHR), zapobieganie następstwom otyłości 4. Poprawa jakości życia (Quality-of-life), zwiększenie aktywności zawodowej	1. 20% spadku w zakresie stężenia LDL-Ch, nie-HDL-Ch oraz triglicerydów, 10 % wzrostu w zakresie HDL-cholesterolu 2. Poprawa nieprawidłowej wartości T-score o 0,5 SD 3. Spadek o 10% 4. Poprawa o 3 punkty

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

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Młodzież po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców), nieleczonych w dzieciństwie z powodu GHD (adult-onset GHD – AO-GHD), – obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/ml) w dwóch różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanego GHD lub w jednym teście stymulacyjnym w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu niedoboru co najmniej kortyzolu i L-tyroksyny);	<i>Aktualnie możliwe jest zakupienie preparatu GH o przedłużonym działaniu, który doczekał się uwzględnienia w Programie B19, natomiast poza tym programem jest dostępny, ale do nabycia ze środków własnych</i>	Ok 10%	100%	☒	☒	<i>Pacjenci z ciężkim GHD niezależnie od wieku powinni być leczeni rhGH, brak refundacji leku w tej grupie takie leczenie praktycznie uniemożliwia</i>

Tabela 10. Odpowiedzi eksperta klinicznego na pozostałe pytania

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński Przewodniczący zespołu koordynacyjnego
Proszę wskazać liczbę młodzieży po zakończonym procesie wzrastania [wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców), nieleczonych w dzieciństwie z powodu GHD (adult-onset GHD – AO-GHD], która będzie spełniać kryteria włączenia do zaproponowanego programu lekowego.	<i>Okolo 20 osób</i>
Czy proponowane ograniczenia wiekowe (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców) ograniczy liczbę pacjentów (tj. młodzieży i osób dorosłych leczonych wcześniej z powodu GHD) rzeczywiście włączanych do programu, czy stanowi wyłącznie kryterium porządkujące?	<i>Nie jest to kryterium porządkujące, ale dostosowanie Programu B.111 do kryteriów przyjętych w Programie B.19. Dotyczy to osób, które zakończyły proces wzrastania, nie były jak dotąd leczone rhGH, a powinny być leczone obecnie ze względów metabolicznych, co oznacza nieznaczne zwiększenie liczby pacjentów, jak już podałem o około 10 osób rocznie, wobec 450 osób objętych programem w ogóle (od 4 lat)</i>

<p>Jaki odsetek pacjentów leczonych w programie obecnie stosujących dawkę 0,8 mg, zwiększy dawkę do 1,0 mg somatotropiny?</p>	<p><i>Nie więcej niż 10% wg szacunku własnego</i></p>
<p>Czy wśród populacji młodzieży po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców), nieleczonych w dzieciństwie z powodu GHD (adult-onset GHD – AO-GHD) będzie stosowana dawka 1,0 mg? Jeżeli tak, to u jakiej liczby/odsetka pacjentów ta dawka będzie stosowana?</p>	<p><i>Nie można tego wykluczyć, wydaje się, że około 30% według szacunku własnego</i></p>
<p>Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez somatotropinę, jeżeli zostanie ona objęta refundacją u młodzieży po zakończonym procesie wzrastania [wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców), nieleczonych w dzieciństwie z powodu GHD (adult-onset GHD – AO-GHD)].</p>	<p><i>Nie ma takiej technologii, można uznać, że w tym przypadku brak leczenia zostanie zastąpiony wdrożeniem tego leczenia</i></p>
<p>Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</p>	<p><i>Jest powszechnie wiadomo, że pacjenci z ciężkim niedoborem GH powinni podlegać leczeniu substytucyjnemu rhGH, omówiliśmy to w pracy poglądowej: https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0054 i w wielu innych pracach poglądowych oraz oryginalnych.</i></p>
<p>Inne uwagi.</p>	<p>1. Proszę zwrócić uwagę, że oprócz wszystkich wyżej wymienionych zmian, Program B.111 musi mieć zmieniony tytuł, tak jak to podaliśmy w piśmie do Pana Ministra. Tytuł ten powinien brzmieć „LECZENIE CIĘŻKIEGO NIEDOBORU HORMONU WZROSTU U PACJENTÓW DOROSŁYCH ORAZ U MŁODZIEŻY PO ZAKOŃCZENIU PROCESU WZRASTANIA (ICD-10 E23.0)”</p> <p>2. Pragnę również pokreślić, że wszystkie planowane zmiany nie wpłyną w sposób istotny na koszty prowadzonego programu.</p>

7. Rekomendacje kliniczne

W celu zidentyfikowania wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia niedoboru hormonu wzrostu, w dniu 14.10.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie w następujących źródłach:

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (<https://www.ptendo.org.pl/>);
- Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/>);
- American Association of Clinical Endocrinology (<https://www.aace.com/>);
- Endocrine Society (<https://www.endocrine.org/>);
- European Neuroendocrine Association (<https://enea.org/>);
- European Society of Endocrinology (<https://www.eso-hormones.org/>);
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.guideline.gov);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Pituitary Society (<https://pituitarysociety.org/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- The Growth Hormone Research Society (<http://www.ghresearchsociety.org/>);
- Trip Medical Database (<https://www.tripdatabase.com>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google i Google Scholar. Na potrzeby niniejszego raportu przeanalizowano dokumenty europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych. Podczas wyszukiwania użyto następujących słów kluczowych: „niedobór hormonu wzrostu”, „growth hormone deficiency”, „GHD therapy”, „GHD therapy guidelines”, „GHD treatment guidelines”.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 4 publikacje (AACE 2019, GRS 2019, Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu 2018 oraz PES 2016) dotyczące leczenia niedoboru hormonu wzrostu.

W poniższej tabeli przedstawiono komentarze dot. oceny proponowanych zmian w programie lekowym B.111 – „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0)” (uwzględniając numerację z tabeli nr 1. niniejszego raportu, z wyłączeniem zmian porządkowych) na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych.

Tabela 11. Ocena proponowanych zmian do programu lekowego na podstawie rekomendacji klinicznych

Lp.	AACE 2019 (USA)	GRS 2019 (Międzynarodowe)	Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu 2018 (Polska)	PES 2016 (USA)
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy				
3	<p>Populacja młodzieży leczonej/ nielezionej wcześniej z powodu GHD po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców) nie została wyszczególniona w ramach wytycznych klinicznych.</p> <p>Należy podkreślić, że wytyczne skupiają się na zaleceniach dot. leczenia niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u pacjentów w wieku przejściowym (zdefiniowanych jako nastolatki, zwykle w wieku 15-18 lat) z CO-GHD, którzy byli leczeni rhGH w dzieciństwie i osiągnęli ostateczny wzrost dorosły) oraz pacjentów dorosłych, u których terapia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu jest zalecana.</p>	<p>Populacja młodzieży leczonej/ nielezionej wcześniej z powodu GHD po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców) nie została wyszczególniona w ramach wytycznych klinicznych.</p> <p>Celem leczenia dzieci z GHD jest zastąpienie niedoboru GH dla wzrostu, metabolizmu i dobrego samopoczucia.</p> <p>Wytyczne zalecają leczenie dzieci rgGH analizując w treści zmiany dotyczące nowych testów diagnostycznych, dawkowania oraz nowych środków wspomagających wzrost (w tym preparatów hormonu wzrostu o przedłużonym działaniu).</p> <p>Ocena wieku kostnego może być przydatna w ocenie niskiego wzrostu, pomimo iż jej interpretacja może być trudna. Podczas gdy wiek kostny jest zwykle opóźniony u pacjentów z GHD, co sprawia, że badanie GHD jest zbędne u dziecka z długoterminowym niskim stanem bez opóźnionego wieku kostnego, może to nie mieć miejsca w przypadku niedawno nabytego GHD. Określenie wieku kostnego jest również mniej pomocne u dzieci z otyłością, u których wiek kostny jest zwykle zaawansowany.</p>	<p>Populacja młodzieży leczonej/ nielezionej wcześniej z powodu GHD po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców) nie została wyszczególniona w ramach wytycznych klinicznych.</p> <p>Należy podkreślić, że wytyczne skupiają się na zaleceniach dot. leczenia niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u młodzieży i dorosłych, u których terapia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu jest zalecana.</p>	<p>Populacja młodzieży leczonej/ nielezionej wcześniej z powodu GHD po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców) nie została wyszczególniona w ramach wytycznych klinicznych.</p> <p>W wytycznych wskazano, że definicja wieku kostnego różniła się w zależności od badań: 14–15 lat stosowano w przypadku dziewcząt i 16–17 lat w przypadku chłopców. Nie przeprowadzono badań porównujących AH u osób, u których leczenie uznano za zakończone przy określonym tempie wzrostu, z określonym wiekiem kostnym.</p> <p>Należy podkreślić, że wytyczne skupiają się na zaleceniach dot. leczenia niedoboru hormonu wzrostu (GHD) u dzieci i młodzieży, u których terapia rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu jest zalecana.</p>
7	<p>W ramach wytycznych odniesiono się do czasu oceny jakości życia (QoL) przy monitorowaniu leczenia rhGH, gdzie wskazano, że u nieleczonych dorosłych z GHD lekarze powinni rozważyć ocenę wyjściowej QoL przy użyciu specjalnych kwestionariuszy Quality of Life in Adult Growth Hormone Deficiency Assessment (QoL-AGHDA) przed rozpoczęciem leczenia rhGH oraz w odstępach 12-</p>	<p>W wytycznych nie odniesiono się do kwestii związanych z zaburzeniami metabolicznymi i pogorszeniem jakości życia.</p>	<p>W ramach wytycznych nie odniesiono się do czasu oceny wystąpienia nowych lub braku poprawy istniejących zaburzeń metabolicznych i pogorszenia jakości życia.</p>	<p>W ramach wytycznych nie odniesiono się do czasu oceny wystąpienia nowych lub braku poprawy istniejących zaburzeń metabolicznych i pogorszenia jakości życia.</p>

