



Warszawa, dnia 21 października 2024 r.

Znak sprawy: BP.422.20.2024.MKS
Kontakt: Michał K. Skroński, Starszy specjalista
e-mail: m.skronski@aotm.gov.pl
tel.: 22 101 46 48

Pan
Marek Kos
Podsekretarz Stanu
Ministerstwo Zdrowia

Szanowny Panie Ministrze,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem znak: PLR.4504.143.2023.EL z dnia 19 września 2024 r., wydane na podstawie art. 16a ust. 5 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i dotyczące wydania opinii Prezesa Agencji w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.111, uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawionymi poniżej informacjami w przedmiotowej sprawie. W załączeniu przekazuję materiały analityczne oraz Opinię Rady Przejrzystości w sprawie będącej przedmiotem zlecenia.

Metodyka oceny

Opinia wydawana jest na podstawie analizy przedłożonej propozycji zmian dotyczących definicji populacji pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu. Analiza zmian przedłożonych w projektowanym brzmieniu programu wykazała, że przedstawione zmiany mają charakter porządkujący, techniczny lub populacyjny.

- Zmiany porządkujące dotyczą: zmiany nazwy programu, dookreślenia nazwy hormonu, badań i Zespołu Koordynacyjnego.

- Zmiany techniczne polegają na dodaniu oceny obwodu bioder na rzecz usunięcia badania składu ciała metodą impedancji bioelektrycznej, a także dodaniu: oceny: poziomów 25-hydroksy witaminy D, czyli 25(OH)D, estrogenów/ testosteronu, gęstości mineralnej kości metodą DXA, radiologicznego wieku kostnego, zmian w zakresie monitorowania leczenia oraz podwyższeniu maksymalnego zakresu dawkowania somatropiny.
- Zmiana populacyjna polega na rozszerzeniu dostępności również dla nieleczonej w okresie dzieciństwa młodzieży po zakończonym procesie wzrastania (wiek kostny starszy niż 14 lat u dziewcząt i 16 lat u chłopców).

Zasadność kliniczna proponowanych zmian została oceniona w oparciu o przegląd systematyczny, wytyczne praktyki klinicznej, odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych oraz opinie ekspertów klinicznych. Zmiany liczebności populacji zostały oparte o opinie ekspertów i dane NFZ.

Podsumowanie dowodów naukowych

Do analizy zmiany wskazania dla somatropiny będącej przedmiotem niniejszego zlecenia **nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych** spełniających wszystkie kryteria. Niemniej, należy wskazać, że populacja będąca przedmiotem zmian jest częściowo zgodna z populacją analizowaną w ocenie wniosków refundacyjnych oraz ocenioną w Rekomendacjach Prezesa Agencji 17/2019¹ oraz 1/2020². Wówczas w analizach podkreślano, że autorzy przeglądów nie ograniczali populacji pacjentów pod względem niedoboru hormonu wzrostu, ponadto nie ograniczano badań względem dawkowania. Odnotowano wówczas istotne statystycznie różnice na korzyść somatropiny w różnych punktach końcowych, takich jak poprawa jakości życia, pozytywne zmiany składu ciała, niezależność funkcjonalna oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

¹ Rekomendacja nr 17/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Omnitrope (somatropina) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/019/REK/rp_17_2019_omnitrope_ap.pdf

² Rekomendacja nr 1/2020 z dnia 17 stycznia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Genotropin (somatropina) we wskazaniu: „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10: E23.0)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/260/REK/RP_1_2020_Genotropin_zaczemione.pdf

Podsumowanie wytycznych klinicznych

W raporcie przedstawiono 4 dokumenty (AACE 2019, GRS 2019, Ogólnopolski Program Leczenia Ciężkiego Niedoboru Hormonu Wzrostu 2018 oraz PES 2016) dotyczące leczenia niedoboru hormonu wzrostu. W zakresie zmiany definicji populacji docelowej – poszerzenie o wcześniej nieleczonej młodzieży po zakończonym procesie wzrastania nie odnaleziono odniesienia w analizowanych dokumentach. Generalnie wytyczne referują do leczenia zarówno dorosłych jak i młodzieży, dla których terapia somatropiną może przynieść korzyści i jest zalecana. Ponadto wytyczne nie precyzują schematu monitorowania terapii oraz maksymalnych dawek. W większości dokumentów nie odniesiono się również do pakietu badań diagnostycznych, niemniej badania będące przedmiotem oceny mogą być pomocne przy określaniu stanu klinicznego pacjentów.

Informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

Analiza objęła Charakterystyki produktów Genotropin oraz Omnitrope. Wskazania rejestracyjne obejmują zaburzenia wzrostu związane z niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu. We wskazaniach rejestracyjnych obejmujących dzieci i młodzieży brak jest zapisu odnoszącego się do leczenia/nieleczenia w okresie dzieciństwa. Mając na uwadze powyższe należy utrzymać, że proponowana zmiana nie wykracza poza zakres zarejestrowanych wskazań. Charakterystyki wskazują również dawkowanie zgodne z proponowanym brzmieniem zapisów.

W zakresie zapisów dotyczących ostrzeżeń i środków ostrożności uwagę zwrócono na kwestie, stanowiące uzasadnienie procedowanych zmian w zakresie rozszerzenia pakietu badań diagnostycznych:

- Zastosowanie terapii somatropiną może wpłynąć na hamowanie aktywności dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu 1 (11 β HSD1) i zmniejszyć stężenie **kortyzolu** w osoczu. U pacjentów poddanych terapii somatropiną z wcześniej niezdiagnozowaną centralną (wtórną) niedoczynnością kory nadnerczy może dojść do ujawnienia niedoczynności wymagającej zastosowania zastępczej terapii glikokortykosteroidami (GKS). Ponadto, u pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną niedoczynnością kory nadnerczy leczonych GKS może być konieczne zwiększenie stosowanej u nich dawki.

