



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Omnitrope (somatropinum)
we wskazaniu: Leczenie hormonem wzrostu
niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe
w porównaniu do czasu trwania ciąży
(SGA/IUGR; ICD-10 R 62.9)
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-22/2014

Data ukończenia: 25 września 2014

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: Sandoz Polska Sp z o.o.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sandoz Polska Sp z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

<p>AERs – (ang. <i>Adverse Event Report</i>), Raporty dotyczące Zdarzeń Niepożądanych</p> <p>Agencja, AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AKL – analiza kliniczna</p> <p>AUC – (ang. <i>area under the curve</i>), pole pod krzywą</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>BMI – (ang. <i>body mass index</i>), wskaźnik masy ciała</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>Cmax – stężenie maksymalne</p> <p>EFTA – (ang. <i>European Free Trade Association</i>) Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu, ESWH</p> <p>EMA – (ang. <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja Leków</p> <p>FDA – (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>), Agencja Żywności i Leków</p> <p>GH – (ang. <i>growth hormone</i>) hormon wzrostu</p> <p>GHD – (ang. <i>growth hormone deficiency</i>) niedobór hormonu wzrostu</p> <p>HBA1c – hemoglobina glikowana A1c</p> <p>HDL – (ang. <i>high-density lipoprotein</i>) lipoproteiny wysokiej gęstości</p> <p>HTA – (ang. <i>health technology assessment</i>) ocena technologii medycznych</p> <p>HV, HVS – (ang. <i>height velocity</i>), tempo wzrostu</p> <p>ICUR – (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>), inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności</p> <p>IGF – (ang. <i>insulin-like growth factor</i>) insulinopodobny czynnik wzrostu</p> <p>IGFBP – (ang. <i>insulin-like growth factor-binding protein</i>) białko łączące insulinopodobnego czynnika wzrostu</p> <p>ISPEGHS – International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society</p> <p>ISR – (ang. <i>injection site reaction</i>) reakcja w miejscu iniekcji</p> <p>ITT – (ang. <i>intention to treat</i>), analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>IU – (ang. <i>international unit</i>) jednostka międzynarodowa</p> <p>IUGR – (ang. <i>intrauterine growth retardation/restriction</i>), Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>KOWD – konstytucjonalne opóźnienie wzrastania i dojrzewania</p> <p>LDL – (ang. <i>Low Density Lipoprotein</i>) lipoproteina niskiej gęstości</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2011 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MRI – (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>) obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego</p> <p>nd – nie dotyczy</p> <p>NEFA – (ang. <i>nonestrified fatty acid</i>), nieestryfikowane kwasy tłuszczowe</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NICE – National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>nRCT – (ang. <i>non-randomized clinical trial</i>) nierandomizowane badanie kliniczne</p> <p>PNN – przewlekła niedoczynność nerek</p> <p>PP – (ang. <i>per-protocol</i>), analiza zgodna z protokołem</p> <p>PWS – (ang. <i>Prader-Willi syndrome</i>) zespół Pradera-Williego,</p> <p>QALY – (ang. <i>quality-adjusted life year</i>) liczba lat życia skorygowana o jakość</p> <p>QoL – (ang. <i>quality of life</i>), jakość życia</p> <p>rhGH – (ang. <i>recombinant human growth hormone</i>) rekombinowany ludzki hormon wzrostu</p> <p>RK – Rada Konsultacyjna</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r.</p>

Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS – (ang. *risk-sharing scheme*), instrument podziału ryzyka

RTG – rentgenografia

SAE – (ang. *serious adverse events*) ciężkie zdarzenia niepożądane

SDS – (ang. *standard deviation score*), odchylenia standardowe

SGA – (ang. *small for gestational age*), zespół cech dziecka, które urodziło się za małe w stosunku do okresu trwania ciąży

SNP – somatropinowa niedoczynność przysadki

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TK – tomografia komputerowa

TSH – (ang. *thyroid-stimulating hormone*) hormon tyreotropowy

UE – Unia Europejska

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

USG – ultrasonografia

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VAS – (ang. *visual analogue scale*) wizualna skala analogowa

WMD – (ang. *wieghted mean difference*), ważona różnica średnich

WTP – (ang. *willingness to pay*), gotowość do płacenia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	11
2.5.2. Status rejestracyjny	11
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	17
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	17
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	21
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	21
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	21
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	21
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	29
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	34
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	35
4. Ocena analizy ekonomicznej	37
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	37
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	38
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	41
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	42
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	42
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	44
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	45
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	45
5. Ocena analizy wpływu na budżet	46
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	52
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	52
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	55
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	57
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	58
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	58
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	59
9.1. Rekomendacje kliniczne	59
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	59
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	60
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	61
11. Opinie ekspertów.....	63
12. Kluczowe informacje i wnioski	65
13. Źródła.....	69
14. Załączniki	71

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

Znak: MZ-PLA-460-16088-93/KKU/14
z dnia 23.07.2014 r.

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161;
- Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990072897;

Wnioskowane wskazanie: wynikające 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)

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161:
- Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990072897:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna (wraz z analizą problemu decyzyjnego)
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:
Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 c
02-672 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

SANDOZ GMBH, AUSTRIA

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA - Genotropin
2. NOVO NORDISK A/S, DANIA – Norditropin
3. INDUSTRIA FARMACEUTICA SERONO S.P.A., WŁOCHY – Saizen
4. BIOPARTNERS GMBH, NIEMCY – Somatropin Biopartners, Valtropin

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

nie dotyczy

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161 oraz Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990072897, w ramach leków stosowanych w programie lekowym, 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), zostały przekazane do AOTM dnia 24 lipca 2014 r. pismem znak MZ-PLA-460-16088-93/KKU/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDAKTOWANE] *Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) stosowanego u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9), Kraków 2014;*
- [REDAKTOWANE], *Analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9), Kraków 2014*
- [REDAKTOWANE] *Analiza wpływu finansowania produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9) na system ochrony zdrowia, Kraków 2014*
- [REDAKTOWANE] *Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Omnitrope®, Kraków 2014*

Pismem z dnia 8 sierpnia 2014 r., znak AOTM-OT-4351-22(3)/[REDAKTOWANE]/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 11 sierpnia 2014 r., znak MZ-PLR-460-21426-1/BR/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Sandoz Polska z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności.

Dnia 11 sierpnia 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-460-21426-1/BR/14, przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy. Wnioskodawca uwzględnił wszystkie niespełnione wymagania minimalne i przekazał zaktualizowane wersje analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet wraz z poprawionym modelem obliczeniowym w załączonym dokumencie elektronicznym, w tym:

- [REDACTED] *Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) stosowanego u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9), wersja z naniesionymi uwagami w sprawie wymagań minimalnych; data zakończenia 22.08.2014, Kraków 2014;*
- [REDACTED] *Analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9), wersja z naniesionymi uwagami w sprawie wymagań minimalnych; data zakończenia 22.08.2014, Kraków 2014 wraz z dokumentem elektronicznym,*
- [REDACTED] *Analiza wpływu finansowania produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9) na system ochrony zdrowia, wersja z naniesionymi uwagami w sprawie wymagań minimalnych; data zakończenia 22.08.2014, Kraków 2014*

Ostatecznie zweryfikowane nowe analizy HTA wnioskodawcy w ocenie Agencji spełniają wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Zmiany wprowadzone przez wnioskodawcę w celu uzupełnienia niezgodności z wymaganiami minimalnymi zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu. Uwagi merytoryczne nie mieszczące się w ramach wymagań minimalnych zostały opisane w dalszej części niniejszego opracowania w odpowiednich rozdziałach.

Dodatkowo, w toku prac nad AWA, pismem z dnia 13 sierpnia 2014 r., znak AOTM-OT-4351-22(13)/[REDACTED]/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o konieczności uzupełnienia przez wnioskodawcę informacji przekazanych wraz z wnioskiem oraz wyjaśnienia sposobu finansowania i udostępniania świadczeniobiorcy przyrzędów do wstrzyknięć niezbędnych do stosowania leku Omnitrope.

Ministerstwo Zdrowia dnia 28 sierpnia 2014 r. przekazało Agencji pismo podmiotu odpowiedzialnego Sandoz Polska Sp. z o.o. z dnia 26 sierpnia 2014 r., w którym wnioskodawca uzupełnił brakujące informacje.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Rada Konsultacyjna opiniowała w 2009 r. lek Omnitrope w leczeniu niskorosłych dzieci z somatropinową niedoczynnością przysadki, przewlekłą niewydolnością nerek, zespołem Turnera oraz zespołem Pradera-Willego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

źródło: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/opinie/opinia8_omnitrope.pdf (data dostępu: 11.08.2014 r.)

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Opinia Rady Konsultacyjnej na posiedzeniu w dniu 09.11.2009 r.	<u>Opinia:</u> RK, na podstawie przeglądu systematycznego przygotowanego przez AOTM, Analizy Weryfikacyjnej dokumentacji przedstawionej przez producenta preparatu Omnitrope oraz opinii ekspertów klinicznych, wyraża opinię, że efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania tego preparatu w leczeniu niskorosłości u dzieci nie różnią się w sposób istotny od preparatu Genotropin. <u>Uzasadnienie:</u> Preparat Omnitrope jest lekiem biopodobnym do referencyjnego preparatu leczniczego Genotropin.

W Agencji toczyło się także postępowanie w przedmiocie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej – leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SAG/IUGR, ICD-10 R 69.2) przy wykorzystaniu hormonu wzrostu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego, jednakże postępowanie zostało zakończone przez MZ ze względu na zmianę regulacji prawnych związanych z wejściem w życie Ustawy o Refundacji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Za alternatywne świadczenie medyczne dla technologii wnioskowanej uznano brak aktywnego leczenia.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Termin SGA (ang. *small for gestational age*) to określenie zespołu cech dziecka, które urodziło się za małe w stosunku do okresu trwania ciąży. Rozpoznanie SGA stawiane jest, gdy urodzeniowa masa ciała lub/i wzrost noworodka jest mniejsza niż - 2 odchylenia standardowe - SDS (ang. *standard deviation score*) od średniej płci i wieku ciążowego. Inne źródła mówią też o SGA definiowanym jako urodzeniowa masa ciała poniżej 10. centyla dla krzywej populacyjnej masa urodzeniowa – wiek płodowy. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu, IUGR (ang. *intrauterine growth retardation/restriction*) odnosi się natomiast do płodu, który nie zdołał wykorzystać swojego potencjału wzrastania w trakcie życia płodowego. W grupie dzieci z SGA mogą znaleźć się noworodki urodzone z IUGR oraz noworodki konstytucjonalnie małe, rosnące zgodnie ze swoim potencjałem. Niskorosłość dotyczy przede wszystkim tych osób, które urodziły się z symetrycznym typem hipotrofii, polegającym na zmniejszeniu wszystkich wymiarów ciała przy urodzeniu, tj. masy i długości ciała, jak i wymiarów głowy.

Źródło: Krysiak 2007, Walczak 2011, AKL wnioskodawcy, Jackowska 2011

Epidemiologia

Częstość rozpoznania SGA, stawiana niemowlętom, których całkowita długość i/lub masa ciała w momencie urodzenia jest mniejsza niż -2 SDS wynosi w populacji nowonarodzonych dzieci od 1% do 3%. Szacuje się, że około 90% dzieci urodzonych, jako zbyt małe w stosunku do czasu trwania ciąży nadrobi braki wzrostu przed upływem 2. roku życia, podczas gdy pozostałe 10% pozostanie przetrwale niskie. Inne źródła podają wyższy odsetek dzieci nienadrabiających wzrostu w późniejszym okresie 15-20%, który dotyczy głównie dzieci z IUGR, u których wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu trwało dłużej niż przez ostatnie 2-3 miesiące ciąży.

Źródło: Krysiak 2007, Jackowska 2011, AKL wnioskodawcy

Etiologia i patogeneza

W rozwoju hipotroficznego zasadniczą rolę odgrywają następujące czynniki: płodowe, matczyne, łożyskowe, środowiskowe. Szacuje się, iż u około 40% przypadków nie udaje się zidentyfikować czynników odpowiedzialnych za chorobę. W przypadku pozostałych 60% zaburzeń, aż 50% z nich związana jest z czynnikami matczynymi, 5% z czynnikami płodowymi oraz kolejne 5% z czynnikami łożyskowymi, m.in. zespoły dysmorficzne, wrodzone wady metaboliczne, pierwotny niedobór insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF), niewydolność łożyska, infekcje wewnątrzmaciczne, toksyny takie jak nikotyna, alkohol i narkotyki. Wewnętrzne wady płodu, określane też pierwotną niskorosłością, obejmują zespoły Russella-Silvera, Seckela, Noonana, Blooma i Cockayne'a oraz progarię.

Źródło: Jackowska 2011, AKL wnioskodawcy, Zgliczyński 2011

Obraz kliniczny

Dzieci z wrodzonym niedoborem wzrostu cechują się zbyt niską masą ciała w stosunku do wzrostu i często zbyt małym obwodem głowy. Zazwyczaj stwierdza się złe łaknienie, występują dysmorfie twarzy i mózgowcaszki, a wzrost ostateczny jest poniżej normy populacyjnej. W przeciwieństwie do dzieci z konstytucjonalnym niedoborem wzrostu u osób z SGA/IUGR dojrzewanie układu kostnego jest odpowiednie do wieku lub nieznacznie opóźnione. U dziewcząt częściej niż w pozostałej populacji stwierdza się przedwczesne owłosienie łonowe oraz częstsze występowanie zespołu policystycznych jajników.

Dzieci urodzone z IUGR/SGA cechuje zwiększone ryzyko umieralności w okresie niemowlęcym oraz zwiększone ryzyko powikłań przebiegu okresu noworodkowego (najczęściej występuje hipoglikemia). Charakterystyczne jest również zwiększone ryzyko odległych powikłań (niskorosłości, upośledzenie przemian węglowodanowych, z cukrzycą typu 2 włącznie, zaburzenia przemian tłuszczowych – hiperlipidemia, z dyslipidemią, nadciśnienie tętnicze).

Źródło: Jackowska 2011, Zgliczyński 2011, Walczak 2011

Leczenie i cele leczenia

Do terapii niskorosłości w następstwie SGA/IUGR stosuje się hormon wzrostu GH, który podaje się w dawce 0,48–1,44 IU/kg/tydz. (0,16–0,48 mg/kg/tydz.), optymalnie ok. 0,75 IU/kg/tydz. (0,25 mg/kg/tydz.). Leczenie to ma na celu przyspieszenie tempa wzrostu oraz zwiększenie ostatecznego wzrostu w wieku dorosłym.

Należy mieć jednak na uwadze, że u osób urodzonych z hipotrofią występuje predyspozycja do zaburzenia przemian węglowodanowych (zespół metaboliczny), w związku z czym ocena tych przemian wymaga starannego monitorowania. Dla uzyskania prawidłowej wysokości ciała osoby urodzone z hipotrofią wymagają także wyższych stężeń IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu 1), co również należy monitorować.

Źródło: Jackowska 2011, Zgliczyński 2011, Walczak 2011

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none"> • Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161; • Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990072897
Substancja czynna	somatropinum
Droga podania	podanie podskórne
Mechanizm działania	Somatropina jest silnie działającym hormonem, który odgrywa istotną rolę w metabolizmie lipidów, węglowodanów i białek. U dzieci z niewystarczającą ilością endogennego hormonu wzrostu somatropina stymuluje wzrost ciała na długość i zwiększa tempo wzrostu. Zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci somatropina utrzymuje prawidłową budowę ciała, zwiększając retencję azotu i pobudzając wzrost mięśni szkieletowych oraz uruchamiając zasoby tkanki tłuszczowej w organizmie.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	EMA: 12 kwietnia 2006 r. (kolejne 12 kwietnia 2011 r.) – Omnitrope jest lekiem biopodobnym do leku referencyjnego Genotropin FDA: 30 maja 2006 r. (pierwsze dopuszczenie do obrotu, wskazanie rejestracyjne w FDA obejmuje dzieci od 2 roku życia)
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA - Small for Gestational Age/IUGR); (ICD-10 R 62.9)”
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Somatropina podawana codziennie wieczorem w dawce: 0,48-1,29 IU/kg/tydz. (0,16-0,43 mg/kg/tydz.), optymalnie ok. 0,75 IU/kg/tydz. (0,25 mg/kg/tydz.)
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p><u>Niemowlęta, dzieci i młodzież:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia wzrostu wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu, GHD); • Zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera; • Zaburzenia wzrostu związane z przewlekłą niewydolnością nerek; • Zespół Pradera-Willego (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. • <i>Początek choroby w wieku dorosłych:</i> 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

Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży

	<p>niedoboru hormonu wzrostu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 1 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>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na somatropinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. • Nie wolno stosować somatropiny, jeśli istnieją dowody na aktywność nowotworu. Przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu należy zakończyć leczenie przeciwnowotworowe, nowotwory wewnątrzczaszkowe muszą być nieaktywne. Leczenie należy przerwać w przypadku dowodu na rozrost nowotworu. • Somatropiny nie wolno stosować do wspomagania wzrostu dzieci ze skostniałymi przynasadami kości. • Nie wolno leczyć somatropiną pacjentów z ostrymi stanami krytycznymi, u których wystąpiły powikłania po operacjach na otwartym sercu, operacjach brzusznych, urazach wielonarządowych, ostrej niewydolności oddechowej lub podobnych stanach (odnośnie pacjentów poddawanych leczeniu zastępczemu)
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161: [redacted] • Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990072897: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1077.0 Somatropinum
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ICD-10 R 62.9)
Kryteria włączenia do programu	<p>Do programu kwalifikuje Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. urodzeniowa masa lub długość ciała poniżej -2 SD dla wieku ciążowego i płci dziecka wg norm populacyjnych; 2. wiek > 4 lat; 3. niskorosłość, tj. wysokość ciała poniżej 3 centyla dla płci i wieku, na siatkach centylowego dla populacji dzieci polskich; 4. upośledzone tempo wzrastania, poniżej -1 SD w odniesieniu do tempa wzrastania populacji dzieci

Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży

	<p>polskich (wymagany jest co najmniej 6-miesięczny okres obserwacji),</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek kostny poniżej 14 lat dla dziewczynki i poniżej 16 lat dla chłopca, oceniany metodą Greulich'a-Pyle; wykluczenie innych, aniżeli SGA/IUGR, przyczyn niskorosłości; stężenie hormonu wzrostu $\geq 10 \text{ ng/ml}$ stwierdzone na podstawie 2 spośród 4 testów stymulacji sekrecji tego hormonu lub na podstawie testu nocnego wyrzutu hormonu wzrostu (co najmniej 5 pomiarów stężeń hormonu wzrostu); brak przeciwwskazań do terapii hormonem wzrostu stwierdzonych na podstawie wyników TK z kontrastem lub MRI okolicy podwzgórzowo-przysadkowej.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> złuszczenie głowy kości udowej; pseudo-tumor cerebri; cukrzyca; ujawnienie lub wznowa choroby rozrostowej; brak zgody świadczeniobiorcy na kontynuację leczenia lub brak współpracy świadczeniobiorcy; niezadowalający efekt leczenia definiowany jako przyrost wysokości ciała świadczeniobiorcy leczonego hormonem wzrostu poniżej 2 cm/rok; osiągnięcie wieku kostnego powyżej 14 lat przez dziewczynkę i powyżej 16 lat przez chłopca; znaczenie nasilone zaburzenia proporcji budowy ciała; duże wrodzone wady rozwojowe, upośledzające podstawowe funkcje życiowe; aberracje chromosomowe związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób rozrostowych; podwyższone stężenie IGF-1 w odniesieniu do wieku i płci stwierdzone przez okres 3 miesięcy po wstrzymaniu terapii hormonem wzrostu.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Somatropina podawana codziennie wieczorem w dawce: 0,48-1,29 IU/kg/tydz. (0,16-0,43 mg/kg/tydz.), optymalnie ok. 0,75 IU/kg/tydz. (0,25 mg/kg/tydz.) Podanie podskórne</p>
Monitorowanie leczenia	<p>Po 90 dniach jednorazowo od rozpoczęcia terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> miar stężenia IGF-1; miar stężenia IGFBP3; ocena rozwoju somatycznego, w tym pomiary wysokości i masy ciała oraz obwodu głowy i klatki piersiowej; miar ciśnienia tętniczego krwi. <p>Co 180 dni:</p> <ol style="list-style-type: none"> miar glukozy na czczo; określenie odsetka glukozyowanej hemoglobiny HbA_{1c}; miar stężenia IGF-1 (w przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia badanie wykonywane co 90 dni); miar stężenia TSH; miar stężenia fT₄; miar stężenia fT₃; jonogram surowicy krwi (co najmniej mierzony Na i Ca); ocena rozwoju somatycznego, w tym pomiary wysokości i masy ciała oraz obwodu głowy i klatki piersiowej; miar ciśnienia tętniczego krwi; inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb. <p>Co 365 dni:</p> <ol style="list-style-type: none"> test obciążenia glukozą, z oceną glukozy i insulinemii; miar stężenia IGFBP3; miar stężenia triglicydów; miar stężenia całkowitego cholesterolu; miar frakcji LDL cholesterolu; miar frakcji HDL cholesterolu; w przypadku podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi: <ol style="list-style-type: none"> badanie dna oka, 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego metodą Holtera; RTG śródreżcza, ręki dominującej, z przynasadami kości przedramienia, do oceny wieku kostnego; morfologia krwi z rozmazem; u świadczeniobiorców poniżej 7 roku życia konsultacja psychologa z oceną rozwoju intelektualnego; u świadczeniobiorców powyżej 7 roku życia konsultacja psychologa z oceną rozwoju intelektualnego; w przypadku podejrzenia złuszczenia głowy kości udowej: USG lub RTG stawów biodrowych, TK lub MRI stawów biodrowych, konsultacja ortopedyczna; w zależności od potrzeb: USG jamy brzusznej, USG klatki piersiowej, konsultacja ortopedyczna, konsultacja okulistyczna, konsultacja neurologiczna, konsultacja hemato-onkologa, konsultacja genetyczna, konsultacja psychologiczna, TK, MRI, inne badania i konsultacje w zależności od potrzeb.

Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. stosowania Hormonu Wzrostu decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych kryteriów, po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu, należy wstrzymać podawanie hormonu wzrostu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy pseudo-tumor cerebri; • podejrzenie złuszczenia głowy kości udowej; • podwyższone stężenie IGF-1 w odniesieniu do wieku i płci.
---	--

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku zweryfikowanego przez Agencję wyszukiwania rekomendacji klinicznych przeprowadzonego przez wnioskodawcę, odnaleziono 1 aktualną rekomendację postępowania klinicznego wśród niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) wydaną przez Międzynarodowe Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej i Towarzystwo Badań nad Hormonem Wzrostu 2007 (ang. *International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society*). W wytycznych stwierdzono, iż u dzieci z SGA należy rozważyć terapię hormonem wzrostu.

Odnaleziono również pozytywną rekomendację NICE 2010 dotyczącą oceny technologii medycznej somatropiny (rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu) stosowanej w zarejestrowanych wskazaniach, w tym w SGA/IUGR u dzieci. Poniżej przedstawiono aspekty kliniczne rekomendacji. Rekomendacja szerzej została opisana w rozdziale 9.2. Rekomendacje refundacyjne.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu dzieci z SGA/IUGR

Kraj / region	Organizacja, rok	Metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowe	International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society (ISPEGHRs) 2007	Rekomendacja wydana na podstawie konsensusu ekspertów	<p>Konsensus dotyczy postępowania klinicznego wśród niskorosłych dzieci z SGA.</p> <p>Zgodnie z rekomendacją zaburzenie wzrostu w porównaniu do czasu trwania ciąży, ustala się na podstawie pomiarów wagi ciała i/lub długości < -2SD. Ponadto u dzieci z małym obwodem głowy, także może wystąpić rozpoznanie SGA. Zaleca się przeprowadzenie wczesnej pierwszej oceny niskorosłych dzieci urodzonych z SGA (co 3 miesiące do pierwszego roku życia).</p> <p>W przypadku ciężkiego niedoboru wzrostu, gdzie wysokość ciała jest mniejsza niż - 2,5 SD w stosunku do wieku, należy rozważyć leczenie hormonem wzrostu w dawce 70 µmg/kg/doba (USA, wiek dziecka ≥2 lata) lub 35 µmg/kg/doba (Europa; wiek dziecka ≥4 lata).</p>
Wielka Brytania	NICE 2010	Ocena technologii medycznej Somatropiny Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych oraz przeglądu abstraktów z konferencji.	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia somatotropiną, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia wzrostu, w następstwie niedoboru hormonu wzrostu, • zaburzenia wzrostu związanego z zespołem Turnera, • zespołem Pradera-Willego, • zaburzenia wzrostu związane z przewlekłą niewydolnością nerek, • zaburzenia wzrostu u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży, które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres 4 lat lub dłużej, • niskorosłości związanej z niedoborem genu SHOX <p>Leczenie somatotropiną powinno być zawsze włączane i monitorowane przez lekarza pediatrę, specjalizującego się w zaburzeniach wzrostu. Leczenie należy kontynuować do czasu gdy dziecko przestaje rosnąć, chyba że wzrost jest powolny w pierwszym roku leczenia lub dziecko nie chce kontynuować leczenia.</p>

W poniższej tabeli przedstawiono opinie ekspertów klinicznych otrzymane przez Agencję w toku prac nad opracowaniem.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenia dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	„Nie stosowano dotąd w ramach programu lekowego preparatu hormonu wzrostu do leczenia dzieci z SGA. Ta wnioskowana technologia nie ma alternatywnego leczenia promującego wzrastanie.”	„Terapia hormonem wzrostu jest terapią z wyboru promującą wzrastanie u dzieci z SGA/IUGR.”	„Do tej pory nie stosowano preparatu hormonu wzrostu w ramach terapii refundowanej. Prowadzono jedynie badania kliniczne na temat skuteczności leczenia hormonem wzrostu dzieci z tym wskazaniem.”	„Najskuteczniejszą terapią promocji wzrastania jest terapia hormonem wzrostu.”	Konsultant wskazał dane bibliograficzne publikacji Clayton 2007.
Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej	„W Polsce niskorosłe dzieci urodzone jako SGA nie są w ogóle leczone, ponieważ jedyną skuteczną metodą promowania procesów wzrastania niskorosłych dzieci urodzonych jako SGA jest terapia z użyciem rekombinowanego, ludzkiego hormonu wzrostu. Terapia ta jest powszechnie uznawana jako postępowanie z wyboru u tych dzieci.”	„Terapia z użyciem rekombinowanego, ludzkiego hormonu wzrostu jest dotychczas jedyną, powszechnie uznawaną metodą terapii dzieci niskorosłych urodzonych z SGA.”	„W Polsce niskorosłe dzieci urodzone jako SGA nie są leczone, ponieważ poza terapią rekombinowanym, ludzkim hormonem wzrostu brak jest innych, akceptowanych i skutecznych metod terapii niskorosłości u tych dzieci.”	„W Polsce, poza badaniami klinicznymi, nie stosuje się żadnych metod promowania procesów wzrastania patologicznie niskorosłych dzieci urodzonych jako SGA i dzieci te pozostają patologicznie niskie.”	„Jedyną skuteczną i bezpieczną, akceptowaną przez EMA i FDA, metodą zapobiegania patologicznej niskorosłości u dzieci urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do wieku ciążowego (SGA) jest promowanie procesów wzrastania tych dzieci za pomocą rekombinowanego, ludzkiego hormonu wzrostu.”
[REDAKTOWANE]	„W podanym wskazaniu brak jest aktywnego leczenia i dotyczy to 100% pacjentów.”	„Brak aktywnego leczenia całkowicie zostanie zastąpiony przez wnioskowaną technologię.”	„Brak alternatywy”	„Najskuteczniejszą metodą jest leczenie dzieci z SGA/IUGR hormonem wzrostu.”	„Hormon wzrostu”

Obecnie w Polsce w leczeniu dzieci niskorosłych urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży żaden z leków nie jest finansowany ze środków publicznych. W poniższej tabeli przedstawiono obecnie refundowane w Polsce leki zawierających substancję czynną somatropinę tj. Omnitrope i Genotropin. Leki te finansowane są w ramach następujących programów lekowych:

- Załącznik B.19: Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10 E 23),
- Załącznik B.38: Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niedoczynnością nerek (PNN) (ICD-10 N 18),
- Załącznik B.41: Leczenie niskorosłych dzieci z zespołem Prader – Willi (ICD-10 Q 87.1),
- Załącznik B.42: Leczenie niskorosłych dzieci z zespołem Turnera (ZT) (ICD-10 Q 96).

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce, dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną co technologia wnioskowana

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego										
Somatropinum	Genotropin 12, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 12 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	5909990771813	1077.0, Somatropinum	1082,57	1136,70	1136,70	B.42.; B.41.; B.38.; B.19.	bezpłatne	0
	Genotropin 5,3, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,3 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990671014	1077.0, Somatropinum	480,70	504,74	504,74			
	Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml (15 j.m.)	5 wkł. a 1,5 ml	5909990050161	1077.0, Somatropinum	1836,00	1927,80	1927,80			
	Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml (30 j.m.)	5 wkł. a 1,5 ml	5909990072897	1077.0, Somatropinum	4104,00	4309,20	4309,20			

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy jako komparator wskazano brak leczenia.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Brak leczenia	„Zgodnie z zaleceniami w leczeniu niskorosłości wśród dzieci urodzonych, jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży, stosuje się hormon wzrostu.” „W Polsce leczenie hormonem wzrostu w omawianej populacji nie jest finansowane ze środków publicznych. Uznano zatem, iż komparatorem dla ocenianej technologii będzie brak leczenia”	Brak uwag – wybór zasadny

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia. Pomimo tego, wnioskodawca przedstawił w analizie 4 publikacje, które nie odnoszą się do wnioskowanej interwencji (brak badań oceniających leczenie pacjentów lekami Omnitrope oraz Genotropin w dawce zarejestrowanej na terenie EU tj. 0,033 mg/kg/dobę), lecz dotyczą jedynie wnioskowanej populacji: Loftus 2010, Takeda 2010, Maiorana 2009 oraz Crabbe 2008. Agencja nie odnalazła innych niż wskazane przez wnioskodawcę opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną hormonu wzrostu w populacji niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (niezależnie od przyjętych w pracach kryteriach niskorosłości), (na podstawie tabeli 51. w AKL wnioskodawcy)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Loftus 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Ltd.</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej hormonu wzrostu (Genotropin) w leczeniu niskorosłości u dzieci (SGA)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 28 stycznia 2009 roku</p>	<p>Populacja: dzieci z zaburzeniami wzrostu w tym m.in: niskorosłe dzieci urodzone jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA)</p> <p>Interwencja: Genotropin</p> <p>Komparatory: nie zastosowano ograniczeń</p> <p>Punkty końcowe: wzrost ostateczny, wzrost jako wskaźnik odchylenia standardowego (SDS), tempo wzrostu (HV), tempo wzrostu jako wskaźnik odchylenia standardowego, markery biochemiczne, HRQoL, zdarzenia niepożądane, skład masy ciała.</p> <p>Metodyka: badania RCT, pojedynczo lub podwójnie zaślepienie, III fazy, badania kohortowe, obserwacyjne, retrospektywne lub przeglądy systematyczne i metaanalizy</p> <p>Inne: przeglądy publikowane w języku angielskim</p>	<p>Włączone badania: 13 RCT (w tym: 1 podwójnie zaślepienie, 6 typu open – label)</p> <p>W odnalezionych badaniach porównywano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dwie dawki hormonu wzrostu (Genotropin) – Chaussain 1992, Boguszewski 1998, Bozzola 2004, Tanaka 2000, Tanaka 2008, De Zegher 1996) • Genotropin vs brak leczenia – 4 badania (Carrascosa 2006, De Shepper 2008, De Zegher 2002, Lagrou 2007, Butenandt 1997, Van Erum 1997) • w 1 badaniu nie określono grupy kontrolnej (Bundak 2001) <p>oraz 10 badań obserwacyjnych.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie wzrostu ($p < 0,0001$) oraz BMI w porównaniu do wartości wyjściowych w czasie 2-letniego okresu obserwacji (odpowiednio: 2,4 i 1,1 SDS) (De Zegher 2002) • Wzrost suchej masy mięśniowej w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,0001$) o 5,5 kg, wraz z dośrodkową redystrybucją tkanki tłuszczowej (De Schepper 2008) • Wzrost wskaźników biochemicznych (insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 oraz białko łączące typu 1 insulinopodobnego czynnika wzrostu IGFBP-1) w zależności od przyjmowanych dawek hormonu wzrostu w porównaniu do wartości początkowej (Boguszewski 1998, Bundak 2001, De Zegher 1996, De Zegher 2002) <p>Wnioski autorów przeglądu: wyniki przeprowadzonego przeglądu są ograniczone ze względu na heterogeniczność pomiędzy badaniami, w związku z tym wykonanie metaanalizy nie było możliwe. Nie odnaleziono badań RCT oceniających wpływ leczenia hormonem wzrostu na wzrost ostateczny ale także na jakość życia pacjentów.</p>
<p>Takeda 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji – autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej hormonu wzrostu w terapii niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do czerwca 2009 roku</p>	<p>Populacja: niskorosłe dzieci urodzone jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • niskorosłość: wysokość ciała mniej niż -2,5 SDS, • wysokość i/lub masa ciała w momencie urodzenia mniej niż -2 SDS, • dzieci, którym nie udało się nadrobić zaległości wzrostu przez okres 3 lat lub dłuższy, • wiek ≥ 3 lata. <p>Interwencja: hormon wzrostu (różne preparaty), dawki nie określono</p> <p>Komparatory: brak leczenia</p>	<p>Włączone badania: 6 RCT, w tym</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0.033 mg/kg/dzień vs brak leczenia (Phillip 2009) • 0.2 IU/kg/dzień vs brak leczenia (Carel 2003) • $66 \pm 3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$ vs brak leczenia (De Schepper 2007) • 0.2 IU/kg/dzień lub 0.3 IU/kg/dzień vs brak leczenia (De Zegher 1996) • 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dzień}$ vs brak leczenia (De Zegher 2002) • 0.066 mg/kg/dzień vs vs brak leczenia (Lagrou 2008) <p>Tyko w 1 badaniu raportowano punkt końcowy: wzrost ostateczny. Nie odnaleziono badań oceniających jakość życia pacjentów (QoL). Choroby towarzyszące nie stanowiły kryterium wyłączenia badań do przeglądu, gdy oceniano przynajmniej jeden z punktów końcowych: wzrost, markery biochemiczne, skład masy ciała, bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>Punkty końcowe: wzrost, wzrost ostateczny (osiągnięty gdy dynamika wzrostu spadła poniżej 1-2 cm na rok) lub wysokość ciała osoby dorosłej, tempo wzrastania, jakość życia, markery biochemiczne, skład ciała, bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Inne: przeglądy publikowane tylko w języku angielskim.</p> <p>Ze względu na brak badań, spełniających pierwotnie przyjęte kryteria włączenia do analizy, w kolejnym wyszukiwaniu zostały one uproszczone (bez kryteriów: aktualny wzrost powinien zostać skorygowany względem wzrostu rodziców <-1; tempo wzrostu SDS < 0 w ciągu ostatniego roku, oraz obniżono wiek dzieci, którym nie udało się nadrobić zaległości wzrostu przez okres nie 4 a 3 lat (lub dłuższy).</p>	<ul style="list-style-type: none"> W jednym badaniu oceniano wpływ leczenia hormonem wzrostu na wzrost całkowity. Wykazano, że w grupie przyjmującej rhGH wzrost ten był o 4 cm wyższy w porównaniu do grupy kontrolnej (p<0,005) (Carel 2003). W badaniu oceniającym dawkę 0,033 mg/kg/dobę wykazano, iż leczenie hormonem wzrostu prowadzi do zwiększenia wzrostu o 3,3 cm w porównaniu do grupy nieleczonej (Phillip 2009). Tempo wzrostu raportowano w dwóch badaniach (De Zegher 1996, De Zegher 2002). Wykazano, że było wyższe w grupach przyjmujących leczenie, w porównaniu do grup kontrolnych ale tylko w jednym z nich wykazano że różnica ta była istotna statystycznie (De Zegher 2002). Poziomy IGF-1 i IGFBP-3 były istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów leczonych rhGH w porównaniu do grupy nieleczonej (De Zegher 1996). Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii rhGH są ograniczone, w jednej pracy raportowano dwa przypadki zdarzeń niepożądanych, których związek z zastosowanym leczeniem został określony jako prawdopodobny. W kolejnej pracy, 3 z 16 SAE uznano, że mają związek z leczeniem rhGH (wszystkie SAE ustąpiły po wycofaniu leczenia (Phillip 2009). <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Tyko w jednym z włączonych badań, populacja badana otrzymywała zalecaną dawkę leku. W pozostałych natomiast, dawka ta była dwu lub trzykrotnie wyższą niż dawka zarejestrowana w UE (dlatego też wyniki 5 badań, mogą przewyższać skuteczność leczenia, w grupie która ten lek przyjmowała). Badania na ogół były niskiej jakości metodologicznej.</p>
<p>Maiorana 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p>autorzy wskazują na brak istotnych powiązań finansowych, które należałoby ujawnić</p>	<p>Cel: wpływ leczenia hormonem wzrostu dzieci z SGA na wzrost ostateczny</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do listopada 2008 roku</p>	<p>Populacja: dzieci urodzone jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA)</p> <p>Interwencja: Hormon wzrostu (różne preparaty) w dawce 0,033 mg/kg/dobę lub 0,067 mg/kg/dobę</p> <p>Komparatory: brak leczenia</p> <p>Punkty końcowe: wzrost ostateczny jako wskaźnik odchylenia standardowego (SDS) – przyjęto, że wzrost ostateczny zostanie osiągnięty kiedy tempo wzrostu spadnie do < 2 cm/rok lub dzieci leczone osiągną wiek kostny odpowiednio 15 (dziewczynki) oraz 16 (chłopca) lat</p> <p>Metodyka: RCT i nRCT (nierandomizowane)</p> <p>Inne: nie zastosowano ograniczeń językowych</p>	<p>Włączone badania: 4 wieloośrodkowe badania RCT (w tym dwa podwójnie zaślepienie: Van Pareren 2003, Van Dijk 2007) (n=391 dzieci) i 4 badania nRCT</p> <p>Włączono badania w których populację stanowiły dzieci urodzone z masą urodzeniową i/lub długości ciała mniejszą niż -2 SDS, które nie były wcześniej leczone hormonem wzrostu oraz bez chorób współistniejących (jak np. choroby kości, nieprawidłowości chromosomowe, przewlekłe choroby które mogłyby zakłócać naturalny wzrost dziecka).</p> <ul style="list-style-type: none"> Van Pareren 2003: 0,033 mg/kg/dobę vs 0,067 mg/kg/dobę Carel 2003: 0,067 mg/kg/dobę vs brak leczenia Dahlgren and Wikland 2005: 0,033 mg/kg/dobę (> 2 lat od okresu przedpokwitaniowego) vs grupa kontrolna (nieleczone, dzieci ze wzrostem poniżej -2 SDS) oraz 0,033 mg/kg/dobę (< 2 lat od okresu przedpokwitaniowego) vs grupa kontrolna (nieleczone, dzieci ze wzrostem poniżej -2 SDS) Van Dijk 2007: 0,033 mg/kg/dobę i 0,067 mg/kg/dobę vs brak leczenia <p>Kluczowe wyniki: Na podstawie wyników z metaanalizy wykazano, iż:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Średni wzrost ostateczny</u> w grupie leczonych wynosił -1,5 SDS, podczas gdy w grupie kontrolnej (grupa nieleczonej) -2,4 SDS. Różnica była istotna