Lp.	AACE 2019 (USA)	GRS 2019 (Międzynarodowe)	Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu 2018 (Polska)	PES 2016 (USA)
	miesięcznych , aby ustalić, czy nastąpiła zmiana lub trwały wpływ terapii rhGH na QoL. W przypadku oceny wystąpienia nowych lub braku poprawy istniejących zaburzeń metabolicznych, zaleca się wykonać wyjściowe pomiary m.in. lipidów na czczo, natomiast u pacjentów po zaprzestaniu terapii rhGH zaleca się coroczne pomiary lipidów na czczo jako ocenę wyjściową, a następnie odpowiednio co 2 do 3 lat i co roku.			
Zakres świadczenia – Schemat dawkowania leków w programie				
8	Zmiana zakresu dawkowania związana rozszerzeniem dawkowania do 1,0 mg somatotropiny nie jest potwierdzona w wytycznych klinicznych , gdzie maksymalne początkowe dawkowanie rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu wynosi 0,5 mg/dziennie (wiek <30 r.ż.). Możliwa jest również titracja dawki w odstępach 1-2-miesięcznych zwiększając dawkę o 0,1-0,2 mg/dzień w zależności od odpowiedzi klinicznej, stężenia IGF-1 w surowicy, skutków ubocznych i indywidualnych czynników, takich jak nietolerancja glukozy lub stosowanie doustnego estrogenu.	Celem leczenia dzieci z GHD jest zastąpienie niedoboru GH dla wzrostu, metabolizmu i dobrego samopoczucia. Dawka początkowa rhGH i dostosowanie dawki są głównie oparte na masie ciała lub powierzchni ciała i reakcji wzrostu.	Zmiana zakresu dawkowania związana rozszerzeniem dawkowania do 1,0 mg somatotropiny nie jest potwierdzona w wytycznych klinicznych . Dawkę GH należy dobrać indywidualnie, tak aby przy pełnej tolerancji leczenia, uzyskać jak najlepsze wyniki.. Proponowane wyjściowe dawki rhGH to 0,2 mg/dziennie dla młodych mężczyzn i 0,3 mg/dziennie dla młodych kobiet, a 0,1 mg/dziennie dla osób starszych, natomiast u młodzieży z ciężkim GHD po zakończeniu terapii promującej wzrastanie zalecane są dawki pośrednie pomiędzy dawkami „pediatrycznymi” i stosowanymi u osób dorosłych.	Zmiana zakresu dawkowania związana rozszerzeniem dawkowania do 1,0 mg somatotropiny nie jest potwierdzona w wytycznych klinicznych . Dawkowanie hormonu wzrostu u dzieci zaleca się na podstawie masy ciała lub powierzchni ciała
Zakres świadczenia – Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu				
9	W wytycznych w ramach leczenia pacjentów rekombinowanymi ludzkimi czynnikami wzrostu zaleca się wykonać wyjściowe pomiary m.in. obwodu bioder . Nie odniesiono się do badania dot. oceny składu ciała metodą bioimpedancji.	W wytycznych nie odniesiono się do wymienionych w treści programu lekowego badań tj. oceny wzrostu obwodu bioder oraz usunięcie oceny składu ciała metodą bioimpedancji.	W wytycznych nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym pomiaru obwodu bioder. W wytycznych dodatkowo w ramach badań wykonywanych przy monitorowaniu rekomenduje się ocenę składu masy ciała bioimpedancji elektrycznej .	W wytycznych nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym pomiaru obwodu bioder i badania dot. oceny składu ciała metodą bioimpedancji.
10	W wytycznych nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny stężenia 25OHD.	W wytycznych nie odniesiono się do wymienionych w treści programu lekowego badań tj. oceny stężenia 25OHD.	W wytycznych nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny stężenia 25OHD.	W wytycznych nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny stężenia 25OHD.

Lp.	AACE 2019 (USA)	GRS 2019 (Międzynarodowe)	Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu 2018 (Polska)	PES 2016 (USA)
14	W wytycznych nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym doprecyzowania zasad dotyczących pomiaru stężenia kortyzolu oraz określenia postępowania w przypadku obniżonego wyniku.	W wytycznych nie odniesiono się do wymienionych w treści programu lekowego badań tj. doprecyzowania zasad dotyczących pomiaru stężenia kortyzolu oraz określenia postępowania w przypadku obniżonego wyniku.	W wytycznych nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym doprecyzowania zasad dotyczących pomiaru stężenia kortyzolu oraz określenia postępowania w przypadku obniżonego wyniku.	W wytycznych nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym doprecyzowania zasad dotyczących pomiaru stężenia kortyzolu oraz określenia postępowania w przypadku obniżonego wyniku.
15	W wytycznych nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oznaczenia poziomu estrogenów u kobiet i testosteronu u mężczyzn. Jedynie wskazano, że zaleca się wyższe dawki początkowe rhGH (0,3 do 0,4 mg/dzień) u kobiet stosujących doustną terapię estrogenową z uwagi na to, że kobiety stosujące doustny estrogen jako terapię zastępczą lub w celach antykoncepcyjnych są bardziej odporne na hormon wzrostu niż mężczyźni, co skutkuje niższą generacją IGF-1.	W wytycznych nie odniesiono się do wymienionych w treści programu lekowego badań. Zdaniem ekspertów zwolennicy stosowania stymulacji sterydami płciowymi uważają, że podejście to zmniejsza liczbę dzieci błędnie diagnozowanych jako GHD (falszywie pozytywne wyniki). Odmienne stanowiska sugerują, że u dzieci diagnozuje się GHD zbyt często, jednak brak jest wiarygodnych danych, które potwierdzą iż dodanie stymulacji poprawi dokładność diagnozy. Obecnie nie ma jasnego konsensusu co do stosowania stymulacji GH poza okresem dojrzewania, gdy występuje opóźnione dojrzewanie.	W wytycznych nie odniesiono się do wymienionych w treści programu lekowego badań tj. oznaczenia poziomu estrogenów u kobiet i testosteronu u mężczyzn.	W wytycznych nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oznaczenia poziomu estrogenów u kobiet i testosteronu u mężczyzn. Jedynie wskazano, iż kobiety przyjmujące estrogen doustnie (ale nie przezskórnie) mogą potrzebować większych dawek hormonu niż inni pacjenci.
19	W wytycznych wskazano, że pomiar zawartości minerałów w kościach i gęstości mineralnej kości jest sugerowany u pacjentów z niedoborem GH przed rozpoczęciem terapii rhGH.	W wytycznych nie odniesiono się do wymienionych w treści programu lekowego badań tj. oceny gęstości mineralnej kości metodą DXA.	W wytycznych nie odniesiono się do wymienionych w treści programu lekowego badań tj. oceny gęstości mineralnej kości metodą DXA.	Odradzamy rutynowe badania kardiologiczne, skanowanie metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) i pomiary profili lipidowych u dzieci i młodzieży leczonych hormonem wzrostu.
20	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny wieku kostnego na podstawie badania radiologicznego kośćca nadgarstka i ręki niedominującej u pacjentów <18 r.ż.	Zdjęcie rentgenowskie dłoni i nadgarstka wykonane w celu oceny wieku kostnego może być również pomocne w identyfikacji subtelnych oznak dysplazji szkieletowej.	W wytycznych nie odniesiono się do wymienionych w treści programu lekowego badań tj. badania radiologicznego kośćca nadgarstka i ręki niedominującej u pacjentów <18 r.ż.	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny wieku kostnego na podstawie badania radiologicznego kośćca nadgarstka i ręki niedominującej u pacjentów <18 r.ż.
21	W wytycznych wskazano, że po rozpoczęciu terapii rhGH zaleca się początkowo monitorowanie pacjentów w odstępach 1–2 miesięcy, zwiększając dawkę rhGH o 0,1–0,2 mg/dzień w zależności od odpowiedzi klinicznej, poziomu IGF-1 w surowicy, działań niepożądanych i indywidualnych rozważań. Po osiągnięciu dawek	Po osiągnięciu wzrostu nadrabiającego u pacjentów z GHD można rozważyć zmniejszenie dawki rhGH przy ścisłym monitorowaniu pod kątem utrzymania prawidłowej prędkości wzrostu. Nie ma przekonujących dowodów na poparcie stosowania IGFBP-3, wolnego IGF-I, poziomów podjednostek kwaso-labinylnych	Wytyczne nie odnoszą się do zmian przedziału czasowego monitorowania leczenia od rozpoczęcia terapii (uwzględniono monitorowanie leczenia po 30 dniach od rozpoczęcia terapii, bez wskazania dalszego monitorowania w przypadku zmiany dawkowania).	Wytyczne nie odnoszą się do zmian przedziału czasowego monitorowania leczenia od rozpoczęcia terapii. Sugeruje się pomiary poziomu IGF-I w surowicy jako narzędzie do monitorowania przestrzegania i produkcji IGF-I w odpowiedzi na zmiany dawki GH.