- Jeśli kobieta stosująca somatropinę rozpoczyna doustną terapię **estrogenową**, może być konieczne zwiększenie dawki somatropiny w celu podtrzymania poziomu stężenia IGF-I w osoczu w zakresie prawidłowym dla wieku. I odwrotnie, jeśli kobieta przyjmująca somatropinę przerywa stosowanie doustnej terapii estrogenowej, może być konieczne zmniejszenie dawki somatropiny w celu uniknięcia zbyt dużego stężenia hormonu wzrostu i (lub) działań niepożądanych.

W zakresie profilu bezpieczeństwa zwraca się uwagę na fakt, że pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu cechuje zmniejszenie objętości płynów pozakomórkowych. Z chwilą rozpoczęcia leczenia somatropiną deficyt ten zostaje wyrównany. U dorosłych często występują działania niepożądane związane z zatrzymywaniem płynów, np. obrzęk obwodowy, 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.

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych

Ankietowany przez Agencję ekspert wskazuje, że dzięki proponowanej zmianie możliwość leczenia somatropiną zyskają pacjenci, którzy nie ukończyli 18 r.ż., a nabyli niedobór hormonu wzrostu po zakończeniu procesu wzrastania lub wcześniej, ale z innych powodów nie byli leczeni w dzieciństwie. Ponadto ekspert odniósł się do zasadności wprowadzenia pozostałych zmian wskazując m.in. na:

- rozszerzenie zapisu kryterium wyłączenia poprzez cykliczne monitorowanie jakości życia i zaburzeń metabolicznych przez okres dłuższy niż 24 miesiące;
- brak możliwości wykonania przez wszystkie ośrodki zalecanej w badaniach oceny składu ciała poprzez badanie metodą impedancji bioelektrycznej;
- komplementarną do densytometrii ocenę poziomu 25(OH)D;
- umożliwienie precyzyjnej kwalifikacji pacjenta <18 r.ż. w zakresie dostępnych programów lekowych – przed skostnieniem przynasad chrzęstnych – B.19, po skostnieniu – w B.111.

Ponadto ekspert zwraca uwagę, że Program B.111 musi mieć zmieniony tytuł, „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu **procesu** wzrastania (ICD-10 E23.0)”. Procedowany projekt nie zawiera słowa „procesu”.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowana przez eksperta liczebność populacji będącej beneficjentem rozszerzenia wskazań wyniosła:

- 20 pacjentów, z których
 - 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 niedoboru hormonu wzrostu będzie stosowała dawkę 1,0 mg,
- ponadto 10% wszystkich pacjentów leczonych w programie (ok. 31), którzy obecnie stosują dawkę 0,8 mg, prawdopodobnie zwiększy dawkę do 1,0 mg.

Dodatkowe roczne koszty wyniosą:

- 0,16 mln zł.

Warto podkreślić, że program B.111 zmieniany jest w sposób kompleksowy. Program ten został wprowadzony wraz z obwieszczeniem obowiązującym od 1 listopada 2020 r i w ciągu 4 lat funkcjonowania nie dokonano zmian zapisów. Pierwsze podanie leku sprawozdano po ponad 6 miesiącach (28 maja 2021 r.) od wejścia w życie, łącznie z leczenia somatotropiną skorzystało **309 pacjentów**, a całkowita kwota obciążenia generowana przez program (kwalifikacja, leki, koszty podania i monitorowania) do końca ostatniego w pełni sprawozdanego 2023 roku wyniosła **2,14 mln zł**.

Podsumowanie

Prezes Agencji mając na względzie zgromadzone dowody w ramach oceny niniejszego zlecenia jak i prac prowadzonych uprzednio, wytyczne praktyki klinicznej

oraz opinię eksperta klinicznego uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym B.111 w zakresie:

- zmiany definicji pacjentów;
- podwyższenia górnej granicy dawkowania;
- modyfikacji brzmienia kryteriów wyłączenia;
- częstości wykonywanych badań;
- poszerzenia pakietu badań diagnostycznych.

Ponadto Prezes Agencji wskazuje za zasadne uwzględnienie uwagi eksperta klinicznego związanej z nazwą programu lekowego.

Nie znajduje uzasadnienia klinicznego wprowadzenie przy kwalifikacji do leczenia monitorowania poziomu testosteronu u mężczyzn oraz wykreślenie zalecanej oceny składu ciała metodą impedancji bioelektrycznej. Należy jednoznacznie wskazać, że ocena obwodu bioder w żaden sposób nie służy ocenie składu ciała, w tym określenia tłuszczowego i beztłuszczowego kompartmentu ciała. Impedancja bioelektryczna jest jednym z badań zalecanych przez wytyczne, do którego parametrów referują badania kliniczne. Oznaczenie poziomu testosteronu nie znajduje uzasadnienia w ścieżce klinicznej pacjentów, do których skierowany jest przedmiotowy program lekowy. W związku z powyższym Prezes Agencji uznaje za niezasadne wprowadzenie zmian w tym zakresie.

Z wyrazami szacunku

Z upoważnienia Prezesa

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Raport nr: OT.422.0.51.2024; 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 E23.0.8)”; Data ukończenia: 18.10.2024 r.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 167/2024 z dnia 21 października 2024 roku w sprawie zasadności wprowadzenia 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)”

Do wiadomości

Pan Jerzy Szafranowicz, Podsekretarz Stanu, Ministerstwo Zdrowia