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>statystycznie na korzyść dzieci leczonych hormonem wzrostu (0,9 SDS; 5,7 cm), $p < 0,0001$,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Średni przyrost wzrostu w grupie leczonych wynosił 1,5 SDS (9,5 cm) w porównaniu do 0,25 SDS (1,5 cm) w grupie osób nieleczonych z SGA ($p < 0,0001$), • Średni wzrost ostateczny skorygowany względem wzrostu rodziców w grupie leczonej hormonem wzrostu wynosił -0,46 SDS, gdzie w grupie kontrolnej - 1,26 SDS ($p < 0,0001$), • Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, pomiędzy grupami przyjmującymi różną dawkę leku 0,033 mg/kg/dobę vs 0,067 mg/kg/dobę. <p>Wnioski autorów przeglądu: Leczenie hormonem wzrostu pozwala na zredukowanie deficytu wzrostu u niskorosłych dzieci z SGA. Jednak odpowiedź na leczenie jest zróżnicowana. Niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych badań wysokiej jakości z długim horyzontem czasowym, w celu oceny jaki jest rzeczywisty wpływ leczenia hormonem wzrostu na wzrost ostateczny.</p>
<p>Crabbe 2008</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Merck Serono International S.A.</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej pomiędzy dzienną dawką leku (0,033 mg/kg/dobę lub 0,067 mg/kg/dobę) a zmianą we wzroście – SDS w stosunku do wieku chronologicznego</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do marca 2004 roku</p>	<p>Populacja: dzieci urodzone jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA) lub z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu (IUGR)</p> <p>Interwencja: hormon wzrostu w dawce 0,067 mg/kg/dobę</p> <p>Komparatory: hormon wzrostu w dawce 0,033 mg/kg/dobę</p> <p>Punkty końcowe: wzrost (SDS)</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Inne: do przeglądu włączano także inne badania (niż RCT), w których stosowano inne dawki hormonu wzrostu.</p> <p>Z przeglądu wyłączono badania obserwacyjne, abstrakty konferencyjne, duplikaty.</p> <p>Nie ograniczono włączanych publikacji z uwagi na język.</p>	<p>Włączone badania: 8 RCT: Van Pareren 2003, wyniki 4 badań typu RCT zostały opisane w pracy De Zegher 1996, Bundak 2001 oraz badania 4001 i 6283</p> <p>Kluczowe wyniki: Różnica średniej zmiany wzrostu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie leczonej wyższą dawką leku wyniosła: 1,60 (0,33 SD); • w grupie leczonej niższą dawką leku wyniosła: 1,19 (0,19 SD); • pomiędzy grup leczoną dawką wyższą w porównaniu do leczenia dawką niższą wyniosła: 0,48 SDS (0,52 SD) <p>Wnioski autorów przeglądu: odpowiedź na leczenie rekombinowanym hormonem wzrostu u dzieci z SGA jest związana z przyjmowaną dawką przez pacjenta. Leczenie wyższą dawką w 2 letnim okresie obserwacji związane jest z uzyskaniem znamienne lepszych efektów zdrowotnych (wyrażonych jako przyrost wzrostu) w porównaniu do leczenia niższą dawką</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny zarówno w celu odnalezienia opracowań pierwotnych, jak i wtórnych. Wyszukiwanie zostało oparte o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia oraz przeprowadzone niezależnie przez dwóch analityków. W przypadku niezgodności pomiędzy badaczami korzystano z pomocy trzeciego analityka.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w następujących bazach:

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE (via EMBASE.com; Elsevier),
- *the Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.pl).

Wyszukiwanie wnioskodawca przeprowadził w dniach 31 grudnia 2013 r - 7 stycznia 2014 r. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia dla leku Omnitrope, dlatego wnioskodawca przeprowadził dodatkowe wyszukiwanie badań pierwotnych dla produktu Genotropin, który jest produktem referencyjnym dla biopodobnego produktu Omnitrope.

Agencja nie wykryła błędów, które mogłyby wpłynąć na obniżenie czułości zastosowanej strategii. Wyszukiwanie publikacji zostało przeprowadzone prawidłowo, a wyniki wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie badań (data wyszukiwania 4-5 sierpnia 2014 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leków Omnitrope lub Genotropin (somatotropina) we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Nie odnaleziono innych niż przedstawione przez wnioskodawcę badań pierwotnych oraz wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla leku Omnitrope

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dzieci urodzone jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR), które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres pierwszych <u>czterech lat życia</u>	dzieci <u>w wieku poniżej 4 r.ż.</u> ; młodzież, dzieci urodzone jako wcześniaki, chorzy, którzy przeszli w okres pokwitania (dojrzewania piciowego); populacja mieszana (np. leczenie hormonem wzrostu dzieci z SGA i innymi zaburzeniami wzrostu np. wynikającymi z niedoboru somatotropiny, etc);	Brak uwag
Interwencja	ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (rhGH) zarejestrowany pod nazwą Omnitrope podawany podskórnie raz dziennie, wieczorem w dawce 0,023 - 0,061 mg/kg/dobę, optymalnie 0,036 mg/kg/dobę;	rhGH inny niż zarejestrowany pod nazwą Omnitrope hormon wzrostu; nieadekwatna dawka (dawka wyższa niż ta zarejestrowana na terenie EU np. $\geq 0,066$ mg/kg/ dobę); równoczesne stosowanie rhGH oraz analogów gonadotropiny;	Brak uwag
Komparatory	brak leczenia (aktualnie w Polsce leczenie hormonem wzrostu we wnioskowanej populacji nie jest finansowane)	nieadekwatny komparator, np. somatotropina w innej dawce	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> •Wzrost (ang. height); •Tempo wzrastania (ang. height velocity); •Masa ciała (ang. weight); •Wzrost ostateczny (ang. adult height); •Dojrzewanie kośćca (ang. bone maturation); •Jakość życia (ang. quality of life); 	punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonom ki;	Brak uwag

Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> •Utrata z badania (ang. treatment discontinuation); •Zdarzenia/działania niepożądane (ang. adverse events/effects); •Parametry laboratoryjne. 		
Typ badań	badania head-to-head randomizowane;	badania nierandomizowane; badania wtórne; opisy przypadków; analizy retrospektywne	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> •okres leczenia: ≥ 1 rok; •dostępność danych: badania opublikowane w postaci pełnych tekstów 	<ul style="list-style-type: none"> •nieadekwatny sposób przedstawienia wyników (uniemożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej interwencji); •nieadekwatny cel badania. 	Brak uwag

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia do dodatkowego przeglądu badań pierwotnych dla produktu leczniczego Genotropin. Wnioskodawca zaznaczył, iż na podstawie informacji NICE, w których podkreślano, iż nie odnaleziono badań, w których kryteria włączenia obejmowałyby wyłącznie dzieci w wieku > 4 roku życia zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, kryteria włączenia badań do przeglądu odnośnie populacji zostały poszerzone.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla leku Genotropin

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dzieci urodzone jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR), które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez <u>okres pierwszych 2 lat życia</u>	dzieci w wieku poniżej 2 r.ż.; młodzież, dzieci urodzone jako wcześniaki, chorzy, którzy weszli w okres pokwitania; populacja mieszana (np. leczenie hormonem wzrostu dzieci z SGA i innymi zaburzeniami wzrostu np. wynikającymi z niedoboru somatropiny, etc)	Brak uwag
Interwencja	Genotropin, ludzki, rekombinowany hormon wzrostu (rhGH) podawany podskórnie raz dziennie, wieczorem w dawce 0,023 - 0,061 mg/kg/dobę, optymalnie 0,036 mg/kg/dobę	rhGH inny niż zarejestrowany pod nazwą Genotropin lub Omnitrope hormon wzrostu; nieadekwatna dawka (dawka wyższa niż ta zarejestrowana na terenie EU np. $\geq 0,066$ mg/kg/dobę); równoczesne stosowanie rhGH oraz analogów gonadotropiny	Brak uwag
Komparatory	brak leczenia (aktualnie w Polsce leczenie hormonem wzrostu we wnioskowanej populacji nie jest finansowane)	nieadekwatny komparator, np. somatropina w innej dawce	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> •Wzrost (ang. height); •Tempo wzrastania (ang. height velocity); •Masa ciała (ang. weight); •Wzrost ostateczny (ang. adult height); •Dojrzewanie kośćca (ang. bone maturation); •Jakość życia (ang. quality of life); •Utrata z badania (ang. treatment discontinuation); •Zdarzenia/działania niepożądane (ang. adverse events/effects); •Parametry laboratoryjne. 	punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki	Brak uwag
Typ badań	RCT	badania nierandomizowane; badania wtórne; opisy przypadków; analizy retrospektywne	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> •okres leczenia: ≥ 1 rok; •dostępność danych: badania opublikowane w postaci pełnych tekstów 	<ul style="list-style-type: none"> •nieadekwatny sposób przedstawienia wyników (np. uniemożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej interwencji); •nieadekwatny cel badania. 	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w analizie głównej włączono 3 badania RCT dla porównania leku Genotropin (w dawce 0,033 mg/kg/dobę) vs brak leczenia u dzieci z SGA/IUGR: **Boguszewski 1998**, **Butenandt 1997** oraz **Chaussain 1994**.

Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki:

- 2 badań RCT oceniających biorównoważność preparatów Omnitrope oraz Genotropin: **Fuhr 2010**, **Stanhope 2010**;

-
- 1 badania RCT Omnitrope vs Genotropin (rhGH w dawce 0,03 mg/kg/dobę) w terapii dzieci z idiopatycznym niedoborem hormonu wzrostu: **Romer 2007 i Romer 2009**;

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił dane dotyczące efektywności praktycznej preparatu Omnitrope oraz długoterminowej oceny skuteczności preparatu Genotropin na podstawie:

- trwającego badania obserwacyjnego PATRO dla leku Omnitrope oraz streszczenia prezentującego wyniki trwającego badania IV fazy Schwarz 2012 dla leku Omnitrope. Powyższe badania nie spełniają kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Z tego względu w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono ich wyników. Wyniki tych publikacje znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy.
- fazy *extension* badań opisanych w analizie głównej: Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994 dla długoterminowej skuteczności produktu leczniczego Genotropin w dawce 0,033 mg/kg/dobę.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania porównujące biorównoważność leków				
Fuhr 2010 <u>Źródło finansowania:</u> grant firmy Sandoz	Badanie porównujące biorównoważność leku Omnitrope z lekiem Genotropin - randomizowane, - jednoośrodkowe, - schemat grup naprzemiennych (cross-over), - podwójnie zaślepienie	1 część badania: Omnitrope 3,3 mg/ml z produktem Omnitrope 5,0 mg/ml oraz Genotropin 5 mg/ml 2 część badania: Omnitrope 6,7 mg/ml z produktem Omnitrope 5,0 mg/ml oraz Genotropin 5 mg/ml	Populacja licząca łącznie w dwóch badaniach 72 zdrowych i młodych pacjentów, niepalących, dorosłych, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu oraz którym podano oktreotyd celem zahamowania wydzielania endogennego GH. <u>Kryteria włączenia:</u> Wykonanie badań na: wydolność organizmu, kliniczne testy chemiczne, badanie składu moczu wykonane metodami elektrochemicznymi, ocena parametrów życiowych, badanie toksykologiczne oraz wykonanie testu ciążowego <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych <u>Liczebność grup:</u> Populacja per –protocol (PP) (n=36, 30 M i 6 K, w tym 1 wykluczony) 1 część badania: (n=35) (3,3 mg/ml roztwór do wstrzykiwań ; 2 część badania: (n=36, 30 M i 6 K, w tym 4 wykluczonych)	Parametry farmakokinetyczne (AUC, Cmax, Parametry farmakodynamiczne (poziom IGF1, IGFBP3, NEFA) Miejskowa tolerancja na ból <u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane
Stanhope 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Nie podana przez autorów	Badanie porównujące biorównoważność Omnitrope z Genotropin - randomizowane, - jednoośrodkowe, - schemat grup naprzemiennych (cross-over), - podwójnie zaślepienie	1 część badania: Omnitrope 5,0 mg/ml z produktem Genotropin 5 mg/ml 2 część badania: Omnitrope 3,3mg/ml z produktem Omnitrope 5,0 mg/ml	Populacja licząca łącznie w dwóch badaniach 48 dorosłych ochotników, którym podano oktreotyd w celu zahamowania wydzielania endogennego GH. <u>Kryteria włączenia:</u> Na podstawie wyników badań: wydolność organizmu, informacja dotycząca jednoczesnego stosowania leków, badania laboratoryjne (badania biochemiczne krwi, moczu oraz badanie hematologiczne), badanie serca (elektrokardiogram), wykonanie testu ciążowego <u>Kryteria wykluczenia:</u> - Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (elektrokardiogram, ciśnienie krwi, tętno) - Ciąża lub karmienie piersią - W historii choroby: występowanie nieprawidłowości ze strony układu sercowo -naczyniowego; cukrzyca, kamicy żółciowej, nadużywanie alkoholu lub narkotyków, uczulenie na leki lub alergia atopowa - Pozytywny wyn k testu na: WZW typu B, WZW typu C, HIV - Przyjmowanie leków na receptę lub bez recepty w ciągu ostatnich 4 tygodni w szczególności hormonu wzrostu, - Nadwrażliwość na hormon wzrostu lub oktreotyd. - Stan, który mógłby spowodować interakcję z produktem badanym,	<ul style="list-style-type: none"> ocena parametrów życiowych, reakcje po iniekcji parametry farmakokinetyczne (AUC, Cmax,) parametry farmakodynamiczne (poziom IGF1, IGFBP3, NEFA) miejskowa tolerancja na lek Omnitrope w postaci liofilizat (5,0 mg/ml) z Genotropin (5,0 mg/ml (badanie 1)) oraz miejscowa tolerancja na lek Omnitrope w postaci liofilizatu (5,0 mg/ml) i Omnitrop w postaci roztworu(5,0 mg/ml) (badanie 2) <u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> - Wypalanych 10 lub więcej papierosów dziennie - Utrata więcej niż 500 ml krwi w ciągu ostatnich 8 tygodni, - Występowanie w przeszłości dysfunkcji autonomicznej - Masa ciała poniżej 20% od prawidłowej <u>Liczebność grup:</u> każde badanie liczyło po 24 pacjentów (12M i 12K)	
Badania włączone do analizy głównej				
Boguszewski 1998 <u>Źródło finansowania:</u> Swedish Medical Research; Wilhelm and Martina Lundgren's Foundation, Univeristy of Goteborg oraz Pharmacia & UpJohn	<ul style="list-style-type: none"> - skala Jadad 1/5 pkt, - wielośrodkowe (n = 9) Szwecja, Finlandia, Dania oraz Norwegia, - randomizowane z grupą kontrolną, otwarte, - brak danych o sposobie randomizacji, - brak zaślepienia, 	Preparat: Genotropin Dawka: 1 mg/m ² /dobę (~0,033 mg/kg/dobę) vs brak leczenia Czas trwania leczenia 2 lata.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - wiek w momencie włączenia: 2-8 lat; - urodzeniowa długość i/lub masa ciała: < - 2 SDS; - niskorosłość: wysokości ciała <-2 SDS; - tempo wzrastania SDS < 1; - wiek ciążyowy płodu:> 35 tygodnia; - prawidłowa odpowiedź na stymulacje hormonem wzrostu (≥20 mU/l); - przed okresem pokwitania, - zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - choroby endokrynne, - inne przewlekłe choroby, - wcześniejsza chemioterapia, - naświetlanie, - wcześniejsze leczenie anaboliczne lub hormonem wzrostu, - wady genetyczne. <u>Liczebność grup:</u> rhGH: n=16 brak leczenia: 12	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> - tempo wzrastania; - wzrost; - masa ciała; - dojrzewanie kośćca; - IGF-1, cholesterolu, FPG,IGFBP-3 oraz poziom HbA1c <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane; utrata z badania
Butenandt 1997 <u>Źródło finansowania:</u> Pharmacia & UpJohn, Enlangen	<ul style="list-style-type: none"> - skala Jadad 2/5 pkt, - wielośrodkowe (n=2), Niemcy, - randomizowane z grupą kontrolną, otwarte, - ukryty kod randomizacji, - randomizacja 	Preparat: Genotropin Dawka: 0,1 IU/kg/dobę (~0,033 mg/kg/dobę) vs brak leczenia Czas trwania leczenia 2 lata.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - wiek w momencie włączenia: 2-7 lat (dziewczynki) oraz 2-8 (chłopcy); - urodzeniowa masa ciała: < - 2 SDS; - niskorosłość: wysokości ciała: ≤ 2 SDS; - tempo wzrastania SDS< 1 (mierzone w okresie ostatnich 12 m-cy) brak oznak spontanicznego nadrabiania braków wzrostu; - zgoda na udział w badaniu. 	<u>Skuteczność:</u> Tempo wzrastania; Wzrost, Wiek kostny; <u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	komputerowa, - brak zaślepienia,		<u>Kryteria wykluczenia:</u> - niskorosłość spowodowana niedoborem hormonu wzrostu (potwierdzona testem; wynik (<10 ng/ml); inne choroby endokrynne powodujące niskorosłość; niedoczynność tarczycy; ciężka niewydolność nerek i/lub wątroby, płuc, jelit i serca; chemio/radioterapia; leczenie hormonem wzrostu lub oksandrolonem lub innym hormonem anabolicznym w okresie ostatnich 2 lat; cukrzyca; wady genetyczne; upośledzenie w rozwoju. <u>Liczebność grup:</u> rhGH: n=24 brak leczenia: n=20	
Chaussain 1994 <u>Źródło finansowania:</u> Pharmacia AB	- skala Jadad 1/5 pkt, - wielośrodkowe (n=2) Francja, - randomizowane, z grupą kontrolną, otwarte, - brak danych o sposobie randomizacji, - brak zaślepienia	Preparat: Genotropin Dawka: 0,1 IU/kg/dobę (~0,033 mg/kg/dobę) vs brak leczenia Czas trwania leczenia: 2 lata.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek w momencie włączenia ≥ 3 lata; - niskorosłość, wysokość ciała: ≤ -2 SDS; - prawidłowa odpowiedź na stymulację hormonem wzrostu ($\geq 10 \mu\text{g/l}$); - brak anomalii chromosomowych; - zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - dzieci urodzone przed 35 tygodniem ciąży. <u>Liczebność grup:</u> rhGH: n=55 brak leczenia: n=27	<u>Skuteczność:</u> Tempo wzrastania; Wzrost; Dojrzwanie kośćca; <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, działania niepożądane
Badania dodatkowe				
PATRO (Pfaffle 2013) <u>Źródło finansowania:</u> Sandoz Biopharmaceuticals	- wielośrodkowe, 10 krajów UE, - prospektywne badanie obserwacyjne, otwarte, - jednoramienne, - badanie niezakończone	Preparat: Omnitrope Mediana dawki: 0,035 mg/kg/dobę	Kryteria włączenia: dzieci oraz młodzież leczeni preparatem Omnitrope, które wyraziły zgodę na udział w badaniu Liczebność populacji: n=1837	<u>Skuteczność:</u> tempo wzrastania wrazone jako SDS; wzrost końcowy (po 1 roku leczenia) wyrażony jako SDS <u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane; nowotwory, cukrzyca, obecność przeciwciał anti-GH
EP2K-99-PhIII/EP2K-00-PhIII/ EP2K-00-PhIIIAQ (Romer 2007 i Romer 2009)	- skala Jadad 3/5 pkt, - wielośrodkowe, 7 ośrodków, Polska, Węgry, - randomizowane z	rhGH (Omnitrope, proszek i rozpuszczalnik 5 mg/ml, N = 44) w dawce 0,03 mg/kg/dobę	Kryteria włączenia: - urodzeniowa długość lub masa ciała: < -2 SDS; - niskorosłość: wysokości ciała < -2 SDS; - tempo wzrastania SDS < 1 ; - wiek ciążowy płodu: > 35 tygodnia (masa ciała	<u>Skuteczność:</u> <u>tempo wzrastania;</u> <u>wzrost;</u> <u>Bezpieczeństwo:</u>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Źródło finansowania: Sandoz Biopharmaceuticals, Oberhaching, Germany</p>	<p>grupą kontrolną, open-label, - ukryty kod randomizacji, - randomizacja centralna, komputerowa, -niezaślepienie – badanie otwarte,</p>	<p>vs rhGH (Genotropin, proszek i rozpuszczalnik 5mg/ml, N =45) w dawce 0,03 mg/kg/dobę przez okres 9 miesięcy W drugiej części badania trwającej 6 miesięcy pacjenci otrzymujący Omnitrope dostępny w formie proszku przez pierwsze 9 miesięcy kontynuowali leczenie, podczas gdy pacjenci pierwotnie przydzieleni do grupy poddanej terapii z zastosowaniem preparatu Genotropin rozpoczęli leczenie Omnitrope dostępnym w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 3,3 mg/ml. W trzeciej fazie badania wszyscy pacjenci przyjmowali Omnitrope w postaci roztworu do wstrzykiwań.</p>	<p>> 2500 g); - stężenie hormonu wzrostu po stymulacji nie większa niż 10 ng/l); - przed okresem pokwitania; - zgoda na udział w badaniu. Kryteria wykluczenia: Masa urodzeniowa poniżej 2 500 g lub wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu, cukrzyca, choroby nerek, oznaki choroby nowotworowej; wcześniejsze leczenie anaboliczne lub hormonem wzrostu; wady genetyczne; zamknięcie strefy wzrostowej przynasad, niedoczynność tarczycy, leczenie glikokortykosteroidami, stwierdzone w wywiadzie nadciśnienie śródczaszkowe. Liczebność grup: N=89 Omnitrope: 44 Genotropin: 45</p>	<p><u>zdarzenia niepożądane, ciężkie</u> <u>zdarzenia niepożądane, działania niepożądane:</u> <u>poziom IGF-1,IGFBP-3, obecności przeciwciał anty-GH</u></p>

W poniższych tabelach przedstawiono definicje i metody pomiaru punktów końcowych we włączonych badaniach oraz opis skali i kwestionariuszy w nich wykorzystanych.

Tabela 13. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie		
	Chaussain 1994	Boguszewski 1998	Butenandt 1997
Przyrost wzrostu (ang. <i>Additional height gain</i>)	Dodatkowy przyrost wzrostu wyrażony w cm obserwowany w grupie leczonej w porównaniu do grupy kontrolnej	-	-
Wzrost (ang. <i>Height SDS</i>)	Wzrost wyrażony jako SDS	Wzrost wyrażony jako SDS	Wzrost wyrażony jako mediana
Wzrost (ang. <i>Height cm</i>)	Wzrost wyrażony w cm	-	-
Tempo wzrastania (ang. <i>Height velocity HVSDS</i>)	Zmiana w zakresie tempa wzrastania wyrażona jako SDS	-	Zmiana w zakresie tempa wzrastania wyrażona jako SDS
Tempo wzrastania (ang. <i>Height cm/year</i>)	-	-	Zmiana w zakresie tempa wzrastania wyrażona jako cm/rok
Dojrzwianie kośćca (ang. <i>Bone maturation</i>)	Stosunek zmian wieku chronologicznego do wieku kostnego	Stosunek zmian wieku chronologicznego do wieku kostnego (CA/BA)	Stosunek zmian wieku chronologicznego do wieku kostnego (CA/BA)
Przyrost masy ciała (ang. <i>Weight gain</i>)	-	Mierzony w kg	-

Tabela 14. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Fuhr 2010	Wizualna skala analogowa (VAS)	Miejscowa tolerancja bólu mierzona z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS) o długości 100 mm, na której pacjenci zaznaczali poziom odczuwanego bólu	Brak komentarza
	Miejscowe reakcje skórne po iniekcjach (ISR)	Maksymalna liczba punktów wynosi 3 – co oznacza poważne skutki, natomiast 0 – brak reakcji.	Brak komentarza

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego zarówno przez wnioskodawcę, jak i przez Agencję nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych, oceniających skuteczność preparatu Omnitrope we wnioskowanej populacji. Ponadto, nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych oceniających efekty leczenia hormonem wzrostu (produkt leczniczy Genotropin) podawanym w dawce 0,033 mg/kg/dobę w porównaniu z brakiem leczenia w terapii zaburzeń wzrostu wśród dzieci w wieku > 4 lat z niskorosłością, urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR).

Z tego względu w analizie wnioskodawcy przedstawiono 3 RCT bezpośrednio porównujące efektywność produktu leczniczego Genotropin (produktu referencyjnego dla biopodobnego produktu Omnitrope) podawanego w dawce 0,033 mg/kg/dobę vs brak leczenia w terapii zaburzeń wzrostu wśród dzieci w wieku ≥ 2 lat z niskorosłością, urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR).

W analizie wnioskodawcy jakość badań RCT oceniano z zastosowaniem skali Jadad. Badania Boguszewski 1998 oraz Chaussain 1994 zostały ocenione na 1 pkt/5 pkt w skali Jadad, natomiast badanie Butenandt 1997 zostało ocenione na 2 pkt/5 pkt. Niska ocena badań w skali Jadad wynikała z braku zaślepienia próby, braku metody opisu zaślepienia oraz braku informacji o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji. Według wnioskodawcy w badaniu Boguszewski 1997 podano liczbę pacjentów oraz przyczyny wykluczenia ich z dalszej analizy, jednakże dane nie były na tyle precyzyjne, aby można było ustalić do której grupy należał pacjent utracony/wykluczony z badania. Natomiast w badaniu Butenandt 1997 podano liczbę dzieci, które nie rozpoczęły badania.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę odnoszące się do uwzględnionych badań:

- włączone badania dla leku Genotropin charakteryzują się krótkim okresem obserwacji (2 lata) – nie pozwala to na uzyskanie danych dotyczących określenia wzrostu ostatecznego wśród dzieci poddawanych terapii rhGH,
- włączone badania dla leku Genotropin charakteryzowały się niską wiarygodnością w skali Jadad, jednakże wnioskodawca podkreśla, iż obniżona wiarygodność badań w tym przypadku spowodowana jest brakiem zaślepienia. Zaznaczono, iż w przypadku tych badań zastosowanie zaślepienia byłoby nieetyczne,
- w żadnym z uwzględnionych badań dla leku Genotropin nie podano jednoznacznie jaki rodzaj hipotezy badawczej był analizowany,
- we włączonych do analizy badaniach dla leku Genotropin autorzy badań nie podali w metodologii badań założeń dotyczących analizy wyników (ITT/PP). W opinii wnioskodawcy większość punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o dane dla populacji, dla której dostępne były wyniki dla analizowanego punktu końcowego, a nie dla populacji rzeczywiście przydzielonej na drodze losowej do badania,
- nie odnaleziono badań oceniających wpływ leczenia rhGH na jakość życia,
- dane dotyczące bezpieczeństwa terapii są w opinii autorów analizy raportowane w sposób mało staranny,
- we włączonych do analizy badaniach brakowało szczegółowych danych dotyczących liczebności populacji, dla której przeprowadzono szacowania wyników dla ocenianego punktu końcowego,
- w pracach Butenandt 1997 oraz PATRO sposób prezentacji wyników ograniczał się jedynie do ich graficznej prezentacji, dlatego konieczne było odczytywanie danych dotyczących efektywności rhGH z wykresów/grafów. W publikacji Butenandt 1997 dodatkowo wyniki dotyczące wzrostu końcowego zaprezentowano graficznie, podając medianę wraz z miarą rozrzutu,
- w badaniu Boguszewski 1998 w ocenie dwóch punktów końcowych (tj. średni końcowy wzrost po roku terapii, końcowy poziom białek wiążących IGF-1) odnotowano rozbieżności pomiędzy wnioskowaniem odnośnie istotności statystycznej autorów publikacji, a autorów analizy. W analizie wnioskodawcy uznano, iż autorzy badania w ocenie statystycznej dysponowali dokładniejszymi danymi, dlatego też zdecydowano się na wnioskowanie o wystąpieniu istotnych statystycznie różnic zgodne z opisem w badaniu.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dla porównania leku Genotropin vs brak leczenia w analizie wnioskodawcy przeprowadzono metaanalizę 3 badań: Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994. Metaanalizę poprzedzono analizą, w wyniku której nie stwierdzono znaczącej heterogeniczności, która stanowiłaby podstawę do zaniechania metaanalizy. Wnioskodawca opisał ograniczenia metaanalizy oraz charakterystykę analizowanych różnic pomiędzy badaniami.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił opis badań oceniających biopodobność preparatów Omnitrope i Genotropin – Fuhr 2010 oraz Stanhope 2010. W badaniach wykazano biopodobność produktów leczniczych i na tej podstawie Omnitrope został zarejestrowany na terenie UE. Szczegółowe wyniki badań przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

Dodatkowo, w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania EP2K-99-PhIII/EP2K-00-PhIII/ EP2K-00-PhIIIAQ opisanego w publikacjach Romer 2007 oraz Romer 2009 porównującego efekty leczenia Omnitrope vs Genotropin (rhGH w dawce 0,03 mg/kg/dobę) w terapii dzieci z idiopatycznym niedoborem hormonu wzrostu. W badaniu tym dodatkowo porównano efekty leczenia po podaniu preparatu Omnitrope dostępnego w formach proszku do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań oraz roztworu do wstrzykiwań. Ponieważ lek Genotropin nie jest przyjętym w analizie klinicznej komparatorem (tj. brakiem leczenia), w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono wyników powyższych badań. Szczegółowe wyniki tych badań znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Porównanie bezpośrednio Genotropin vs brak leczenia

W związku z wykazaną biopodobnością leków Omnitrope i Genotropin w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki trzech badań porównujących Genotropin vs brak leczenia: Chaussain 1994, Butenandt 1997 oraz Boguszewski 2008 bezpośrednio porównujących lek Genotropin w dawce 0,33 mg/kg/dobę z brakiem leczenia w terapii dzieci z SGA/IUGR.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności Genotropin vs brak leczenia dotyczące przyrostu wzrostu

Punkt końcowy	Badanie	Średni przyrost wzrostu w porównaniu z grupą kontrolną [cm] (SD)	
		Genotropin N=55	Brak leczenia N=27
Odpowiedź na leczenie w 1 roku leczenia (2 lata leczenia) - średni przyrost wzrostu w porównaniu z grupą kontrolną [cm] (SD)	Chaussain 1994	4,3 (bd)	

W badaniu Chaussain 1994 wykazano średni przyrost 4,3 cm w okresie 2 lat leczenia wśród dzieci otrzymujących Genotropin w porównaniu z grupą kontrolną.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności Genotropin vs brak leczenia dotyczące odpowiedzi na leczenie

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)
		Genotropin	Brak leczenia	
Odpowiedź na leczenie w 1 roku leczenia	Butenandt 1997	19*/22(86)	0/16 (0)	30,06 (9,03; 100,00)**
Odpowiedź na leczenie w 2 roku leczenia		13*/20 (65)	0/13 (0)	14,01 (3,43; 57,24)**

*obliczono na podstawie dostępnych danych, ** obliczono metodą Peto

W badaniu Butenandt 1997 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść leku Genotropin vs brak leczenia w częstości występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako uzyskanie tempa wzrastania powyżej +1 SDS:

- w 1 roku leczenia: OR=30,06 (95% CI: 9,03; 100,00),
- w 2 roku leczenia: OR= 14,01 (95% CI: 3,43; 57,24).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności Genotropin vs brak leczenia