Lp.	AACE 2019 (USA)	GRS 2019 (Międzynarodowe)	Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu 2018 (Polska)	PES 2016 (USA)
	podtrzymujących można wdrożyć obserwację w odstępach około 6–12 miesięcy. Krótsze odstępy czasu obserwacji i mniejsze przyrosty dawki można wdrożyć, szczególnie u osób starszych i osób z innymi chorobami współistniejącymi, takimi jak cukrzyca.	lub stosunku IGF-I/IGFBP-3 w monitorowaniu terapii rhGH. U pacjentów z GHD i zespołami zwiększającymi ryzyko nowotworu, w tym u osób, które przeżyły nowotwór, monitorowanie IGF-I może być preferowane (znaczący wynik, który nie jest powyżej średniej). Jednak nie ma dowodów na to, że taki cel zmniejsza ryzyko nawrotu nowotworu lub drugiego nowotworu złośliwego.		
22	W wytycznych wskazano, że u pacjentów po utrzymaniu stabilnych dawek rhGH lekarze powinni monitorować w odstępach około 6-12-miesięcznych określone parametry, w tym m.in.: obwód bioder . Nie odniesiono się do badania dot. oceny składu ciała metodą bioimpedancji. Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny stężenia 25OHD.	W wytycznych nie odniesiono się do wymienionych w treści programu lekowego badań tj. oceny obwodu bioder, oceny składu ciała metodą bioimpedancji, oceny stężenia 25OHD.	W wytycznych w ramach monitorowania leczenia zaleca się ocenę masy ciała i obwodu talii (wskaźnik BMI i WHR), zalecana: ocena składu ciała metodą bioimpedancji.	W wytycznych nie odniesiono się do badań przy monitorowaniu leczenia, w tym pomiaru obwodu bioder, badania dot. oceny składu ciała metodą bioimpedancji oraz oceny stężenia 25OHD.
23	W wytycznych wskazano, że pomiar zawartości minerałów w kościach i gęstości mineralnej kości jest sugerowany u pacjentów z niedoborem GH przed rozpoczęciem terapii rhGH. Jeśli początkowe badanie absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DXA) kości jest nieprawidłowe, lekarze powinni powtarzać skany DXA kości w odstępach 2-3-letnich , aby ocenić potrzebę dodatkowych metod leczenia kości.	W wytycznych nie odniesiono się do wymienionych w treści programu lekowego badań tj. oceny gęstości mineralnej kości metodą DXA.	W wytycznych w ramach monitorowania leczenia rhGH zaleca się ocenę gęstości mineralnej kości co 18–24 miesięcy bez wskazania odpowiedniej metody .	W wytycznych u dzieci z GHD odradza się rutynowe skanowanie metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) .

Skróty: 25OHD – 25-hydroksy witamina D; AACE – American Association of Clinical Endocrinologists; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); DXA – absorpcjometria rentgenowska o podwójnej energii (ang. Dual-energy X-ray Absorptiometry); GHD – niedobór hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency); GH – hormon wzrostu (ang. growth hormone); GRS – The Growth Hormone Research Society; IGFBP-3 – białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu-3 (ang. Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3); IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor); PES – Pediatric Endocrine Society; QoL – jakość życia (ang. Quality of Life); QoL-AGHDA – ocena jakości życia w przypadku niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych (ang. Quality of Life in Adult Growth Hormone Deficiency Assessment); rhGH – rekombinowany ludzki hormon wzrostu (ang. recombinant human growth hormone); WHR – stosunek obwodu talii do obwodu bioder (ang. waist-hip ratio).

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania somatotropiny w populacji młodzieży z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu (GHD) nieleczonych w dzieciństwie z powodu GHD we wskazaniu zgodnym z proponowanymi zmianami dotychczasowego opisu programu lekowego B.111.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach medycznych MEDLINE poprzez Pubmed, EMBASE poprzez Ovid oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono 07.10.2024 r. (strategie przedstawiono w rozdz. 12. „Załączniki”).

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

- **populacja:** pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu;
- **interwencja:** hormon wzrostu – somatotropina;
- **komparator, punkty końcowe:** nie ograniczono;
- **typ badań:** przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez (analizę dowodów naukowych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT⁷, przeprowadzono w oparciu o wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych (konieczność wykonania analizy klinicznej w krótkim czasie, odnaleziony przegląd lub przeglądy są systematyczne, aktualne, odpowiadają na postawione pytanie badawcze, a metodyka spełnia wymogi jakościowe);
- **inne:** publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

8.2. Wyniki przeglądu systematycznego

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych spełniających wszystkie kryteria włączenia do analizy.

8.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

8.3.1. Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

ChPL Genotropin 5,3; Genotropin 12

Skuteczność

W badaniach klinicznych u dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego stosowano dawki 0,033 i 0,067 mg/kg mc. na dobę do momentu osiągnięcia ostatecznego wzrostu. U 56 pacjentów, którzy byli nieprzerwanie leczeni do osiągnięcia wzrostu bliskiego ostatecznemu, obserwowano średnią zmianę względem wzrostu początkowego +1,90 SD (w grupie 0,033 mg/kg mc. na dobę) i +2,19 SD (w grupie 0,067 mg/kg mc. na dobę). Dane z literatury dotyczące nieleczonych dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego donoszą o samoistnej późnej intensyfikacji wzrostu rzędu +0,5 SD.

Bezpieczeństwo

Pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu cechuje zmniejszenie objętości płynów pozakomórkowych. Z chwilą rozpoczęcia leczenia somatotropiną deficyt ten zostaje szybko wyrównany. U dorosłych pacjentów często występują działania niepożądane związane z zatrzymywaniem płynów, np. obrzęk obwodowy,

⁷ https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf [dostęp: 10.10.2024 r.]

obrzęk twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, bóle stawów lub mięśni oraz parestezje. Działania te są zwykle łagodne do umiarkowanego, występują w ciągu pierwszych miesięcy leczenia i ustępują samoistnie lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego. Częstość występowania wymienionych działań niepożądanych zależy od wielkości stosowanej dawki i wieku pacjenta, a prawdopodobnie wiąże się także z wiekiem, w którym pojawił się niedobór hormonu wzrostu. U dzieci takie niepożądane działania występują niezbyt często.

U dzieci często występują przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Zgłaszano rzadkie przypadki łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego oraz cukrzycy typu II.

Zmniejszenie stężenia kortyzolu

Zgłaszano, że somatotropina zmniejsza stężenie kortyzolu. Kliniczne znaczenie tego działania jest nieznane.

Białaczka

U niektórych dzieci leczonych somatotropiną z powodu niedoboru hormonu wzrostu zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia białaczki, uwzględnione w danych zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Jednakże nie występują dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia białaczki bez wpływu czynników predysponujących, takich jak napromieniowanie mózgu lub głowy.

Zespół Pradera-Williego

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki nagłych zgonów pacjentów z zespołem Pradera-Williego, u których stosowano somatotropinę. Związek przyczynowy nie został jednak ustalony.

Zapalenie trzustki

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia trzustki u pacjentów leczonych z powodu niedoboru hormonu wzrostu.

Młodzieńcze złuszczenie głowy kości udowej i choroba Legg-Calve-Perthesa

U dzieci leczonych hormonem wzrostu zgłaszano przypadki młodzieńczego złuszczenia głowy kości udowej i choroby Legg-Calve-Perthesa. Złuszczenie nasady głowy kości udowej występuje częściej w przypadku zaburzeń endokrynologicznych, a choroba Legg-Calve-Perthesa występuje częściej w przypadku niskiego wzrostu. Nie jest wiadome jednak, czy te dwie patologie występują częściej, czy nie podczas leczenia somatotropiną. Ich diagnozę należy rozważyć u dziecka z dyskomfortem lub bólem w biodrze lub kolanie.

Inne działania niepożądane

Inne działania niepożądane produktu leczniczego można uznać za skutek działania somatotropiny, takie jak możliwa hiperglikemia spowodowana zmniejszoną wrażliwością na insulinę, obniżonym poziomem wolnej tyroksyny i łagodnym nadciśnieniem śródczaszkowym.

ChPL Omnitrope

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem niskich dzieci i młodzieży, urodzonych z masą ciała zbyt niską w stosunku do wieku ciążowego, dawki 0,033 mg/kg masy ciała oraz 0,067 mg/kg masy ciała na dobę stosowano w celach leczniczych do momentu zakończenia procesu wzrastania. U 56 pacjentów leczonych w sposób ciągły, którzy osiągnęli (prawie) ostateczny wzrost, średnia zmiana w porównaniu ze wzrostem w momencie rozpoczęcia leczenia wynosiła +1,90 SDS (0,033 mg/kg masy ciała na dobę) oraz +2,19 SDS (0,067 mg/kg masy ciała na dobę). Dane literaturowe dotyczące nieleczonych dzieci i młodzieży urodzonych z masą ciała zbyt niską w stosunku do wieku ciążowego, którzy nie osiągnęli samoistnego przyrostu długości we wczesnym okresie życia, sugerują późniejszy przyrost długości ciała o 0,5 SDS.

Informacje z badań po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Dobrowolne międzynarodowe, nieinterwencyjne, bez grupy kontrolnej, longitudinalne, wieloośrodkowe i otwarte badanie PASS kategorii 3, mające na celu rejestrację danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności od 7359 pacjentów pediatrycznych przyjmujących produkt Omnitrope w różnych wskazaniach, zostało przeprowadzone przez firmę Sandoz w latach 2006–2020 w 11 europejskich krajach, w Ameryce Północnej, Kanadzie, Australii i Tajwanie.

Głównymi wskazaniami pediatrycznymi były: GHD (57,9%), SGA (26,6%), zespół Turnera (ang. Turner Syndrome, TS) (4,9%), idiopatyczna niskorosłość (ang. Idiopathic Short Stature, ISS) (3,3%), PWS (3,2%)

i przewlekła niewydolność nerek (ang. Chronic Renal Insufficiency, CRI). Większość pacjentów nie przyjmowała wcześniej rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (rhGH) (86,0%). We wszystkich wskazaniach najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o podejrzanym związku przyczynowo-skutkowym z przyjmowaniem przez pacjentów produktu leczniczego Omnitrope były ból głowy (1,6%), ból w miejscu wstrzyknięcia (1,1%), krwiak w miejscu wstrzyknięcia (1,1%) i ból stawów (0,6%); ocenę przeprowadzono u 7359 pacjentów pediatrycznych (zbiór do oceny bezpieczeństwa [ang. Safety Set, SAF]). Większości działań niepożądanych ocenionych jako związane z przyjmowaniem produktu leczniczego Omnitrope spodziewano się na podstawie ChPL i znanych działań dla tego typu klasy cząsteczek (GH). Nasilenie większości zdarzeń niepożądanych było łagodne lub umiarkowane.

Wyniki skuteczności, ocenione u 6589 pacjentów pediatrycznych (zbiór do oceny skuteczności [ang. Effectiveness Set, EFF] składał się z 5671 pacjentów nieprzyjmujących wcześniej rhGH, 915 pacjentów wcześniej przyjmujących rhGH oraz 3 pacjentów z brakiem informacji o wcześniejszym leczeniu), pokazują, że zastosowanie produktu leczniczego Omnitrope było skuteczne i skutkowało znacznym uzupełnieniem niedoboru wzrostu, co jest zgodne z wynikami zgłoszonymi w badaniach obserwacyjnych innych zatwierdzonych produktów rhGH: mediana wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu (H SDS) skutecznie wzrosła z wartości -2,64 w punkcie początkowym do -1,97 po 1 roku i do -0,98 po 5 latach przyjmowania produktu leczniczego Omnitrope u pacjentów wcześniej nieprzyjmujących rhGH; mediana H SDS wzrosła z wartości -1,49 do -1,21 po 1 roku i do -0,98 po 5 latach przyjmowania produktu leczniczego Omnitrope u pacjentów wcześniej przyjmujących rhGH. 1628/6589 (24,7%) pacjentów ze zbioru EFF osiągnęło ostateczny wzrost według oceny lekarza (pacjenci wcześniej nieprzyjmujący rhGH: 1289/5671; 22,7%); pacjenci wcześniej przyjmujący rhGH: 338/915; 36,9%). Mediana (zakres) końcowej wartości SDS H u pacjentów wcześniej nieprzyjmujących rhGH wynosi -1,51 (-9,3 do 2,7) oraz -1,43 (-8,7 do 2,1) u pacjentów wcześniej przyjmujących rhGH.

Bezpieczeństwo

U pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu występuje zmniejszenie objętości przestrzeni pozakomórkowej. Po rozpoczęciu leczenia somatotropiną niedobór objętości jest gwałtownie wyrównywany. Działania niepożądane związane z retencją płynów, takie jak obrzęk obwodowy i ból stawów występują bardzo często, ; sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból mięśni i parestezja występują często.

Te działania niepożądane są zwykle łagodne do umiarkowanych, pojawiają się w ciągu pierwszych miesięcy leczenia i ustępują samoistnie lub po zmniejszeniu dawki preparatu. Częstość powyższych działań niepożądanych zależy od wielkości stosowanej dawki preparatu i wieku pacjenta oraz prawdopodobnie jest odwrotnie proporcjonalna do wieku pacjenta w momencie wystąpienia niedoboru hormonu wzrostu.

Produkt Omnitrope spowodował wytwarzanie przeciwciał u około 1% pacjentów. Zdolność wiązania tych przeciwciał była niska i z ich wytworzeniem nie powiązано żadnych zmian klinicznych.

Zmniejszenie stężenia kortyzolu w surowicy

Istnieją doniesienia, że somatotropina zmniejsza stężenie kortyzolu w surowicy, prawdopodobnie poprzez wpływ na białka transportowe lub poprzez zwiększenie klirensu wątrobowego. Znaczenie kliniczne tych wyników może być ograniczone. Przed rozpoczęciem leczenia należy jednak zoptymalizować leczenie zastępcze kortykosteroidami.

Zespół Pradera-Willego

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki nagłych zgonów pacjentów z zespołem Pradera-Willego, u których stosowano somatotropinę. Związek przyczynowy nie został jednak ustalony.

Białaczka

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano (rzadko lub bardzo rzadko) przypadki białaczki u dzieci z niedoborem hormonu wzrostu leczonych somatotropiną. Jednak nie ma dowodów wskazujących na zwiększone ryzyko zachorowania na białaczkę bez czynników predysponujących, takich jak radioterapia mózgu lub głowy.

Młodzieńcze złuszczenie głowy kości udowej i choroba Legga-Calvégo-Perthesa

Zgłaszano przypadki młodzieńczego złuszczenia głowy kości udowej i choroby Legga-Calvégo-Perthesa u dzieci leczonych hormonem wzrostu. Młodzieńcze złuszczenie głowy kości udowej występuje częściej w przypadku zaburzeń endokrynologicznych, natomiast choroba Legga-Calvégo-Perthesa jest częściej obserwowana w przypadku niskiej postury. Nie wiadomo jednak, czy te dwie patologie występują częściej

podczas leczenia somatotropiną. Należy wziąć pod uwagę ich rozpoznanie u dzieci z dyskomfortem lub bólem w biodrze lub kolanie.

Inne działania niepożądane

Inne działania niepożądane można uznać za działania wspólne dla leków z klasy zawierającej somatotropinę, takie jak możliwa hiperglikemia spowodowana obniżoną wrażliwością na insulinę, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny oraz łagodne nadciśnienie śródczaszkowe.

8.3.2. Informacje nt. skuteczności na podstawie wytycznych PES 2016

Podstawowymi celami leczenia hormonem wzrostu u pacjentów z GHD jest przyspieszenie tempa wzrostu w celu promowania normalizacji wzrostu i postawy w dzieciństwie oraz osiągnięcie prawidłowego AH (wzrostu w dorosłości) odpowiedniego do potencjału genetycznego dziecka. Dane dotyczące AH są dostępne w wielu badaniach leczenia hormonem wzrostu u dzieci z GHD, w tym w rejestrach nadzoru porejestracyjnego GH, rejestrze populacyjnym; rejestrze osób, które przeżyły raka oraz seriach przypadków opartych. Łącznie ponad 4 520 pacjentów leczono do osiągnięcia AH ze średnim HtSDS (odchylenie standardowe dla wzrostu) wynoszącym około $-1,0$. Pacjenci byli leczeni przez średni okres 7 lat (zakres 2–15,4 roku) przy użyciu średniej dawki GH wynoszącej 0,25 mg/kg/tydzień (zakres 0,14–0,7 mg/kg/tydzień). Różnica między AH SDS i MPH (ang. midparentak height) SDS, która odzwierciedla, czy pacjent osiągnął swój potencjał genetyczny, wykazała średnią różnicę $-0,4$ SD ($-2,8$ cm) z zakresem od $-0,2$ do $-0,6$ SD ($-1,4$ do $-4,2$ cm). Natomiast AH SDS osób z nieleczonym idiopatycznym IGHD miało średnią $-4,7$ z zakresem od $-3,9$ do -6 SD.