Badanie	Średnia SD						Różnica średnich końcowych/różnica średnich zmian (95% CI)	Metaanaliza WMD (95% CI)
	Genotropin			Brak leczenia				
	n	wartość początkowe	wartość końcowa	n	wartość początkowe	wartość końcowa		
Wzrost wyrażony jako SDS po 1 roku leczenia								
Boguszewski 1998	14	-3,21 (0,68)	-2,11 (0,94)	10	-2,78 (0,41)	-2,71 (0,45)	0,60 (-0,03; 1,23) p<0,05**	Nie dotyczy
Butenandt 1997	20	mediana = -3,4	mediana = -2,79	13	mediana = -3,41	mediana = -3,56	Nie dotyczy	
Wzrost wyrażony jako SDS po 2 latach leczenia								
Boguszewski 1998	14	-3,21 (0,68)	-1,66 (1,01)	10	-2,78 (0,41)	-2,73 (0,46)	1,07 (0,40; 1,74) p<0,01**	1,21 (0,68; 1,73); p <0,0001
Butenandt 1997	20	mediana = -3,4	-2,30 (0,7)	13	mediana = -3,41*	-4,00 (2,0)	1,70 (0,75; 2,65)	
Wzrost wyrażony jako SDS (średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej) po 1 roku leczenia								
Boguszewski 1998	14	1,09 (0,48)		10	0,07 (0,15)		1,02 (0,71; 1,33) p<0,001**	-
Wzrost wyrażony jako SDS (średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej) po 2 latach leczenia								
Boguszewski 1998	14	0,45 (0,23)		10	-0,03 (0,12)		0,48 (0,32; 0,64) p<0,05**	0,68 (0,27; 1,09);

Badanie	Średnia SD						Różnica średnich końcowych/różnica średnich zmian (95% CI)	Metaanaliza WMD (95% CI)
	Genotropin			Brak leczenia				
	n	wartość początkowe	wartość końcowa	n	wartość początkowe	wartość końcowa		
Chaussain 1994	55	1,0 (0,8)		27	0,1 (0,2)		0,90 (0,59;1,21)	p = 0,0012
Tempo wzrastania – po 1 roku leczenia wyrażone jako SDS								
Butenandt 1997	23	dla 23pts -0,7 (1,8)	Dla 22 pts -1,4 (1,6)	20	dla 20 pts 2,8 (2,3)	dla 16 -1,2 (1,6)	4,00 (2,67; 5,33) p<0,003**	-
Tempo wzrastania – po 2 latach leczenia wyrażone w SDS								
Butenandt 1997	23	dla 23 pts -0,7 (1,8)	dla 20 pts 1,6 (2,2)	20	dla 20 pts -1,4 (1,6)	dla 13 pts -0,9 (1,4)	2,50 (1,15; 3,85) p<0,02**	-
Tempo wzrastania – w 1 roku leczenia wyrażone w cm/rok								
Butenandt 1997	22	6,47 (1,01)*	8,72 (1,58)*	16	5,7 (1,48)*	5,42 (1,06)*	3,30 (2,41; 4,19)	2,90 (2,41; 3,39) p <0,0001
Chaussain 1994	55	5,1 (1,5)	8,4 (1,3)	27	5,2 (0,9)	5,7 (1,3)	2,70 (2,10; 3,30)	
Tempo wzrastania – w 2 roku leczenia wyrażone w cm/rok								
Butenandt 1997	20	6,47 (1,01)*	7,38 (2,06)*	13	5,7 (1,48)*	5,21 (1,2)*	2,17 (0,93; 3,41)	1,63 (1,36; 1,91) p < 0,0001
Chaussain 1994	55	5,1 (1,5)	6,7 (0,9)	27	5,2 (0,9)	5,1 (0,4)	1,60 (1,24; 1,96)	
Tempo wzrastania – całkowite po 2 latach leczenia wyrażone w cm/rok								
Chaussain 1994	55	5,1 (1,5)	15,1 (1,3)	27	5,2 (0,9)	10,8 (1,0)	4,3 (3,74; 4,86)	-
Dojrzewanie kośćca – średnia końcowa wieku kostnego w 1 roku leczenia								
Chaussain 1994	42	3,9 (1,3)	4,9 (1,4)	7	3,9 (1,3)	4,8 (1,1)	0,1 (-0,99; 1,19)	-
Dojrzewanie kośćca – średnia końcowa wieku kostnego w 2 roku leczenia								
Chaussain 1994	42	3,9 (1,3)	6,1 (1,4)	7	3,9 (1,3)	5,8 (1,1)	0,3 (-0,79; 1,39)	-
Dojrzewanie kośćca – średnia zmiana (SD) wieku kostnego w 1 roku leczenia								
Butenandt 1997	bd	2,1 (0,8)		bd	1,8 (0,9)		NS	-
Dojrzewanie kośćca – średnia zmiana (SD) wieku kostnego w 2 roku leczenia								
Boguszewski 1998	14	2,29 (0,63)		40	2,00 (0,62)		0,29 (-0,22; 0,80) NS	-
Przyrost masy ciała – średnia zmiana (SD)								
Boguszewski 1998	14	2,61 (0,64)		10	1,89 (0,55)		0,72 (0,23; 1,21) p<0,01**	-

* wartość została odczytana z wykresu przez autorów analizy wnioskodawcy; ** wartość podana przez autorów badania, NS – autorzy badania wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy (NS)

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy badań wykazano istotną statystycznie przewagę preparatu Genotropin nad brakiem leczenia odnośnie następujących punktów końcowych:

- wzrostu wyrażonego jako SDS po 2 latach leczenia (metaanaliza 2 badań): WMD=1,21 (0,68; 1,73); p <0,0001;
- wzrostu wyrażonego jako SDS (średnia zmiana) po 2 latach leczenia (metaanaliza 2 badań): WMD=0,68 (0,27; 1,09); p = 0,0012;
- tempa wzrastania w 1 roku leczenia wyrażonego w cm/rok (metaanaliza 2 badań): WMD=2,90 (2,41; 3,39), p <0,0001;
- tempa wzrastania w 2 roku leczenia wyrażonego w cm/rok (metaanaliza 2 badań): WMD=1,63 (1,36; 1,91), p < 0,0001.

W wynikach pojedynczych badań wykazano istotną statystycznie przewagę preparatu Genotropin nad brakiem leczenia odnośnie następujących punktów końcowych:

- wzrostu wyrażonego jako SDS po 1 roku leczenia: WMD=0,60 (-0,03; 1,23), $p<0,05$;
- wzrostu wyrażonego jako SDS (średnia zmiana) po 1 roku leczenia: WMD=1,02 (0,71;1,33), $p<0,001$;
- tempa wzrastania – po 1 roku leczenia wyrażone w SDS: WMD=4,00 (2,67; 5,33), $p<0,003$;
- tempa wzrastania – po 2 latach leczenia wyrażone w SDS: WMD=2,50 (1,15; 3,85), $p<0,02$;
- tempa wzrastania – całkowitego po 2 latach leczenia wyrażone w cm/rok: WMD=4,3 (3,74; 4,86);
- przyrostu masy ciała – średniej zmiany (SD) po 2 latach leczenia: MD=0,72 (0,23; 1,21), $p<0,01$.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem Genotropin a brakiem leczenia odnośnie następujących punktów końcowych: dojrzewania kośćca – średnia końcowa wieku kostnego w 1 roku leczenia, dojrzewania kośćca – średnia końcowa wieku kostnego w 2 roku leczenia, dojrzewania kośćca – średnia zmiana (SD) wieku kostnego w 1 roku leczenia oraz dojrzewania kośćca – średnia zmiana (SD) wieku kostnego w 2 roku leczenia.

Dane dotyczące długoterminowej oceny skuteczności preparatu Genotropin + publikacje de Zegher 1996, de Zegher 1997 oraz de Zegher 2000

Dodatkowo poniżej przedstawiono dane dotyczące długoterminowej oceny skuteczności preparatu Genotropin na podstawie fazy *extension* badań włączonych do analizy głównej: Boguszewski 1998 (Skandynawia), Butenandt 1997 (Niemcy) oraz Chaussain 1994 (Francja), a także badania de Zegher 1996 (Belgia, wykluczonego z analizy głównej z powodu braku oceny efektu dla dawki 0,033 mg/kg/dobę). Metaanaliza została przeprowadzona dla trzech dawek leku Genotropin, w tym dla wnioskowanej 0,033 mg/kg. Poniżej przedstawiono wyniki wyłącznie dla wnioskowanego dawkowania 0,033 mg/kg/dobę, do której włączono 3 badania: Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994. Wyniki dla badania Chaussain 1994 przedstawiono oddzielnie z powodu że względu na różnice w populacji włączonej do badań fazy *extension*.

Wyniki dla 2 lat leczenia na podstawie publikacji

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy dla dwóch lat leczenia. Wyniki dla badania Chaussain 1994 przedstawiono oddzielnie ze względu na różnice we włączonej do badań populacji.

Tabela 18. Wyniki analizy długoterminowej skuteczności dla produktu leczniczego Genotropin vs brak leczenia

Badania	Skandynawia, Niemcy (2 badania: Boguszewski 1998, Butenandt 1997)			Francja (1 badanie: Chaussain 1994)		
	Genotropin 0,033 mg/kg/dobę N=38	Brak leczenia N=38	Istotność statystyczna różnicy P*	Genotropin 0,033 mg/kg/dobę N=49	Brak leczenia N=9	Istotność statystyczna różnicy p
Tempo wzrastania, cm/rok, średnia zmiana (SD)	8,26 (0,2)	5,59 (0,14)	<0,005	7,46 (0,11)	5,54 (0,27)	<0,005
Wzrost; SDS średnia zmiana (SD)	1,13 (0,09)	0,12 (0,07)	<0,005	1,04 (0,05)	0,17 (0,10)	<0,005
Masa ciała; kg/rok, średnia zmiana (SD)	2,61 (0,15)	1,79 (0,12)	<0,005	2,50 (0,09)	1,44 (0,09)	<0,005
Roczny przyrost wieku kostnego, średnia (SD)	1,00 (0,06)	0,85 (0,06)	<0,005	1,31 (0,07)	1,10 (0,15)	NS

*wartości podane przez autorów badania

Leczenie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę związane jest z istotną statystycznie przewagą nad brakiem leczenia odnośnie: tempa wzrastania, wzrostu, masy ciała oraz rocznego przyrostu wieku kostnego (wyłącznie dla metaanalizy 3 badań).

Wyniki dla 4 lat leczenia

W ocenie wyników dla okresu 4 lat uwzględniono dane z 3 badań: Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994, średnia zmiana wzrostu w porównaniu do wartości wyjściowej wyrażona jako SDS wynosiła +1,42 (SD=0,1).

Wyniki dla 6 lat leczenia

Dalsze stosowanie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę przez okres 6 lat prowadzi średniej zmiany wzrostu w porównaniu do wartości wyjściowej wyrażona jako SDS równej +2,00 (SD=0,2), a średni wiek kostny po 6 latach leczenia wynosił 7,4 roku (SD=0,3). Jednakże po 6 latach leczenia wiek kostny był nadal opóźniony w grupie badanej o kilka miesięcy.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa**Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań dotyczących biopodobności preparatów Omnitrope oraz Genotropin – Fuhr 2010 i Stanhope 2010**

Na podstawie wyników opisanych w publikacji Fuhr 2010 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w wyniku podania preparatów Omnitrope i Genotropin należą: ból brzucha, ból głowy, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, obniżone ciśnienie, zawroty głowy, ból w obrębie górnej części brzucha oraz zmęczenie. 95% zdarzeń niepożądanych została uznana za niezwiązane z podaniem rhGH. Spośród 8 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych wystąpiły: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból brzucha oraz infekcja dróg moczowych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku w badaniu Stanhope 2010 należały: ból głowy, zaczerwienienia, ból w miejscu podania oraz obrzęk o łagodnym nasileniu. Żadna z porównywanych interwencji nie prowadziła do wystąpienia ciężkiej reakcji miejscowej na podanie leku.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań porównujących Genotropin vs brak leczenia – Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994

- w badaniu Boguszewski 1998:
 - nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie utraty pacjentów z badania w okresie 2 lat jego trwania pomiędzy Genotropin vs brak leczenia: OR = 0,71 (0,04; 11,56);
 - wykazano istotne statystycznie zwiększenie stężenia parametrów laboratoryjnych w grupie Genotropin vs brak leczenia odnośnie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostowego-I (IGF-1) po 1 roku i po 2 latach leczenia oraz białek wiążących IGF-1 (IGFBP-3) po 1 roku i po 2 latach leczenia (tabela poniżej).

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa Genotropin vs brak leczenia – parametry laboratoryjne

Rodzaj parametru	Interwencja	N	Średnia		Różnica średnich końcowych (95% CI); p
			Wartość początkowa (SD)	Wartość końcowa (SD)	
Po 1 roku leczenia					
IGF-1 SDS stężenia	Genotropin	12	-0,70 (0,93)	1,02 (0,99)	1,61 (0,53; 2,69) p<0,05
	Brak leczenia	6	-0,73 (0,53)	-0,59 (1,32)	
IGFBO-3 SDS stężenia	Genotropin	12	-0,81 (0,83)	0,24 (0,69)	0,78 (0,08; 1,48) p<0,05
	Brak leczenia	6	-0,78 (0,6)	-0,54 (0,76)	
Po 2 latach leczenia					
IGF-1 SDS stężenia	Genotropin	12	-0,70 (0,93)	1,48 (0,99)	1,86 (0,09; 3,63), p<0,01
	Brak leczenia	6	-0,73 (0,53)	-0,38 (2,07)	
IGFBO-3 SDS stężenia	Genotropin	12	-0,81 (0,83)	0,77 (1,05)	0,93 (-0,07; 1,93) p<0,01
	Brak leczenia	6	-0,78 (0,6)	-0,16 (0,95)	

- w badaniu Butenandt 1997 w odniesieniu do bezpieczeństwa podano, iż:
 - w okresie 2 lat leczenia odnotowano 7 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym 5 przypadków dotyczyło konieczności hospitalizacji z powodu zabiegów chirurgicznych, 1 przypadek infekcji wirusem Epstein-Baara oraz 1 przypadek ostrej ataksji – żadne nie zostały uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem;

- w okresie 2 lat leczenia odnotowano 115 przypadków innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym infekcje wirusowe, zaburzenia ze strony układu oddechowego oraz zdarzeń żołądkowo-jelitowych;
 - nie stwierdzono poważnych zmian w obrazie krwi, poziomie mocznika, kreatyniny, bilirubiny, enzymów wątrobowych, hormonów tarczycy oraz białek osocza;
 - poziom triglicerydów i cholesterolu uległ podwyższeniu u części pacjentów, 1 pacjent został wycofany z tego powodu z leczenia po 12 miesiącach terapii;
 - u 6 pacjentów z grupy Genotropin 0,1 IU/kg/dobę oraz 2 z grupy Genotropin 0,2 IU/kg/dobę test doustnego obciążenia glukozą wskazał na wynik powyżej wartości przyjętych jako prawidłowe (jeden z pacjentów został wycofany z dalszego leczenia);
 - wśród 20 pacjentów poddanych terapii obserwowano nieprawidłowy poziom HbA1c; 4 w grupie kontrolnej; 5 w grupie otrzymującej Genotropin oraz 11 dzieci przyjmujących dawkę 0,1 IU/kg/dobę.
- w badaniu Chaussain 1994 podano jedynie, iż podczas trwania leczenia nie odnotowano przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

CHPL Omnitrope

W ChPL Omnitrope nie wymieniono działań niepożądanych określonych jako bardzo często występujące ($\geq 1/10$). Do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należą:

- u osób dorosłych: parestezje, sztywność kończyn, bóle stawów i mięśni, obrzęki obwodowe,
- u dzieci: przemijające miejscowe reakcje skórne.

Wśród rzadziej występujących działań niepożądanych ChPL wymienia: zespół cieśni nadgarstka, sztywność kończyn, parestezje, bóle stawów i mięśni, obrzęki obwodowe, cukrzycę typu 2, łagodne nadciśnienie śródczaszkowe, zapalenie trzustki oraz białaczkę.

Źródło: ChPL Omnitrope

W streszczeniu dokumentu EPAR, EMA odnosi się także do bezpieczeństwa Leku Omnitrope w porównaniu do produktu referencyjnego Genotropin w odniesieniu do uznania obu produktów za produkty biopodobne. EMA zaznacza, iż:

- „działania niepożądane podczas leczenia preparatem Omnitrope miały podobny charakter i stopień nasilenia jak w przypadku leku referencyjnego – preparatu Genotropina”;
- „Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że - zgodnie z wymaganiami UE, - preparat Omnitrope wykazał jakość, bezpieczeństwo i skuteczność porównywalną z preparatem Genotropina. Dlatego też CHMP wyraził opinię, że – podobnie jak w przypadku preparatu Genotropina – korzyści przewyższają rozpoznane ryzyko”.

Źródło: EPAR Omnitrope, EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000607/WC500043689.pdf (data dostępu: 25.09.2014 r.)

Informacje ze strony URPL

Na stronie URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Omnitrope.

Informacje ze strony EMA

W marcu 2012 r. EMA opublikowała raport mający na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa terapii hormonem wzrostu. Raport został przygotowany w związku z pojawieniem się wyników badania o akronimie *French SAGhE (Carel 2012)*, w którym raportowano zwiększenie ryzyka: zgonu z powodu chorób układu krążenia, wystąpienia nowotworów kości oraz krwotoku podpajęczynówkowego lub śródmózgowego u dzieci oraz w przypadku, gdy stosowano wysokie dawki hormonu wzrostu.

Agencja odnalazła ANEKS opublikowany przez EMA w roku 2013, w którym Komitet uznał, iż francuskie badanie SAGhe ma istotne ograniczenia metodologiczne (np. wykorzystanie ogólnej populacji jako odniesienia przy obliczaniu śmiertelności). Biorąc powyższe pod uwagę Komitet uznał, że wyniki badania wskazują na wyraźnie podwyższone ryzyko śmiertelności u dzieci leczonych somatotropiną (zwiększone ryzyko podczas stosowania wysokich dawek oraz z powodu krwotoku podpajęczynówkowego

i śródmózgowego i guzów kości) nie mogą zostać uznane za wiarygodne. Inne rozpatrywane dane nie potwierdziły wyników badania SAGhe, ani nie dostarczyły dodatkowych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa.