Analiza 1 258 pacjentów z GHD z Pfizer International Growth Study (KIGS) wykazała, że pacjenci rasy białej z IGHD (idiopatyczne izolowane GHD) leczeni GH osiągnęli średnią AH SDS wynoszącą $-0,8$ u mężczyzn i $-1,0$ u kobiet. Pacjenci z MPH (złożony niedobór hormonów przysadki) osiągnęli średnią AH wynoszącą $-0,7$ u mężczyzn i $-1,1$ SD u kobiet. [AH SDS – MPH SDS] wynosiły $-0,2$ dla IGHD (mężczyźni) i $-0,5$ (kobiety); dla MPH $-0,4$ (mężczyźni) i $-0,8$ (kobiety). Średnia dawka GH wynosiła 0,21 mg/kg/tydzień dla IGHD i 0,18 mg/kg/tydzień dla MPH. Zmienne, które korelowały z całkowitym przyrostem wzrostu (Δ HtSDS) w analizie wieloczynnikowej, obejmowały wzrost docelowy w połowie okresu rodzicielskiego, przyrost wzrostu w pierwszym roku, wzrost na początku leczenia GH, czas trwania leczenia GH, maksymalny szczyt GH w teście prowokacyjnym, obecność lub brak MPH i masę urodzeniową. Zmiennymi o najwyższej dodatniej korelacji były MPH SDS i prędkość wzrostu w pierwszym roku.

U 2 165 pacjentów z idiopatyczną IGHD z francuskiego rejestru populacyjnego ze średnim wiekiem chronologicznym $13,2 \pm 2$ lat i średnim wiekiem kostnym $10,6 \pm 2,3$ lat u chłopców oraz średnim wiekiem chronologicznym $11,6 \pm 1,9$ lat i średnim wiekiem kostnym $9,5 \pm 2$ lat u dziewcząt, był średni przyrost wzrostu wyniósł $1,1 \pm 0,9$ SDS, co skutkowało średnim AH wynoszącym $-1,6$ SD (dziewczeta 154 ± 5 cm i chłopcy 165 ± 6 cm). AH SDS było o 0,4 SD niższe niż MPH SDS, a stosowana dawka GH wynosiła tylko 0,14 mg/kg/tydzień. Zmienne wyjściowe, które przewidywały korzystny wynik wzrostu, obejmowały młodszy wiek na początku leczenia GH, większe opóźnienie wieku kostnego, stan przedpokwitaniowy i ciężki GHD. W tej kohorcie 65% było przedpokwitaniowych na początku badania, a 48% miało szczytowe wydzielanie GH między 7 a 10 μ g/l, co budzi obawy, że znaczna część pacjentów miała konstytucyjne opóźnienie wzrostu i dojrzewania. Wstępne podanie hormonów płciowych zastosowano tylko u 2% pacjentów przed testem prowokacyjnym GH. Nie zgłoszono danych dotyczących obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu i przysadki mózgowej.

Dostępne badania nie są kontrolowane i różnią się definicją GHD, z różnymi progowymi poziomami diagnostycznymi szczytowych poziomów GH, środkami farmakologicznymi stosowanymi w testach prowokacyjnych GH i stosowanymi testami GH. Niektóre obejmowały pacjentów, którzy mogli mieć podstawowe ISS zamiast GHD. Rejestry są ograniczone faktem, że zarejestrowana populacja jest bardzo heterogeniczna i ograniczona do tych pacjentów, którzy wyrażają zgodę na rejestrację. AH w idiopatycznym IGHD zależy nie tylko od zmiennych leczenia (wiek rozpoczęcia leczenia GH, opóźnienie dojrzewania, szczytowy poziom GH i test GH użyty do zdefiniowania GHD oraz dawka GH), ale także od kryteriów użytych do określenia AH i rozważenia zakończenia GH. Randomizowane kontrolowane badania (RCT) GH byłyby nieetyczne, ponieważ skuteczność leczenia w zwiększaniu wzrostu pacjentów z GHD została wcześniej wykazana w przypadku przysadkowego GH (dane nie zostały tutaj przeanalizowane).

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. somatotropina jest finansowana w ramach PL: B.19.; B.38.; B.41.; B.42. i B.111. (produkty lecznicze: Genotropin 12; Genotropin 5,3 i Omnitrope).

Wg danych NFZ w 2023 roku łącznie u 301 pacjentów (w tym 283 pacjentów w wieku ≥ 18 lat i 21 pacjentów < 18 lat) leczonych było somatotropiną w ramach PL B.111. Łączny koszt leczenia pacjentów w PL B.111 wyniósł 1,58 mln PLN w 2023 r. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Liczba pacjentów z rozpoznaniem niedoczynność przysadki (ICD-10: E23.0) w okresie 2018 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery id)		2018	2019	2020	2021	2022	2023	
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: E23.0		< 18 lat	6 550	6 691	6 256	6 405	6 958	7 886
		≥ 18 lat	2 751	2 972	2 770	3 234	3 710	4 115
		Ogółem	9 257	9 601	8 968	9 588	10 613	11 937
Leczeni w ramach PL B.111	Somatotropinum - inj. 1 mg (kod: 5.08.09.0000056)	< 18 lat	-	-	-	2	12	21
		≥ 18 lat	-	-	-	23	169	283
		Ogółem	-	-	-	25	178	301
Łączne koszty związane z realizacją PL B.111 [PLN]		-	-	-	49 205,14	466 596,48	1 582 056,84	

Zgodnie ostatnim opublikowanym protokołem z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu u Pacjentów Dorosłych oraz u Młodzieży⁸ po zakończeniu terapii promującej wzrastanie z 08.03.2024 r. – aktywnie w PL B.111 leczonych somatotropiną było 304 pacjentów.

9.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W ramach analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców podjęto próbę oszacowania kosztów proponowanych zmian w PL B.111. Szacunki wykonano w perspektywy NFZ

Liczebność populacji

Według opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego u około 20 chorych na rok oceniana technologia byłaby stosowana po wprowadzeniu proponowanych zmian (z czego ok. 30% populacji młodzieży po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców), nieleczonych w dzieciństwie z powodu GHD (adult-onset GHD – AO-GHD) będzie stosowana dawka 1,0 mg). Natomiast u 10% pacjentów leczonych w programie obecnie stosujących dawkę 0,8 mg, zwiększy dawkę do 1,0 mg somatotropiny.

Przyjęto, że wszyscy pacjenci jednocześnie zostaną włączeni do PL (odwzorowanie stanu stabilnego).

Koszty terapii

Średni koszt terapii określono na podstawie danych NFZ rozliczeniowych PL B.111.

⁸ <https://www.nfz.gov.pl/dla-swiazczeniodawcy/zespoły-koordynacyjne/zespoły-koordynujące/hormon-wzrostu-u-pacjentów-dorosłych-oraz-u-młodzieży-po-zakończeniu-terapii-promującej-wzrastanie,217.html> [dostęp: 16.10.2024 r.]

Założono, iż koszty podania leku (hospitalizacja związana z wykonaniem programu) oraz koszt diagnostyki w programie (naliczane jednokrotnie) będą odpowiadały kosztom podania i diagnostyki w obecnie funkcjonującym programie lekowym B.111.

Wyniki

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Parametr	Koszt somatotropiną [tys. PLN]	Pozostałe koszty związane z realizacją PL [tys. PLN]
Nowa populacja stosująca standardową dawkę	34,77	28,85
Nowa populacja stosująca zwiększoną dawkę (1,0 mg/dobę)	26,49	12,37
Populacja ogółem stosująca zwiększoną dawkę (1,0 mg/dobę)	58,13	-
Łączny koszt dla poszczególnych kategorii	119,38	41,22
Łączny koszt proponowanych zmian	160,61	

Roczny koszt terapii somatotropiną w szacowanej populacji docelowej to ok. 119,38 tys. PLN, natomiast koszt całkowity proponowanych zmian to ok. 160,61 tys. PLN w skali roku.

Należy mieć na uwadze, iż szacunki oparto na opinii 1 eksperta klinicznego. Nie uwzględniono kosztów proponowanych zmian w ramach badań w PL oraz możliwości przerwania terapii.

10. Podsumowanie

Tabela 14. Skrócowa tabela podsumowująca zasadność zmian w PL B.111. względem ChPL, opinii ekspertów, rekomendacji klinicznych oraz przeglądu piśmiennictwa

I.p.	Proponowana treść programu lekowego	ChPL	Opinie ekspertów	Wytyczne kliniczne
Nazwa programu lekowego				
1	LECZENIE CIĘŻKIEGO NIEDOBORU HORMONU WZROSTU U PACJENTÓW DOROSŁYCH ORAZ U MŁODZIEŻY PO ZAKOŃCZENIU TERAPII PROMUJĄCEJ WZRASTANIE WZRASTANIA (ICD-10 E23.0)	Zmiana porządkująca w nazwie programu lekowego B.111.		
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy				
2	Do programu kwalifikuje Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu u Pacjentów Dorosłych oraz u Młodzieży po Zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. B. Kryteria kwalifikacji 1) objawy niedoboru hormonu wzrostu (GH); 2) stężenie IGF-1I poniżej zakresu wartości prawidłowych lub w dolnym przedziale zakresu referencyjnego;	Zmiana porządkująca w nazwie hormonu.		
3	3) potwierdzenie ciężkiego niedoboru GH (GHD) na podstawie: a) u osób dorosłych i u młodzieży po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców), zarówno nieleczonych w dzieciństwie z powodu GHD (adult-onset GHD – AO-GHD), jak i leczonych w dzieciństwie z powodu GHD (childhood-onset GHD – CO-GHD)– obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/ml) w dwóch różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanego GHD lub w jednym teście stymulacyjnym w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu co najmniej niedoboru niedoboru co najmniej kortyzolu i L-tyroksyny); b) u młodzieży i osób dorosłych leczonych wcześniej z powodu GHD (childhood-onset GHD – CO-GHD) – obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/ml) w dwóch różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanej GHD, lub w jednym teście w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu co najmniej niedoboru kortyzolu i L-tyroksyny); b) w przypadku występowania wielohormonalnej niedoczynności przysadki w zakresie wszystkich osi (z wyjątkiem prolaktyny) i potwierdzenia przyczyny organicznej i/lub genetycznej tego stanu, możliwe jest odstąpienie od wykonania testów stymulacyjnych i kwalifikacja do leczenia rhGH po potwierdzeniu obniżonego stężenia IGF-1I;	Populacja młodzieży leczonej/nieleczonej wcześniej z powodu GHD po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców) nie została wyszczególniona w ramach zarejestrowanych wskazań do stosowania, należy jednak podkreślić, że zawiera się we wskazaniu:	TAK	Tak, nie odniesiono się do wyszczególnionej populacji.

4	5) brak przeciwwskazań do terapii GH stwierdzonych na podstawie wyników badań ogólnych lub obrazowych (w szczególności badania MR okolicy podwzgórzowo-przysadkowej lub badania TK z kontrastem) w celu wykluczenia czynnego procesu nowotworowego. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	Zmiana porządkująca w nazwach badań.		
5	C. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu programu B.111 decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.	Zmiana porządkująca w nazwie Zespołu Koordynacyjnego.		
6	D. Kryteria wyłączenia z programu 1) ujawnienie lub wznowa czynnego procesu nowotworowego; 2) ciężkie stany zagrażające życiu; 3) cukrzyca nie dająca się wyrównać w warunkach leczenia rhGH; 4) utrzymujące się podwyższone stężenie IGF-1, pomimo zmniejszenia dawki leku do minimalnej (0,1 mg/dziennie);	Zmiana porządkująca w nazwie hormonu.		
7	5) wystąpienie nowych lub brak poprawy istniejących zaburzeń metabolicznych i pogorszenie jakości życia (ocena po 12 i 24 miesiącach); 6) brak zgody świadczeniobiorcy na kontynuację leczenia lub brak współpracy świadczeniobiorcy.	Nie odniesiono się do oceny, w tym czasu oceny wystąpienia nowych lub braku poprawy istniejących zaburzeń metabolicznych i pogorszenia jakości życia.	Ten zapis powinien dotyczyć całego przebiegu leczenia, a nie tylko dwóch pierwszych lat przyjmowania rhGH	Nie odniesiono się do oceny, w tym czasu oceny. (AAE 2019 – odstępy 12-mies.)
Zakres świadczenia – Schemat dawkowania leków w programie				
8	C. Dawkowanie Somatotropina podawana codziennie wieczorem w postaci iniekcji podskórnych w dawce 0,1-0,8 1,0 mg.	Zmiana zakresu dawkowania związana rozszerzeniem dawkowania do 1,0 mg somatotropiny mieści się w zakresie zalecanego dawkowania dot. leczenia niedobór wzrostu związanego z niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu u dzieci i młodzieży (0,7–1,0 mg /m ² pc. na dobę) jak i u dorosłych	Na podstawie dostępnych danych z piśmiennictwa i doświadczeń własnych nabytych przez ostate 3 lat trwania programu (nieuzyskanie prawidłowych stężeń IGF-1 przy zastosowaniu dotychczas stosowanych dawek), wydaje się zasadne zwiększenie górnego zakresu dawkowania leku do 1 mg dziennie.	Zmiana zakresu dawkowania związana rozszerzeniem dawkowania do 1,0 mg somatotropiny mieści się w zakresie zalecanego dawkowania dot. leczenia niedobór wzrostu związanego z niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu
Zakres świadczenia – Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu				
9	B. Badania przy kwalifikacji do leczenia	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji,	Nie wszystkie ośrodki dysponują możliwością	W wytycznych nie odniesiono się do badań

	<p>1) ocena wzrostu, masy ciała i obwodu talii oraz bioder (wskaźnik BMI i WHR); <i>zalecane</i>: ocena składu ciała metodą bioimpedancji;</p> <p>2) pomiar ciśnienia tętniczego krwi;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p>	w tym oceny wzrostu obwodu bioder oraz oceny składu ciała metodą bioimpedancji.	zastosowania badania bioimpedancji, porównanie obwodu talii i bioder podczas terapii wydaje się wystarczające do oceny efektywności leczenia jeśli chodzi o poprawę składu ciała	przy kwalifikacji, w tym pomiaru obwodu bioder i badania dot. oceny składu ciała metodą bioimpedancji.
10	4) ocena stężenia 25OHD oraz jonogramu surowicy krwi (co najmniej stężenie Na, K i Ca);	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny stężenia 25OHD.	Ocena stężenia witaminy 25OHD w surowicy jest konieczna dla prawidłowej interpretacji badania densytometrycznego, które z kolei traktujemy jako punkt końcowy	W wytycznych nie odniesiono się do wymienionych w treści programu lekowego badań tj. oceny stężenia 25OHD.
11	5) ocena stężenia IGF-1I;	Zmiana porządkująca w nazwie hormonu.		
12	6) ocena gospodarki węglowodanowej: oznaczenie stężenia glukozy na czczo i odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c) lub wykonanie testu doustnego obciążenia glukozą - z oceną glikemii i insulinemii;	Zmiana porządkująca w teście doustnego obciążenia glukozą.		
13	<p>7) oznaczenie stężenia TSH i FT4;</p> <p>22) ocena jakości życia poprzez użycie odpowiedniego kwestionariusza quality of life (QoL) [Endokrynol. Pol. 2008;59(5):374-384];</p> <p>23) oznaczenie stężenia TSH i FT4;</p>	Zmiana porządkująca dotycząca zmiany kolejności oznaczenia stężenia TSH i FT4 w badaniach przy kwalifikacji do leczenia.		
14	24) u osób nieprzyjmujących substytucji hormonalnej osi kortykotropowej - pomiar stężenia kortyzolu w godzinach porannych, a w przypadku obniżonego wyniku – oznaczenie stężenia kortyzolu w teście stymulacyjnym po podaniu syntetycznego ACTH lub glukagonu. W przypadku osób przyjmujących substytucję hormonalną (prep. hydrocortisonum) – oznaczenie stężenia kortyzolu po 2 godzinach od przyjęcia porannej dawki leku;	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym doprecyzowania zasad dotyczących pomiaru stężenia kortyzolu oraz określenia postępowania w przypadku obniżonego wyniku.	Konieczne jest uściślenie oceny właściwego wyrównania czynności osi kortykotropowej przed wykonaniem testów stymulacyjnych na wydzielanie GH	W wytycznych nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym doprecyzowania zasad dotyczących pomiaru stężenia kortyzolu oraz określenia postępowania w przypadku obniżonego wyniku.
15	<p>25) u osób stosujących substytucję w zakresie hormonów płciowych oznaczenie poziomu estrogenów u kobiet i testosteronu u mężczyzn;</p> <p>26) jeden lub dwa testy stymulujące sekrecję GH, zgodnie z Kryteriami Kwalifikacji do Programu; podstawowym testem powinien być test stymulacyjny z zastosowaniem insuliny podanej dożylnie, w przypadku przeciwwskazań do w/w testu lub konieczności wykonania dwóch testów należy wykonać test z glukagonem, L-DOPA lub z arginina;</p>	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oznaczenia poziomu estrogenów u kobiet i testosteronu u mężczyzn.	Umożliwienie oceny właściwego wyrównania czynności osi gonadotropowej przed wykonaniem testów stymulacyjnych na wydzielanie GH	Odniesiono się do potrzeby regulowania dawek hormonów płciowych.