Komitet uznał za zasadne ujednoczenie istniejących obecnie przeciwwskazań dla wszystkich leków zawierających somatotropinę w przypadkach, kiedy obecne są jakichkolwiek dowody aktywności guza. Należy to także odzwierciedlić w planach zarządzania ryzykiem, tak samo jak potencjalne ryzyko związane z krwotokiem podpajęczynówkowym lub śródmózgowym. Ponadto Komitet uznał, że w informacji o produkcie należy podkreślić zalecenie dotyczące nieprzekraczania maksymalnej zalecanej dawki dobowej.

Źródło: EMA,

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/somatropin_107/WC500125917.pdf (data dostępu: 22.09.2014 r.), AKL wnioskodawcy

Informacje ze strony FDA

W nawiązaniu do wcześniej zamieszczonych komunikatów w latach 2010 i 2011 przez FDA dotyczących prawdopodobnego, zwiększonego ryzyka zgonu w związku z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (somatotropiny – nie odniesiono się bezpośrednio do produktu leczniczego Omnitrope). FDA zaznacza, iż dane dotyczące zwiększonego ryzyka zgonów są nieprzekonujące. Zwrócono także uwagę na szereg ograniczeń analizy w badaniu SAGhE mogących wpływać na interpretację wyników. Ponadto, FDA dokonała przeglądu literatury oraz raportów AERS. Te dodatkowe dane nie dostarczyły dowodów wskazujących na związek pomiędzy zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zgonu. Zgodnie z zamieszczonym przez FDA komunikatem, pracownicy służby zdrowia, jak również pacjenci powinni kontynuować przepisywanie i przyjmowanie rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.

Źródło: FDA,

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm237969.htm> (data dostępu: 22.09.2014 r.), AKL wnioskodawcy

Dodatkowo Agencja odnalazła komunikat FDA z sierpnia 2014 r. (opublikowany po dacie złożenia wniosku), odnoszący się do uzupełnienia informacji w ulotce dotyczących nowotworów: u pacjentów, których leczono za pomocą radioterapii mózgu/głowy w terapii pierwszego nowotworu, i u których wystąpił wtórny niedobór hormonu wzrostu leczony później somatotropiną raportowano zwiększone ryzyko rozwoju następnego nowotworu. Najczęstszymi wtórnymi nowotworami były nowotwory śródczaszkowe, w szczególności oponiaki. Nie jest znany związek pomiędzy terapią somatotropiną, a nawrotami nowotworów środkowego układu nerwowego u dorosłych. Należy rutynowo monitorować pacjentów z historią niedoborów hormonu wzrostu po nowotworach śródczaszkowych podczas terapii somatotropiną pod kątem progresji lub nawrotu nowotworu.

Z uwagi na zwiększone ryzyko nowotworów u dzieci z określonymi rzadkimi genetycznymi przyczynami niskorosłości, lekarze powinni rozważyć ryzyka i korzyści wynikające z rozpoczęcia terapii somatotropiną u tych pacjentów. Jeżeli rozpoczęto terapię somatotropiną należy dokładnie monitorować tych pacjentów pod kątem rozwoju nowotworów.

Źródło: FDA, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm255097.htm> (data dostępu: 22.09.2014 r.)

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych, oceniających skuteczność preparatu Omnitrope we wnioskowanej populacji. Ocenę skuteczności klinicznej produktu leczniczego Omnitrope oparto na 3 badaniach RCT dla produktu leczniczego Genotropin, czyli produktu referencyjnego dla biopodobnego produktu Omnitrope (w dawce 0,033 mg/kg/dobę) vs brak leczenia u dzieci z SGA/IUGR: Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994.

W badaniu Chaussain 1994 wykazano średni przyrost 4,3 cm w okresie 2 lat leczenia wśród dzieci otrzymujących Genotropin w porównaniu z grupą kontrolną.

W badaniu Butenandt 1997 wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako uzyskanie tempa wzrastania powyżej +1 SDS w grupie Genotropinu vs brak leczenia: w 1 oraz 2 roku leczenia.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy badań wykazano istotną statystycznie przewagę preparatu Genotropin nad brakiem leczenia odnośnie następujących punktów końcowych: wzrostu wyrażonego jako

SDS po 2 latach leczenia (metaanaliza 2 badań), wzrostu wyrażonego jako SDS (średnia zmiana) po 2 latach leczenia (metaanaliza 2 badań), tempa wzrastania w 1 roku leczenia wyrażonego w cm/rok (metaanaliza 2 badań) oraz tempa wzrastania w 2 roku leczenia wyrażonego w cm/rok (metaanaliza 2 badań).

W wynikach pojedynczych badań wykazano istotną statystycznie przewagę preparatu Genotropin nad brakiem leczenia odnośnie następujących punktów końcowych: wzrostu wyrażonego jako SDS po 1 roku leczenia, wzrostu wyrażonego jako SDS (średnia zmiana) po 1 roku leczenia, tempa wzrastania – po 1 roku leczenia, tempa wzrastania – po 2 latach leczenia wyrażone w SDS, tempa wzrastania – całkowitego po 2 latach leczenia wyrażone w cm/rok oraz przyrostu masy ciała – średniej zmiany (SD) po 2 latach leczenia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem Genotropin vs brak leczenia odnośnie następujących punktów końcowych: dojrzewania kośćca – średnia końcowa wieku kostnego w 1 roku leczenia, dojrzewania kośćca – średnia końcowa wieku kostnego w 2 roku leczenia, dojrzewania kośćca – średnia zmiana (SD) wieku kostnego w 1 roku leczenia oraz dojrzewania kośćca – średnia zmiana (SD) wieku kostnego w 2 roku leczenia.

Skuteczność praktyczna

Dane dotyczące długoterminowej oceny skuteczności preparatu Genotropin vs brak leczenia na podstawie metaanalizy wyników fazy *extension* badań Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994 oraz de Zegher 1996 wykazały, iż 2-letnie leczenie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę związane jest z istotną statystycznie przewagą nad brakiem leczenia odnośnie następujących punktów końcowych: tempa wzrastania, wzrostu, masy ciała oraz rocznego przyrostu wieku kostnego (wyłącznie dla metaanalizy 3 badań Boguszewski 1998, Butenandt 1997 de Zegher 1996). W ocenie wyników dla okresu 4 lat uwzględniono dane z 3 badań: Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994, średnia zmiana wzrostu w porównaniu do wartości wyjściowej wyrażona jako SDS wynosiła +1,42 (SD=0,1). Dalsze stosowanie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę przez okres 6 lat prowadzi do średniej zmiany wzrostu w porównaniu do wartości wyjściowej wyrażona jako SDS równej +2,00 (SD=0,2), a średni wiek kostny po 6 latach leczenia wynosił 7,4 roku (SD=0,3). Jednakże po 6 latach leczenia wiek kostny był nadal opóźniony w grupie badanej o kilka miesięcy.

Bezpieczeństwo stosowania

W ChPL Omnitrope nie wymieniono działań niepożądanych określonych jako bardzo często występujące ($\geq 1/10$). Do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: u osób dorosłych: parestezje, sztywność kończyn, bóle stawów i mięśni, obrzęki obwodowe, natomiast u dzieci: przemijające miejscowe reakcje skórne.

Na podstawie wyników opisanych w publikacji Fuhr 2010 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w wyniku podania preparatów Omnitrope i Genotropin należą: ból brzucha, ból głowy, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, obniżone, zawroty głowy, ból w obrębie górnej części brzucha oraz zmęczenie. 95% zdarzeń niepożądanych została uznana za niezwiązane z podaniem rhGH. Spośród 8 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych wystąpiły: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból brzucha oraz infekcja dróg moczowych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku w badaniu Stanhope 2010 należały: ból głowy, zaczerwienienia, ból w miejscu podania oraz obrzęk o łagodnym nasileniu.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań porównujących Genotropin vs brak leczenia – Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994

W badaniu Boguszewski 1998: nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie utraty pacjentów z badania w okresie 2 lat jego trwania pomiędzy Genotropin vs brak leczenia, natomiast wykazano istotne statystycznie zwiększenie stężenia parametrów laboratoryjnych w grupie Genotropin vs brak leczenia odnośnie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostowego-I (IGF-1) po 1 roku i po 2 latach leczenia oraz białek wiążących IGF-1 (IGFBP-3) po 1 roku i po 2 latach leczenia

W badaniu Butenandt 1997 w odniesieniu do bezpieczeństwa podano, iż w okresie 2 lat leczenia odnotowano 7 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym 5 przypadków dotyczyło konieczności hospitalizacji z powodu zabiegów chirurgicznych, 1 przypadek infekcji wirusem Epstein-Baara oraz 1 przypadek ostrej ataksji – żadne nie zostało uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem;

W badaniu Chaussain 1994 podano jedynie, iż podczas trwania leczenia nie odnotowano przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy w wyniku wyszukiwania opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania somatropiny u dzieci z SGA odnaleziono 3 publikacje: Christensen 2010a, Christensen 2010b oraz Takeda 2010. Odnalezione publikacje opisano w poniższej tabeli.

Tabela 20. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/ warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Christensen 2010a <u>Źródła finansowania:</u> Novo Nordisk A/S.	Wielka Brytania	Somatropina (0,033 mg/kg/d) vs brak leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Analiza koszty-użyteczność (CUA), Perspektywa płatnika publicznego: National Health Service (NHS), Źródło danych o skuteczności: badanie RCTGHRETARD/BPD/14-20-21* (ramiona: somatropina 3IU/m²/dzień, somatropina 6IU/m²/dzień), Użyteczności: Christensen 2007 Dane z poziomu pacjenta, Model Markowa, Długość cyklu: 1 rok, Horyzont dożywności, Compliance 90%. 	<u>Koszty:</u> Somatropina: £73 362 brak leczenia: £3 100 <u>QALY (bez dyskontowania):</u> Somatropina: 22,23 (61,47) brak leczenia: 19,28 (53,51) ICUR: £23 807/QALY (bez dyskontowania: £10 562/QALY) (WTP: £30000/QALY) Wniosek: Somatropina jest kosztowo efektywna
Christensen 2010b <u>Źródła finansowania:</u> Novo Nordisk, Denmark	Szwecja	Somatropina (0,033 mg/kg/d) vs brak leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Analiza koszty-użyteczność (CUA), Perspektywa płatnika publicznego: Swedish Health Service, Źródło danych o skuteczności: RCTGHRETARD/BPD/14-20-21* (ramiona: somatropina 3IU/m²/dzień, somatropina 6IU/m²/dzień), Użyteczności: Christensen 2007 Dane z poziomu pacjenta, Model Markowa, Długość cyklu: 2 lata, Horyzont dożywności, Compliance 90%. 	<u>Wyniki dla SGA:</u> różnica w kosztach: 792,489 SEK (somatropina generuje wyższe koszty) różnica w QALY: 3,29 QALY (na korzyść somatropiny) ICUR: 240 831 SEK (WTP: 500 000 – 600 000 SEK/QALY) Wniosek: Somatropina jest kosztowo efektywna
Takeda 2010 <u>Źródła finansowania:</u> program HTA w imieniu NICE	Wielka Brytania	Analizę przeprowadzono dla kilku preparatów somatropiny: <ul style="list-style-type: none"> Genotropin (0,04 mg/kg/d) vs brak leczenia; Humatrope vs brak leczenia; Saizen vs brak leczenia; Norditropin SimpleXx vs brak leczenia; Omnitrope vs Genotropin; Somatropina vs brak leczenia (analiza przeprowadzona przez SHTAC). 	<ul style="list-style-type: none"> Analiza koszty-użyteczność (CUA) / analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla leku Omnitrope Perspektywa płatnika publicznego: National Health Service (NHS) i Personal Social Services (PSS) Źródło danych o skuteczności: dla Genotropinu KIGS database, dla analizy SHTAC badanie Philip 2009 Użyteczności: Christensen 2007 Model Markowa, Długość cyklu: 1 rok dla analizy SHTAC, dla pozostałych nie podano informacji, Horyzont dożywności (maksymalnie 100 lat), Compliance 90%. 	Wyniki CMA dla Omnitrope: Omnitrope generuje mniejsze koszty w porównaniu z lekiem Genotropin

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Przeprowadzenie analizy opłacalności stosowania produktu leczniczego Omnitrope u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR, ICD-10 R 62.9).

Technika analityczna

- zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych,
- analiza kosztów-użyteczności (CUA),
- jednokierunkowa analiza wrażliwości.

Porównywane interwencje

somatropina vs brak leczenia

Perspektywa

W analizie wnioskodawcy przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wnioskodawca zaznaczył, iż koszty leczenia w całości pokrywa płatnik publiczny (NFZ), w związku z tym wyniki analizy z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) będą równe wynikom analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

Dożywotni, maksymalnie 100 r.ż.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie stóp rocznych: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- u pacjentów leczonych somatropiną: koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty somatropiny, koszty monitorowania leczenia;
- u pacjentów nieleczonych: koszty monitorowania (u pacjentów poniżej 18 r.ż.). Po ukończeniu 18 r.ż. koszty monitorowania nie są uwzględniane.

Koszt somatropiny związany jest z dawkowaniem zależnym od wagi pacjenta. Założenia dotyczące wagi pacjentów w analizie wnioskodawcy oparto na danych pochodzących z bazy KIGS. Łączny koszt 1 mg dla obu wnioskowanych opakowań obliczono jako koszt 1 mg wazonu liczbą zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-październik 2013 r.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ze względu na to, iż w badaniach klinicznych działania niepożądane nie były ciężkie, a w opublikowanych analizach ekonomicznych działania niepożądane również nie zostały uwzględnione.

Model

Model przedstawiony przez wnioskodawcę został skonstruowany w skoroszytcie kalkulacyjnym MS Excel z wykorzystaniem VBA. W modelu uwzględniono 3 stany: leczenie, brak leczenia (pacjenci, którzy zakończyli leczenie somatropiną lub pacjenci nieleczeni) oraz zgon. Wnioskodawca przyjął długość cyklu wynoszącą 1 rok – z uwzględnieniem korekty do połowy cyklu.

W analizie podstawowej wnioskodawcy wykorzystano wyniki dwóch badań RCT włączonych do przeglądu w analizie klinicznej: Boguszewski 1998 oraz Butenandt 1997 (nie uwzględniono natomiast badania Chaussain 1994). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo wyniki dwóch badań o dłuższym okresie obserwacji: Dahlgren 2005 z 7 letnim okresem obserwacji oraz GHRETARD/BPD/14-20-21/NL z 10 letnim okresem obserwacji.

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w analizie wnioskodawcy nie odnaleziono badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z SGA. W analizie oparto się na badaniu Christensen 2007, w którym analizowano za pomocą kwestionariusza EuroQoL (EQ-5D) zależność pomiędzy wzrostem (mierzoną jako SDS) a użytecznością w populacji dorosłych mieszkańców Wielkiej Brytanii. Przyjęte

w analizie wnioskodawcy wartości użyteczności wykorzystane zostały także w analizach ekonomicznych Takeda 2010 oraz Vitova 2013 dotyczących somatotropiny stosowanej w SGA/IUGR. Przyjęte wartości uznano za zasadne.

Tabela 21. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo zgonu	Śmiertelność w populacji ogólnej * 1,34	Dane GUS, Carel 2012
Użyteczności	Użyteczności wg regresji (zmiana użyteczności o 0,061/0,010 przy zmianie SDS o 1 dla SDS w zakresie poniżej -2/ od -2 do 0	Christensen 2007, Takeda 2010, Vitova 2013
Dawka somatotropiny [mg/kg/d]	0,0357	Projekt programu lekowego
Compliance	90%	Lustig 2004
Roczny koszt monitorowania po zakończeniu leczenia	140,28 PLN	Zarządzenia Prezesa NFZ, Clayton 2007
Roczny koszt monitorowania przy braku leczenia – dotyczy pacjentów nieleczonych	140,28 PLN	Zarządzenia Prezesa NFZ, Clayton 2007
Górna granica wieku monitorowania pacjentów nieleczonych	18 lat	Bryant 2002
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	325,00 PLN	Na podstawie świadczenia „Kwalifikacja do stosowania hormonu wzrostu” (kod świadczenia 5.08.07.0000005) z Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)
Roczny koszt badań diagnostycznych (program lekowy)	366,24 PLN	W oparciu o zapisy projektu programu lekowego w zakresie badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu lekowego oraz Zarządzenia Prezesa NFZ
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	5 lat	Boguszewski 1998 i Butenandt 1997
Wiek w momencie zakończenia leczenia	17 lat	Dahlgren 2005
Odsetek kobiet	43%	Boguszewski 1998 i Butenandt 1997
HSDS – wartość początkowa	-3,47	Boguszewski 1998 i Butenandt 1997
HSDS – wartość końcowa, somatotropina	-2,04	Boguszewski 1998 i Butenandt 1997
HSDS – wartość końcowa, brak leczenia	-3,45	Boguszewski 1998 i Butenandt 1997
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia	12,5%	Boguszewski 1998 i Butenandt 1997
Okres przyspieszonego wzrastania (z ang. <i>catch-up growth</i>)	pierwsze 2 lata stosowania somatotropiny	Van Pereren 2003
Waga pacjentów	Wartości wg wieku i płci	Dane pochodzące z bazy KIGS (<i>Pfizer Internationa Growth Study</i>)

Ograniczenia według wnioskodawcy

W modelu wykorzystano wiele danych pochodzących z różnych źródeł, w tym źródeł zagranicznych, w związku z tym wyniki wyznaczone w oparciu o modelowanie obarczone są pewnymi ograniczeniami, w tym:

- prawdopodobieństwo zgonu w populacji docelowej oparto m.in. na danych z badania francuskiego,
- użyteczności w modelu przyjęto w oparciu o wyniki badania na populacji brytyjskiej,

Dane o skuteczności klinicznej zaczerpnięto z badań RCT o krótkim okresie obserwacji (2 lata), natomiast leczenie może trwać do około 10 lat. W związku z tym ekstrapolacja wyników z 2-letnim okresem obserwacji na całe życie pacjenta może być obciążona niepewnością.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	?	Charakterystyka populacji docelowej jest wyczerpująca, jednakże Agencja zidentyfikowała pewne nieścisłości z wnioskowanym programem lekowym opisane w wierszu poniżej.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	W opisie populacji na str. 13 AE wnioskodawca zaznacza, iż „populację docelową stanowią dzieci ze stwierdzoną niskorosłością urodzone jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA), które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres pierwszych dwóch lat życia.” Definicja populacji nie jest zgodna z projektem wnioskowanego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W Polsce leczenie hormonem wzrostu w omawianej populacji nie jest finansowane ze środków publicznych. Właściwym komparatorem dla ocenianej technologii jest brak aktywnego leczenia.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Analiza kosztów-użyteczności
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Wnioskodawca zaznaczył, iż koszty leczenia w całości pokrywa płatnik publiczny (NFZ), w związku z tym wyniki analizy z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) będą równe wyn kom analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Efektywność leczenia wykazano w oparciu o wyniki badań RCT: somatropina vs brak leczenia – istotnie statystycznie różnice w punktach końcowych istotnych klinicznie w procesie leczenia chorych z SGA (zmiana wzrostu, tempo wzrastania, przyrost wzrostu)
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak uwag
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Wnioskodawca ujął w analizie ekonomicznej wszystkie istotne kategorie kosztów, tj. koszty somatropiny, koszty kwalifikacji do programu lekowego, i monitorowania w ramach programu oraz monitorowania pacjentów nieleczonych somatropiną
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca zaznaczył, iż przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, w celu ujawnienia ewentualnych błędów poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Ponadto, w celu dokonania walidacji konwergencji, w analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w ocenianej populacji pacjentów. Strukturę modelu przyjętą przez wnioskodawcę oparto o modele stworzone na potrzeby zagranicznych analiz.