16	27) obrazowanie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (badanie MRI lub TK z kontrastem);	Zmiana porządkująca w nazwach badań.		
17	28) badanie USG jamy brzusznej;	Zmiana porządkująca w nazwach badań.		
18	29) wykonanie EKG, ewentualnie badanie USG serca; 30) badanie dna oka;	Zmiana porządkująca w nazwach badań.		
19	31) badanie gęstości mineralnej kości metodą DXA [odcinek lędźwiowy kręgosłupa oraz densytometria całego ciała (total body) z oceną składu ciała];	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym gęstości mineralnej kości metodą DXA.	Konieczne dołączenie tego punktu, aby zweryfikować wpływ korzyści płynących z terapii rhGH na gęstość mineralną kośćca.	W wytycznych wskazano, że pomiar zawartości minerałów w kościach i gęstości mineralnej kości jest sugerowany u pacjentów z niedoborem GH przed rozpoczęciem terapii rhGH [AACE 2019] Odradzamy rutynowe badania kardiologiczne, skanowanie metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) i pomiary profili lipidowych u dzieci i młodzieży leczonych hormonem wzrostu. [PES 2016]
20	32) u pacjentów < 18 rż - ocena wieku kostnego na podstawie badania radiologicznego kośćca nadgarstka i ręki niedominującej. 33) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb.	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny wieku kostnego na podstawie badania radiologicznego kośćca nadgarstka i ręki niedominującej u pacjentów <18 r.ż.	Umożliwienie kwalifikacji pacjenta małoletniego (<18 rż) do programu B111. Chodzi tu o sprecyzowanie w którym programie powinien być leczony pacjent- przed skostnieniem przynasad chrzęstnych – w B.19, po skostnieniu – w B.111	Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny wieku kostnego na podstawie badania radiologicznego kośćca nadgarstka i ręki niedominującej u pacjentów <18 r.ż.
21	C. Monitorowanie leczenia 6) po 4-6 tygodniach 30 dniach od rozpoczęcia terapii: a) pomiar stężenia IGF-1 w celu ustalenia dawki optymalnej (dalsze monitorowanie co 6 tygodni w przypadku zmiany dawki).	Nie odniesiono się do badań przy monitorowaniu leczenia, w tym przedziału czasowego monitorowania leczenia od rozpoczęcia terapii somatotropiną oraz częstotliwości dalszego monitorowania pomiaru stężenia IGF-1 w przypadku zmiany dawki somatotropiny.	Proponowana zmiana rozszerza okres czasu zalecany dla pierwszej oceny stężenia IGF-1 po włączeniu terapii, co warunkuje dokładniejszy dobór prawidłowej dawki rhGH	W wytycznych wskazano, że po rozpoczęciu terapii rhGH zaleca się początkowo monitorowanie pacjentów w odstępach 1–2 miesięcy, zwiększając dawkę rhGH o 0,1–0,2 mg/dzień w zależności od odpowiedzi klinicznej, poziomu IGF-1 w surowicy [AACE 2019]

22	<p>7) co 180 dni 6 miesięcy:</p> <p>a) ocena masy ciała i obwodu talii oraz bioder (wskaźnik BMI i WHR) zalecane : ocena składu ciała metodą bioimpedancji;</p> <p>b) pomiar ciśnienia tętniczego krwi;</p> <p>c) ocena stężenia 25OHD oraz jonogramu w surowicy krwi (co najmniej stężenie Na, K i Ca);</p> <p>d) określenie odsetka HbA1c;</p> <p>e) ocena stężenia IGF-11;</p> <p>f) oznaczenie stężenia TSH i FT4;</p> <p>g) ocena stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu;</p> <p>h) ocena QoL ocena jakości życia poprzez użycie odpowiedniego kwestionariusza quality of life (QoL);</p> <p>i) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb.</p>	<p>Nie odniesiono się do badań przy monitorowaniu leczenia, w tym oceny wzrostu obwodu bioder oraz oceny składu ciała metodą bioimpedancji. Nie odniesiono się do badań przy monitorowaniu leczenia, w tym oceny stężenia 25OHD.</p>	<p>a/Umożliwia dokładną ocenę punktu końcowego – poprawę składu ciała mierzoną stosunkiem obwodu talii do obwodu bioder (WHR)</p> <p>b/Daje lepszy wgląd w suplementację witaminy D u pacjenta, umożliwia optymalizację zaleceń, co do dalszej podaży witaminy D, a ostatecznie skutkuje wiarygodną oceną skuteczności leczenia rhGH na gęstość mineralną kości (punkt końcowy)</p>	<p>W wytycznych wskazano, że u pacjentów po utrzymaniu stabilnych dawek rhGH lekarze powinni monitorować w odstępach około 6-12-miesięcznych określone parametry, w tym m.in.: obwód bioder.</p> <p>Nie odniesiono się do badania dot. oceny składu ciała metodą bioimpedancji. Nie odniesiono się do badań przy kwalifikacji, w tym oceny stężenia 25OHD. [AACE 2019]</p>
23	<p>8) dotatkowo co 2 lata:</p> <p>a) badanie gęstości mineralnej kości metodą DXA [odcinek lędźwiowy kręgosłupa oraz densytometria całego ciała (total body) z oceną składu ciała].</p>	<p>Nie odniesiono się do badań przy monitorowaniu leczenia, w tym gęstości mineralnej kości metodą DXA.</p>	<p>Umożliwia ocenę skuteczności terapii rhGH (punkt końcowy)</p>	<p>W wytycznych wskazano, że pomiar zawartości minerałów w kościach i gęstości mineralnej kości jest sugerowany u pacjentów z niedoborem GH przed rozpoczęciem terapii rhGH. Jeśli początkowe badanie absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DXA) kości jest nieprawidłowe, lekarze powinni powtarzać skany DXA kości w odstępach 2-3-letnich, aby ocenić potrzebę dodatkowych metod leczenia kości. [AACE 2019]</p> <p>Odradzamy rutynowe badania kardiologiczne, skanowanie metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) i pomiary profili lipidowych u dzieci i młodzieży leczonych hormonem wzrostu. [PES 2016]</p>

24	D. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej świadczeniobiorcy danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.	Brak zmian.
----	---	-------------

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych spełniających wszystkie kryteria włączenia do analizy.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Roczny koszt terapii somatotropiną w szacowanej populacji docelowej to ok. 119,38 tys. PLN, natomiast koszt całkowity proponowanych zmian to ok. 160,61 tys. PLN w skali roku.

Należy mieć na uwadze, iż szacunki oparto na opinii 1 eksperta klinicznego. Nie uwzględniono kosztów proponowanych zmian w ramach badań w PL oraz możliwości przerwania terapii.

11. Źródła

Rekomendacje kliniczne

AACE 2019	Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, et al.: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. <i>Endocr Pract.</i> 2019;25(No. 11): 1191-1232. doi: 10.4158/GL-2019-0405. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760824/ [dostęp: 15.10.2024 r.]
GRS 2019	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. <i>Horm Res Paediatr.</i> 2019;92(1):1-14. doi: 10.1159/000502231. Epub 2019 Sep 12. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31514194/ [dostęp: 15.10.2024 r.]
Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie, Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology), vol. 69, nr 5, 2018, s. 497-524, DOI:10.5603/EP.a2018.0054. https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/ [dostęp: 15.10.2024 r.]	Lewiński Andrzej, Smyczyńska Joanna, Stawerska Renata, i in.: Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu u Osób Dorosłych oraz u Młodzieży po zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie, <i>Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology)</i> , vol. 69, nr 5, 2018, s. 497-524, DOI:10.5603/EP.a2018.0054. https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/ [dostęp: 15.10.2024 r.]
PES 2016	Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al.: Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. <i>Horm Res Paediatr</i> 2016;86:361–397 DOI: 10.1159/000452150. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884013/ [dostęp: 15.10.2024 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Genotropin 5,3; Genotropin 12	Charakterystyka Produktu Leczniczego Genotropin 5,3; Genotropin 12: https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 11.10.2024 r.]
ChPL Omnitrope	Charakterystyka Produktu Leczniczego Omnitrope: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/omnitrope-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 11.10.2024 r.]
Klasyfikacja ICD-10 2019	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja 10., wersja online dostępna pod adresem: https://icd.who.int/browse10/2019/en [dostęp: 10.10.24 r.]
Medycyna Praktyczna 2023	Zgliczyński W, Płaczkiewicz-Jankowska E, Niedoczynność przysadki. Dane z portalu Medycyna Praktyczna (mp.pl): https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.8.3 . Data aktualizacji: 10 sierpnia 2023 r., Data weryfikacji: 15 lipca 2024 r. [dostęp: 10.10.24 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
Raport AOTMiT OT.4330.4.2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wniosek o objęcie refundacją leku Omnitrope (somatotropina) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”, Analiza weryfikacyjna. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/019/AWA/19_awa_ot_4331_4_2019_omnitrope_bip.pdf [dostęp: 10.10.24 r.]
Raport AOTMiT OT.4331.61.2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wniosek o objęcie refundacją leku Genotropin (somatotropina) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)”, Analiza weryfikacyjna. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/260/AWA/260_AWA_OT_4331_61_2019_Genotropin_BIP.pdf [dostęp: 10.10.24 r.]