Agencja przeprowadziła walidację wewnętrzną modelu w otrzymanym skoroszycie kalkulacyjnym, polegającą na:

- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem aktualnym na dzień analizy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami,
- sprawdzeniu poprawności formuł w skoroszycie kalkulacyjnym modelu.

W trakcie przeprowadzonej walidacji zidentyfikowano błędy w skoroszycie kalkulacyjnym. Zidentyfikowano błąd w arkuszach 'Markow brak leczenia' (komórka N:10) oraz 'Markow somatropina' (komórka N:10) w formułach dotyczących obliczenia prawdopodobieństwa zgonu w populacji mężczyzn (brak uwzględnienia w analizie podstawowej współczynnika 1,34). Korekta obliczeń spowodowała podwyższenie wartości ICUR w zależności od wariantu z RSS lub bez odpowiednio o 3 lub 11 groszy. Z uwagi na marginalny wpływ zidentyfikowanego błędu odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane wystarczająco dokładnie aby możliwe było zweryfikowanie ich wiarygodności.

Błędy w opisach

W toku weryfikacji analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę zidentyfikowano liczne błędy w opisach, m.in.:

- str.13 oraz str. 21 AE – wnioskodawca powołując się na kryteria włączenia do programu lekowego podaje wiek pacjentów od 2 r.ż. co jest niezgodne z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego,
- str. 36 AE – w opisie kosztów związanych z refundacją somatropiny podano błędnie kwoty w mln PLN, w miejsce kwot w tys. PLN.
- str. 41. oraz 45. – w opisie badań wykorzystanych w analizie podstawowej wymieniono m.in. badanie Chaussain 1994, które zostało przez wnioskodawcę wykluczone w tej analizie.

Wskazane błędy istotnie utrudniają analizę przedstawionych dokumentów, jak również ograniczają ich wiarygodność.

Finansowanie i udostępnianie Omnitrope Pen 5 i 10

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie uwzględniono warunków finansowania i udostępniania świadczeniobiorcy przyrządów do wstrzyknięć Omnitrope Pen 5 oraz Omnitrope Pen 10 (w zależności od dawki), które zgodnie z ChPL Omnitrope są niezbędne do stosowania wnioskowanych produktów leczniczych w postaci roztworu do wstrzykiwań we wkładach szklanych. Zgodnie z wyjaśnieniami przekazanymi przez wnioskodawcę „przyrządy do wstrzyknięć Omnitrope Pen 5 i 10 będą dostarczane na identycznych zasadach, jak ma to miejsce obecnie w ramach aktualnie obowiązujących Programów Lekowych obejmujących produkt Omnitrope, tj. będą dostarczane świadczeniodawcom nieodpłatnie, w ilości odpowiadającej zgłoszonemu zapotrzebowaniu.” Tym samym zasadne jest nieuwzględnianie kosztu przyrządów do wstrzyknięć w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Uwzględnione w analizie ekonomicznej wyniki badań klinicznych

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono wyniki badań Boguszewski 1998 oraz Butenandt 1997 uzasadniając wybór tych badań populacją „najbardziej zbliżoną do kryteriów włączenia do programu lekowego (wiek od 2 r.ż. oraz tempo wzrastania SDS<1)”. Nie uwzględniono wyników badania Chaussain 1994, ponieważ jak zaznacza wnioskodawca, do badania „włączani byli pacjenci w wieku ≥ 3 lat, natomiast nie podano danych odnośnie kryterium tempa wzrastania SDS)”. W świetle kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego, tj. dzieci w wieku >4 r.ż., niezasadne jest argumentowanie włączenia oraz wykluczenia badań wykorzystanych w analizie ekonomicznej ze względu na wiek pacjentów powołując się na nieaktualny projekt programu lekowego niezgodny z wnioskowanym. Jednocześnie brak danych dotyczących kryterium tempa wzrastania SDS jest znacznym ograniczeniem badania Chaussain 1994.

Koszty leczenia działań niepożądanych

W modelu wnioskodawcy, na podstawie badań klinicznych uznano, że działania niepożądane nie miały charakteru ciężkiego, w związku z tym nie generowały dodatkowych kosztów. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu Butenandt 1997 odnotowano ciężkie działania niepożądane, po okresie 2 lat leczenia (7 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym 5 przypadków dotyczyło konieczności hospitalizacji z powodu zabiegów chirurgicznych, 1 przypadek infekcji wirusem Epstein-Baara oraz 1 przypadek ostrej ataksji), jednakże żadne nie zostało uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem. Ponadto w opublikowanych analizach ekonomicznych również nie uwzględniano kosztów leczenia działań niepożądanych.

Wiek w momencie rozpoczęcia i ukończenia leczenia, długość leczenia

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto następujące założenia:

- wiek rozpoczęcia leczenia: w analizie podstawowej 5 lat, w analizie wrażliwości 2 lata oraz 8 lat,
- wiek w momencie zakończenia leczenia: w analizie podstawowej 17 lat, w analizie wrażliwości 14 lat oraz 18 lat.

Założenia dotyczące wieku pacjentów są zgodne zarówno z projektem wnioskowanego programu lekowego, jak i z opiniami ekspertów klinicznych otrzymanymi przez Agencję. Agencja uważa dobór zakresu wiekowego populacji docelowej za zasadny. Szczegółowy opis populacji docelowej wskazany przez ekspertów został omówiony w opisie analizy wpływu na budżet.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 23. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania somatropiny z brakiem leczenia w dożywotnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Somatropina	Brak leczenia
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	19,958	18,090
Liczba lat życia (LY)	26,283	26,283

Tabela 24. Zestawienie kosztów dla porównania somatropiny z brakiem leczenia w dożywotnim horyzoncie czasowym [PLN]

Kategoria kosztów	Somatropina	Brak leczenia
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tożsama z perspektywą wspólną) z uwzględnieniem RSS		
		-
		1 456,44
		1 456,44
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tożsama z perspektywą wspólną) bez uwzględnienia RSS		
		-
		1 456,44
		1 456,44

Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Somatropina vs brak leczenia
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 1,868
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tożsama z perspektywą wspólną) z uwzględnieniem RSS	
Różnica kosztów [zł]	46 077,37
ICUR [zł/QALYG]	24 664,28
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tożsama z perspektywą wspólną) bez uwzględnienia RSS	
Różnica kosztów [zł]	213 520,85
ICUR [zł/QALYG]	114 293,36

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia somatropiną jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od braku leczenia. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, ICUR dla porównania somatropiny vs brak leczenia wynosi 24 664,28 PLN/QALY i jest niższy niż ustalony obecnie na poziomie 111 381 PLN/QALY próg opłacalności, a tym samym terapia somatropiną jest opłacalna. Natomiast w wariantcie bez uwzględnienia RSS, ICUR wynosi 114 293,36 PLN/QALY i nieznacznie przekracza ustalony próg opłacalności, co oznacza, że terapia somatropiną w tym wariantcie nie jest opłacalna.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej w wariantcie bez uwzględnienia RSS oraz progu opłacalności wynoszącym obecnie 111 381 PLN/QALY, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Omnitrope wynosi:

- dla produktu Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml: 1 796,35 PLN;
- dla produktu Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml: 3 592,70 PLN,

co oznacza, że aby produkt Omnitrope był opłacalny w wariacie bez RSS, jego cena wnioskowana musiałaby ulec obniżeniu.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla alternatywnych wartości następujących parametrów przyjętych w analizie podstawowej: wieku w momencie rozpoczęcia leczenia, odsetka kobiet, HSDS – wartości początkowej i końcowej, rocznego kosztu badań diagnostycznych, opakowania produktu Omnitrope, dawki somatropiny, *compliance*, rocznego kosztu monitorowania po zakończeniu leczenia, rocznego kosztu monitorowania przy braku leczenia, wieku w momencie zakończenia leczenia, okresu przyspieszonego wzrastania, prawdopodobieństwa przerwania leczenia, użyteczności, śmiertelności, stóp dyskontowych, horyzontu czasowego, wyników badań klinicznych oraz wagi pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla parametrów, których zmiana prowadziła do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej (wyniki te wyróżniono czcionką **bold**) lub dla których nastąpiła zmiana wartości ICUR z analizy podstawowej o $\geq 50\%$ (największy wpływ na wyniki).

Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]*	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]	
				Omnitrope 5 mg /1,5 ml	Omnitrope 10 mg /1,5 ml
Wariant z uwzględnieniem RSS					
Dawka somatropiny [mg/kg/d]	0,0614	41 535,55	68,40%	nie istnieje	nie istnieje
HSDS - wartość końcowa, brak leczenia	-2,73	50 192,63	103,50%	nie istnieje	nie istnieje
Stopy dyskontowe	koszty 5%, QALY 0%	9 145,50	-62,9%	nie istnieje	nie istnieje
Horyzont czasowy	18 lat	62 370,83	152,88%	nie istnieje	nie istnieje
Wariant bez uwzględnienia RSS					
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	2 lata	107 912,63	-5,58%	1 903,87	3 807,74
Opakowanie Omnitrope	tyko 5 mg/1,5 ml	105 472,94	-7,72%	1 796,35	3 592,70
Dawka somatropiny [mg/kg/d]	0,0229	73 591,25	-35,61%	2 806,80	5 613,60
	0,0614	195 697,56	71,22%	1 044,39	2 088,78
Compliance	85%	108 012,17	-5,50%	1 902,02	3 804,04
Wiek w momencie zakończenia leczenia	14	79 948,32	-30,5%	2 578,48	5 156,96
HSDS - wartość końcowa, somatropina	-1,66	90 226,09	-21,06%	2 280,88	4 561,76
HSDS - wartość końcowa, brak leczenia	-4,00	82 152,35	-28,12%	2 507,01	5 014,02
	-2,73	232 590,79	103,50%	872,49	1 744,98
Użyteczności	użyteczność wg zakresów SDS	86 314,23	-24,48%	2 385,16	4 770,32
Stopy dyskontowe	koszty 5%, QALY 0%	42 379,92	62,92%	4 878,63	9 757,26

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]*	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]	
				Omnitrope 5 mg /1,5 ml	Omnitrope 10 mg /1,5 ml
	koszty 0%, QALY 0%	60 049,07	-47,46%	3 435,39	6 870,78
Horyzont czasowy	18 lat	289 024,13	152,88%	698,21	1 396,42
Wyniki badań klinicznych	GHRETARD/B PD/14-20- 21/NL	95 526,04	-16,42%	2 152,84	4 305,68

*obliczenia własne Agencji

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę w wariantach z uwzględnieniem RSS wykazano, że zmiana żadnego z parametrów nie prowadzi do zmiany wnioskowania odnośnie użyteczności kosztowej terapii lekiem Omnitrope vs brak leczenia, tj. lek Omnitrope pozostaje technologią opłacalną względem braku leczenia przy progu opłacalności ustalonym obecnie na 111 381 PLN/QALY. Zmiana wartości ICUR o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości z analizy podstawowej wystąpiła w przypadku zmiany parametrów: dawka somatropiny [mg/kg/d], HSDS - wartość końcowa dla braku leczenia, stóp dyskontowych oraz horyzontu czasowego.

W wyniku analizy wrażliwości w wariantach bez uwzględnienia RSS zmiana wnioskowania odnośnie opłacalności leku Omnitrope wystąpiła w przypadku zmiany następujących parametrów:

- wieku w momencie rozpoczęcia leczenia,
- uwzględnionego opakowania Omnitrope,
- dawki somatropiny [mg/kg/d],
- *compliance*,
- wieku w momencie zakończenia leczenia,
- HSDS - wartość końcowa, somatropina,
- HSDS - wartość końcowa, brak leczenia,
- użyteczności,
- stóp dyskontowych.
- wyników uwzględnionych badań klinicznych.

Zmiana wartości ICUR o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości z analizy podstawowej wystąpiła w przypadku zmiany parametrów: dawka somatropiny [mg/kg/d], HSDS - wartość końcowa, brak leczenia, stopy dyskontowe oraz horyzont czasowy.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na marginalny wpływ zidentyfikowanych błędów zarówno w opisach analizy, jak i w skoroszybie kalkulacyjnym modelu odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji (szczegółowy opis w rozdz. 4.4 Ocena modelu wnioskodawcy).

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była analiza opłacalności stosowania produktu leczniczego Omnitrope u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR, ICD-10 R 62.9).

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie dożywności, maksymalnie do 100 r.ż. Perspektywa płatnika (NFZ) oraz perspektywa wspólna są tożsame.

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia somatropiną jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od braku leczenia. W wariantach z uwzględnieniem RSS, ICUR dla porównania somatropiny vs brak leczenia wynosi 24 664,28 PLN/QALY i jest niższy niż ustalony obecnie na poziomie 111 381 PLN/QALY próg opłacalności, a tym samym terapia somatropiną jest opłacalna. Natomiast w wariantach bez uwzględnienia RSS, ICUR wynosi 114 293,36 PLN/QALY i nieznacznie przekracza ustalony próg opłacalności, co oznacza, że terapia somatropiną w tym wariantach nie jest opłacalna.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej w wariancie bez uwzględnienia RSS oraz przy proggu opłacalności wynoszącym obecnie 111 381 PLN/QALY, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Omnitrope wynosi:

- dla produktu Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml: 1 796,35 PLN;
- dla produktu Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml: 3 592, 70 PLN.

co oznacza, że aby produkt Omnitrope był opłacalny w wariancie bez RSS, jego cena wnioskowana musiałaby ulec obniżeniu.

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę w wariancie z uwzględnieniem RSS wykazano, że zmiana żadnego z parametrów nie prowadzi do zmiany wnioskowania odnośnie użyteczności kosztowej terapii lekiem Omnitrope vs brak leczenia, tj. lek Omnitrope pozostaje technologią opłacalną względem braku leczenia przy proggu opłacalności ustalonym obecnie na 111 381 PLN/QALY.

W wyniku analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS zmiana wnioskowania odnośnie opłacalności leku Omnitrope wystąpiła w przypadku zmiany następujących parametrów: wieku w momencie rozpoczęcia leczenia, opakowanie Omnitrope, dawki somatropiny, compliance, wieku w momencie zakończenia leczenia, HSDS - wartość końcowa, somatropina, HSDS - wartość końcowa, brak leczenia, użyteczności, stóp dyskontowych oraz wyników badań klinicznych.

Głównymi ograniczeniami analizy były:

- w modelu wykorzystano wiele danych pochodzących z różnych źródeł, w tym źródeł zagranicznych, w związku z tym wyniki wyznaczone w oparciu o modelowanie obarczone są pewnymi ograniczeniami,
- dane o skuteczności klinicznej zaczerpnięto z badań RCT o krótkim okresie obserwacji (2 lata), w związku z tym niezbędna była ekstrapolacja wyników 2-letniego okresu obserwacji na całe życie pacjenta.

Agencja zweryfikowała analizę wnioskodawcy pod kątem poprawności wprowadzonych do modelu danych oraz użytych formuł obliczeniowych. Z uwagi na marginalny wpływ zidentyfikowanych błędów zarówno w opisach analizy, jak i w skoroszycie kalkulacyjnym modelu (tj. podwyższenie wartości ICUR w zależności od wariantu z RSS lub bez odpowiednio o 3 lub 11 groszy) odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza wnioskodawcy miała na celu oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ refundacji produktu leczniczego Omnitrope zawierającego somatropinę, w leczeniu zaburzeń wzrostu dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży SGA/IUGR.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową w analizie wnioskodawcy stanowią dzieci kwalifikujące się do wnioskowanego programu lekowego, tj. których masa urodzeniowa i/lub długość ciała są poniżej -2 SD dla wieku ciążowego i płci dziecka wg norm populacyjnych; wiek powyżej 4 r.ż.; niskorosłość definiowana jako wysokość ciała poniżej 3 centyla dla płci i wieku na siatkach centylowych; upośledzone tempo wzrastania, tj. poniżej -1SD; wiek kostny poniżej 14 lat dla dziewczynki i poniżej 16 lat dla chłopców; wykluczenie innych przyczyn niskorosłości; brak zaburzeń wydzielania hormonu wzrostu stwierdzony na podstawie TK lub MRI.

Na podstawie publikacji Wiśniewski 2009 określono, że kryterium masy i/lub długości ciała dla -2SD odpowiada 2,3 centyla z uwzględnieniem czasu trwania ciąży. Ze względu na brak danych o odsetku dzieci poniżej 2 centyla, na podstawie publikacji Dubiel 2008 przyjęto w wariancie podstawowym, że 2,32% noworodków waży poniżej 5 centyla. W wariancie minimalnym liczebności populacji docelowej uwzględniono odsetek 2,0% (wartość określona w opisie programu lekowego), a w wariancie maksymalnym 3,0% (najbliższa liczba całkowita).