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 07.10.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Growth Hormone"[Mesh]	57 189
2	"Human Growth Hormone"[Mesh]	15 831
3	"somatotropin"	8 364
4	"HGH"	4 893
5	"somatotrophic hormone"	461
6	"somatotropin hormone"	27
7	"growth hormone deficiency"	9 230
8	"GHD"	3 317
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	60 946
10	#7 OR #8	9 950
11	("systematic*[Title/Abstract] AND ("bibliographic*[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "review"[Title/Abstract] OR "reviewed"[Title/Abstract] OR "reviews"[Title/Abstract])) OR ("comprehensive*[Title/Abstract] AND ("bibliographic*[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "evidence report technology assessment summary"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment"[Journal] OR "integrative literature review"[Title/Abstract] OR "integrative research review"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "research synthesis"[Title/Abstract] OR "research integration"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "medline"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR ("psycinfo"[Title/Abstract] NOT "psycinfo database"[Title/Abstract]) OR "pubmed"[Title/Abstract] OR "scopus"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "meta analys*[Title/Abstract] OR "meta analiz*[Title/Abstract] OR "meta analyt*[Title/Abstract] OR "metaanalys*[Title/Abstract] OR "metaanalysz*[Title/Abstract] OR "metaanalyt*[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("review"[Title/Abstract] AND ("rationale"[Title/Abstract] OR "evidence"[Title/Abstract]) AND "review"[Publication Type])	977 250
12	#9 AND #10 AND #11	180

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 07.10.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp growth hormone/	68 372
2	exp human growth hormone/	13 468
3	somatotropin.ab,kw,ti.	2 366
4	HGH.ab,kw,ti.	5 717
5	somatotropic hormone.ab,kw,ti.	255
6	somatotropin hormone.ab,kw,ti.	20
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	80 460
8	growth hormone deficiency.ab,kw,ti.	8 326
9	GHD.ab,kw,ti.	5 004
10	8 or 9	10 406
11	((((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanalys* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*)))ti.ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic	1 004 905

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	
12	7 and 10 and 11	139

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 07.10.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Growth Hormone]	3839
2	MeSH descriptor: [Human Growth Hormone]	1877
3	("somatotropin"):ti,ab,kw	109
4	("HGH"):ti,ab,kw	479
5	("somatotropic hormone"):ti,ab,kw	10
6	("somatotropin hormone"):ti,ab,kw	3
7	("growth hormone deficiency"):ti,ab,kw	1019
8	("GHD"):ti,ab,kw	594
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	4143
10	#7 OR #8	1139
11	#9 AND #10	735
12	Cochrane Review matching "#11 - #9 AND #10"	1

12.2. Projekt programu lekowego B.111.

Tabela 18. Projekt nowego programu lekowego B.111. z uwzględnieniem proponowanych zmian

LECZENIE CIĘŻKIEGO NIEDOBORU HORMONU WZROSTU U PACJENTÓW DOROSŁYCH ORAZ U MŁODZIEŻY PO ZAKOŃCZENIU WZRASTANIA (ICD-10 E23.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Do programu kwalifikuje Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu u Pacjentów Dorosłych oraz u Młodzieży po Zakończeniu Terapii Promującej Wzrastanie powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>D. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) objawy niedoboru hormonu wzrostu (GH); 2) stężenie IGF-1 poniżej zakresu wartości prawidłowych lub w dolnym przedziale zakresu referencyjnego; 3) potwierdzenie ciężkiego niedoboru GH (GHD) na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> a) u osób dorosłych i u młodzieży po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców), zarówno nieleczonych w dzieciństwie z powodu GHD (adult-onset GHD – AO-GHD), jak i leczonych w dzieciństwie z powodu GHD (childhood-onset GHD – CO-GHD)– obniżone wydzielanie GH (poniżej 3 ng/ml) w dwóch różnych testach stymulacyjnych w przypadku izolowanego GHD lub w jednym teście stymulacyjnym w przypadku wielohormonalnej niedoczynności przysadki (testy muszą być wykonane po wcześniejszym właściwym wyrównaniu niedoboru co najmniej kortyzolu i L-tyroksyny); b) w przypadku występowania wielohormonalnej niedoczynności przysadki w zakresie wszystkich osi (z wyjątkiem prolaktyny) i potwierdzenia przyczyny organicznej i/lub genetycznej tego stanu, możliwe jest odstąpienie od wykonania testów stymulacyjnych i kwalifikacja do leczenia rhGH po potwierdzeniu obniżonego stężenia IGF-1; 	<p>D. Dawkowanie</p> <p>Somatotropina podawana codziennie wieczorem w postaci iniekcji podskórnych w dawce 0,1-1,0 mg.</p>	<p>C. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena wzrostu, masy ciała i obwodu talii oraz bioder (wskaźnik BMI i WHR); 2) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) ocena stężenia 25OHD oraz jonogramu surowicy krwi (co najmniej stężenie Na, K i Ca); 5) ocena stężenia IGF-1; 6) ocena gospodarki węglowodanowej: oznaczenie stężenia glukozy na czczo i odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c) lub wykonanie testu doustnego obciążenia glukozą - z oceną glikemii i insulinemii; 7) ocena gospodarki lipidowej: ocena stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu; 8) ocena jakości życia poprzez użycie odpowiedniego kwestionariusza quality of life (QoL) [Endokrynoł. Pol. 2008;59(5):374-384]; 9) oznaczenie stężenia TSH i FT4; 10) u osób nieprzyjmujących substytucji hormonalnej osi kortykotropowej - pomiar stężenia kortyzolu w godzinach porannych, a w przypadku obniżonego wyniku – oznaczenie stężenia kortyzolu w teście stymulacyjnym po podaniu syntetycznego ACTH lub glukagonu. W przypadku osób przyjmujących substytucję hormonalną (prep. hydrocortisonum) –

<p>4) brak przeciwwskazań do terapii GH stwierdzonych na podstawie wyników badań ogólnych lub obrazowych (w szczególności badania MR okolicy podwzgórzowo-przysadkowej lub badania TK z kontrastem) w celu wykluczenia czynnego procesu nowotworowego.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>E. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynacyjny programu B.111 decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>F. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ujawnienie lub wznowa czynnego procesu nowotworowego; 2) ciężkie stany zagrażające życiu; 3) cukrzyca nie dająca się wyrównać w warunkach leczenia rhGH; 4) utrzymujące się podwyższone stężenie IGF-1, pomimo zmniejszenia dawki leku do minimalnej (0,1 mg/dziennie); 5) wystąpienie nowych lub brak poprawy istniejących zaburzeń metabolicznych i pogorszenie jakości życia ; 6) brak zgody świadczeniobiorcy na kontynuację leczenia lub brak współpracy świadczeniobiorcy. 		<p>oznaczenie stężenia kortyzolu po 2 godzinach od przyjęcia porannej dawki leku;</p> <ol style="list-style-type: none"> 11) u osób stosujących substytucję w zakresie hormonów płciowych oznaczenie poziomu estrogenów u kobiet i testosteronu u mężczyzn; 12) jeden lub dwa testy stymulujące sekrecję GH, zgodnie z Kryteriami Kwalifikacji do Programu; podstawowym testem powinien być test stymulacyjny z zastosowaniem insuliny podanej dożylnie, w przypadku przeciwwskazań do w/w testu lub konieczności wykonania dwóch testów należy wykonać test z glukagonem, L-DOPA lub z arginina; 13) obrazowanie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (badanie MR lub TK z kontrastem); 14) badanie USG jamy brzusznej; 15) wykonanie EKG, ewentualnie badanie USG serca; 16) badanie dna oka; 17) badanie gęstości mineralnej kości metodą DXA [odcinek lędźwiowy kręgosłupa oraz densytometria całego ciała (total body) z oceną składu ciała]; 18) u pacjentów < 18 rż - ocena wieku kostnego na podstawie badania radiologicznego kośćca nadgarstka i ręki niedominującej. 19) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb. <p>D. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) po 4-6 tygodniach od rozpoczęcia terapii: <ol style="list-style-type: none"> a) pomiar stężenia IGF-1 w celu ustalenia dawki optymalnej (dalsze monitorowanie co 6 tygodni w przypadku zmiany dawki). 2) co 6 miesięcy: <ol style="list-style-type: none"> a) ocena masy ciała i obwodu talii oraz bioder (wskaźnik BMI i WHR); b) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; c) ocena stężenia 25OHD oraz jonogramu w surowicy krwi (co najmniej stężenie Na, K i Ca); d) określenie odsetka HbA1c; e) ocena stężenia IGF-1; f) oznaczenie stężenia TSH i FT4;
--	--	--

		<p>g) ocena stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i LDL cholesterolu;</p> <p>h) ocena jakości życia poprzez użycie odpowiedniego kwestionariusza quality of life (QoL);</p> <p>i) inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb.</p> <p>3) dodatkowo co 2 lata:</p> <p>a) badanie gęstości mineralnej kości metodą DXA [odcinek lędźwiowy kręgosłupa oraz densytometria całego ciała (total body) z oceną składu ciała].</p> <p>E. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej świadczeniobiorcy danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	---