Przyjęto, że w pierwszym roku analizy do programu włączane będą dzieci, które ukończyły 4., 5., 6., 7. i 8. r.ż. (granice 8. r.ż. określono na podstawie opisu badań klinicznych włączonych do AKL), a w wariancie maksymalnym uwzględniono 12 r.ż. (wiek dzieci w publikacji Dahlgren 2005). Uwzględniono dane GUS

dotyczące liczby urodzeń oraz dane dotyczące śmiertelności w populacji dzieci z SGA. Przyjęto, że średnia długość leczenia w ramach programu lekowego wyniesie 7 lat (okres obserwacji w badaniu Dahlgren 2005).

Kryterium niskorosłości poniżej 3 centyla dla płci i wieku na siatkach centylowych uwzględniono poprzez założenie, że 10% dzieci z SGA nie nadrabia zaległości wzrostu po ukończeniu 2. r.ż. Przyjęto, że upośledzone tempo wzrastania < -1 SD dotyczy wszystkich dzieci z SGA spełniające wcześniejsze warunki kwalifikacji do programu.

Z populacji docelowej wykluczono dzieci z konstytucjonalnym opóźnieniem wzrastania i dojrzewania, które dotyczy ok. 1,3% niskorosłych dzieci z SGA (zakres 0,6-2%). Na podstawie charakterystyki dzieci w badaniu Pfaffle 2013 określono, że średnia różnica między wiekiem chronologicznym a kostnym wynosi -2 lata.

Wykluczono także populację dzieci chorych na inne aniżeli SGA lub IUGR przyczyny niskorosłości, tj. dzieci z somatropinową niedoczynnością przysadki (0,001%), dzieci z dużymi wadami rozwojowymi, w szczególności zespołem Pradera-Willego oraz zespołem Turnera wraz z innymi aberracjami chromosomowymi (0,364%), niedokrwistość (0,001%), zaburzenia wchłaniania i trawienia jelitowego (celiakia – 10%), niedobór wzrostu spowodowany astmą oskrzelową (8%). Przyjęto, że u ok 20% (w wariancie minimalnym 13,2%, w maksymalnym 29,3%) niskorosłych dzieci przyczyną są zaburzenia wydzielania hormonu wzrostu, stwierdzone w oparciu o wyniki testu stymulacji sekrecji tego hormonu oraz obrazowanie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej.

Oszacowanie przeprowadzono w oparciu o prognozowaną liczbę żywych urodzeń.

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. NFZ

Horyzont czasowy

13 lat (lata 2015-2027)

W analizie wnioskodawcy przyjęto, iż średni okres leczenia w ramach programu lekowego wyniesie 7 lat. W związku z powyższym przyjęto 13-letni horyzont, aby oszacować w 12. i 13. roku populację, w skład której nie wchodzić już skumulowana populacja urodzona przed rokiem 2015.

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy przyjęto następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakładający brak refundacji leku Omnitrope w leczeniu zaburzeń wzrostu dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży,
- scenariusz nowy – zakładający, że lek Omnitrope uzyska refundację w ramach nowego programu lekowego „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR)” i cała populacja spełniająca kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego zostanie objęta leczeniem.

W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane dotyczące wagi pacjentów określone na podstawie danych z bazy KIGD oraz przyjęto, że 43% populacji stanowić będą dziewczynki, zgodnie z charakterystyką populacji w badaniach randomizowanych, odnalezionych w przeglądzie systematycznym. Założono także, że współczynnik compliance wyniesie 90%.

Koszty

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, związane z leczeniem pacjentów w omawianym stanie zdrowia, do których zaliczono:

- koszt leku z/bez RSS;
- koszt kwalifikacji do programu lekowego;
- koszt monitorowania w ramach programu lekowego;
- koszt monitorowania pacjentów nieleczonych somatropiną.

Wnioskodawca proponuje włączenie wnioskowanego produktu leczniczego Omnitrope do istniejącej grupy limitowej dla somatropiny nr 1077.0.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca wymienił następujące ograniczenia analizy:

- w analizie wykorzystano wiele danych pochodzących z różnych źródeł (często zagranicznych) w związku z czym wyniki mogą być obciążone pewnymi ograniczeniami;
- w ramach szacowania dołożono starań, aby liczebność nie była niedoszacowana, przyjmując często założenia konserwatywne, tj. założenia skutkujące potencjalnym nieznacznym przeszacowaniem liczebności. W konsekwencji może to przekładać się na nieznaczne przeszacowanie kosztów.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Niepewne oszacowanie liczebności populacji docelowej i błędy w obliczeniach. Szczegółowe uwagi dotyczące wyznaczonej liczebności populacji docelowej opisano pod tabelą.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	Tak	Przyjęto 13-letni horyzont czasowy odpowiadający okresowi stabilizacji rynku.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Tak	Aktualnie brak jest leków stosowanych w omawianym wskazaniu.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Przyjęto, że pacjenci dotychczas nieleczeni otrzymają somatropinę.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Tak	Uwzględniono te same komparatory.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak danych od NFZ – lek nie jest aktualnie refundowany w omawianym wskazaniu.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	Lek wydawany w programie lekowym bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Tak	Kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej dla somatropiny.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	Tak	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie	Nie dotyczy – analiza zawiera propozycję RSS.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	Nie	Stwierdzono liczne błędy w opisie analizy oraz brak opisu niektórych parametrów uwzględnianych w arkuszu kalkulacyjnym. Szczegółowe uwagi zamieszczono w opisie pod tabelą.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	Nie	Stwierdzono błąd w formule obliczeniowej w arkuszu kalkulacyjnym. Szczegółowe uwagi zamieszczono w opisie pod tabelą.

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

Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej w 3 wariantach wielkości: prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym. Według tych oszacowań liczebność populacji z SGA/IUGR wyniesie rocznie ok. 1,5 – 2,0 tys. w wariantcie prawdopodobnym, ok. 1,1 – 1,5 tys. w minimalnym i ok. 2,0 – 4,0 tys. w wariantcie maksymalnym. Porównując przedstawione wyniki z oszacowaniami ekspertów ankietowanych przez Agencję, można stwierdzić, że obliczenia wnioskodawcy wskazują na znacznie niższą liczebność chorych kwalifikujących się do leczenia somatropiną ze względu na SGA/IUGR. Ekspertci wskazali, że populacja ta wyniesie od ok. 3 tys. do ok. 6 tys. chorych w ciągu roku.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca przyjął wiele niepewnych parametrów dotyczących leczenia chorych w programie lekowym, m.in.:

- odsetek dzieci z urodzeniową masą i/lub długością ciała poniżej -2 SD dla wieku ciążowego i płci dziecka oszacowany został na poziomie 2,32% na podstawie danych GUS i danych z publikacji Dubiel 2008 dotyczących liczby dzieci ważących poniżej 5. percentyla (wg publikacji Wiśniewski 2009 kryterium -2 SD dla wagi i/lub wzrostu dziecka odpowiada wartości 2,3. centyla);
- wiek kwalifikacji do programu lekowego założono na poziomie 5 r.ż.;
- maksymalny wiek pacjentów włączanych do programu - 8 r.ż. - określony na podstawie górnej granicy wieku zakwalifikowania do leczenia w ramach RCT włączonych do analizy klinicznej; w wariancie max przyjęto granicę 12 r.ż. jako średni wiek dzieci w jednym z badań włączonych do AKL, u których czas leczenia somatropiną przed rozpoczęciem pokwitania nie przekraczał 12 lat – nieadekwatne uzasadnienie do przyjętego założenia w wariancie maksymalnym;
- czas leczenia pacjentów w programie lekowym – założono 7 lat na podstawie czasu obserwacji w jednym z badań klinicznych włączonych do AKL.

Mając na uwadze brak bardziej wiarygodnych danych dotyczących przyjętych parametrów analizy, Agencja skierowała pytanie do ekspertów klinicznych w Polsce o przedstawienie własnych opinii na temat kwalifikacji chorych do wnioskowanego programu lekowego oraz czasu leczenia pacjentów. Odpowiedzi uzyskane od ankietowanych ekspertów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Dane dotyczące populacji docelowej wg ankietowanych ekspertów Agencji

	Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej	Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	
Średni wiek pacjentów, u których należy rozpocząć leczenie	Jak najszybciej wg EMA powyżej 4 r.ż.	powyżej 4 r.ż.	
Górna granica wieku pacjentów, u których zasadne jest rozpoczęcie leczenia	Wiek kostny >14 r.ż. u dziewcząt oraz >16 r.ż. u chłopców	Wiek kostny poniżej 14 r.ż. u dziewcząt oraz 16 r.ż. u chłopców	8 r.ż. – dziewczęta 10 r.ż. – chłopcy
Średni czas stosowania terapii	Optymalnie: 10 lat – dziewczynki 12 lat – chłopcy	10 lat	7 lat

Odnośnie wskazanych przez Agencję niepewnych parametrów analizy ankietowani eksperci wskazują, że wiek kwalifikacji do programu lekowego wyniesie od 4 – 6 r.ż., przy czym prof. Walczak w komentarzu do przedstawionych danych zwrócił uwagę, iż ze względu na późne skierowanie niskorosłego dziecka do poradni/oddziału endokrynologii dziecięcej wiek rozpoczęcia terapii hormonem wzrostu wynosi średnio 7-8 lat. Prof. Lewiński zaznaczył także, że ze względu na niezbędne procedury kwalifikacji pacjenci włączani będą do programu prawdopodobnie w wieku 5 lat. Biorąc pod uwagę powyższe dane Agencja uznała, że wartość przyjęta w analizie wnioskodawcy (tj. 5 lat) odpowiada minimalnemu wiekowi włączenia pacjentów do terapii somatropiną. Tym samym, przyjmując podejście konserwatywne, Agencja nie modyfikowała przyjętej wartości w analizie wnioskodawcy.

Górną granicę wieku pacjentów, którzy mogą rozpocząć leczenie w programie lekowym 2 ekspertów klinicznych wskazało na 14 r.ż. i 16 r.ż. oceniany wg wieku kostnego odpowiednio dla dziewcząt oraz chłopców, podczas gdy Prezes Zarządu Fundacji „Chcę urosnąć” określiła, że jest to odpowiednio 8. i 10. r.ż. Prof. Walczak zaznaczył jednak, że leczenie powinno rozpoczynać się przed okresem przedpokwitania, ponieważ leczenie rozpoczęte po wkroczeniu dziecka w okres dojrzewania płciowego w sposób istotny zmniejsza efektywność zastosowanej terapii. Mając jednocześnie na uwadze, że kryteria kwalifikacji pacjentów do programu nie precyzują górnej granicy wieku chorych mogących rozpocząć leczenie, należy uznać, że uwzględniony w analizie wnioskodawcy wiek 8 lat znacznie ogranicza populację docelową pacjentów.

Biorąc pod uwagę powyższe dane oraz przyjmując podejście konserwatywne Agencja przyjęła jako górną granicę wieku rozpoczęcia leczenia 14 r.ż. (średnia z odpowiedzi ankietowanych ekspertów z uwzględnieniem, że wiek kostny jest niższy od rzeczywistego o ok. 2 lata).

Odnośnie czasu leczenia pacjentów w programie lekowym ankietowani eksperci stwierdzili, że będzie to od 7 do 12 lat. Prof. Walczak stwierdził, że optymalny czas leczenia wynosi 10 lat dla dziewczynek oraz 12 dla chłopców, jednak ze względu na późne rozpoczęcie terapii (najczęściej ok 7-8 r.ż.) czas leczenia w programie trwać będzie krócej. Mając na uwadze, że okres obserwacji pacjentów w badaniu klinicznym, na podstawie którego wnioskodawca przyjął czas leczenia wynoszący 7 lat nie stanowi adekwatnego uzasadnienia przyjętych założeń, Agencja uwzględniła w obliczeniach własnych średni okres leczenia wskazany przez ekspertów tj. 9 lat terapii.

Agencja uwzględniła również w obliczeniach własnych stanowisko prof. Walczaka dotyczące odsetka dzieci z urodzeniową masą i/lub długością ciała poniżej -2 SD dla wieku ciążowego i płci dziecka na poziomie 1,88%.

Jednocześnie Agencja zwróciła uwagę na brak uzasadnienia dotyczącego uwzględnienia niektórych parametrów w analizie wnioskodawcy przyjętych do wyznaczenia populacji docelowej, tj.:

- wykluczenie populacji dzieci z KOWD – konstytucjonalnym opóźnieniem wzrastania i dojrzewania występującego ze średnią częstością równą 1,3% – ze względu na brak takiego kryterium w treści wnioskowanego programu lekowego, jednocześnie niezrozumiałe uzasadnienie przyjęte w analizie wnioskodawcy („jednym z elementów świadczących o KOWD jest opóźniony wiek kostny o minimum 2 lata w stosunku do wieku kostnego”) oraz nieznaczny odsetek chorych z KOWD Agencja nie uwzględniła powyższego parametru w obliczeniach własnych.
- inne przyczyny niskorosłości powodujące wykluczenie z programu lekowego, definiowane oraz uwzględniane w różnych miejscach analizy wnioskodawcy w odmienny sposób tj. w rozdz. 4.3.1.2. w pkt 6 zaliczono do nich „niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zaburzenia wchłaniania i trawienia jelitowego, duże wady rozwojowe, dysplazje chrzęstno-kostne, upośledzające wzrastanie”, w tym samym rozdziale w dalszej części opisu wykluczono z populacji docelowej „dzieci z somatropinową niedoczynnością przysadki (SNP), u których stwierdzono SGA, dzieci z dużymi wrodzonymi wadami rozwojowymi (w szczególności zespołem Pradera-Willego oraz zespołem Turnera wraz z innymi aberracjami chromosomalnymi), u których stwierdzono SGA, dzieci z zaburzeniami wchłaniania i trawienia jelitowego (celiakia), dzieci z niedoborem wzrostu spowodowanym astmą oskrzelową oraz niedokrwistością”. Tym samym pominięto w oszacowaniach populację dzieci niskorosłych z powodu niedoczynności tarczycy (w arkuszu kalkulacyjnym jednakże uwzględniono ten parametr) oraz z dysplazjami chrzęstno-kostnymi, a uwzględniono dzieci z SNP (somatropinowa niedoczynność przysadki) oraz astmą. Chaotyczny opis uwzględnionych kryteriów wykluczenia innych niż SGA/IUGR przyczyn niskorosłości powoduje, że oszacowane przez wnioskodawcę dane są mało dokładne i mało wiarygodne.

Dodatkowo, Agencja zwróciła uwagę na błędy w obliczeniach w dołączonym do BIA skoroszybie kalkulacyjnym w określeniu odsetka wykluczonych pacjentów z powodu innych przyczyn niskorosłości. W arkuszu kalkulacyjnym w dalszych obliczeniach uwzględniono iloczyn populacji pacjentów niskorosłych z SGA oraz odsetek pacjentów niekwalifikujących się do wnioskowanego programu, podczas gdy należało uwzględnić iloczyn populacji pacjentów niskorosłych z SGA i odsetek pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego (tj. 100% - odsetek pacjentów wykluczonych). Dodatkowo, niezrozumiałym jest uwzględnienie w obliczeniach wnioskodawcy ilorazu populacji pacjentów niskorosłych z SGA oraz odsetka dzieci z niedokrwistością oraz niedoczynnością tarczycy.

W obliczeniach własnych Agencja pominęła uwzględniony przez wnioskodawcę odsetek pacjentów wykluczonych z innych aniżeli SGA/IUGR przyczyn niskorosłości, ze względu na wskazane powyżej błędy, jak również brak uzasadnienia do uwzględnienia wskazanych parametrów analizy oraz związaną z nimi niepewność. W zamian tego, w obliczeniach własnych wykorzystano dane dotyczące odsetka pacjentów niskorosłych kwalifikujących się do terapii somatropiną w powodu SGA/IUGR oparte na opinii prof. Walczaka, tj. 50% populacji niskorosłych dzieci z SGA/IUGR.

Zgodnie z przekazanym stanowiskiem eksperckim prof. Walczak wskazał, że w obliczeniach populacji docelowej należy uwzględnić fakt, „...iż umieralność dzieci urodzonych jako SGA przewyższa przeciętną (w analizie wnioskodawcy uwzględniono wskaźnik śmiertelności wśród niemowląt urodzonych jako SGA równy 8,68%), a ponadto pewien odsetek dzieci ma ciężkie schorzenia, np. aberracje chromosomowe o istotnym znaczeniu, duże, wrodzone wady rozwojowe lub ciężkie, przewlekłe choroby. Ponadto uwzględniając fakt, iż zgłaszalność dzieci z innymi chorobami objętymi terapią hormonem wzrostu, zarówno w Polsce, jak i w innych krajach, wynosi ok. 50-75% danej populacji można powyższe dane zmniejszyć o 1/4 (...), a bardziej prawdopodobne jest zmniejszenie o 1/2”.

Wyniki oszacowań Agencji dotyczące populacji docelowej oraz wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane z ich uwzględnieniem przedstawiono w rozdziale 5.3.2 *Obliczenia własne Agencji*.

Kategorie uwzględnionych kosztów

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, związane z leczeniem pacjentów w omawianym stanie zdrowia. Uwzględniono m.in. koszt wnioskowanego leku w wariantach z RSS oraz bez RSS. Agencja zwróciła przy tym uwagę, że wnioskowana technologia medyczna, tj. Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml oraz 10 mg/1,5 ml, 5 wkładów szklanych, zgodnie z ChPL powinna być podawana podskórnie jedynie za pomocą przyrządu do wstrzyknięć Omnitrope Pen, opracowanego specjalnie do stosowania z roztworem leku. Koszt wskazanego peny nie został jednak uwzględniony w obliczeniach w analizie wpływu na budżet.

W odpowiedzi na pytanie Agencji odnośnie sposobu finansowania przyrządu do wstrzyknięć Omnitrope Pen 5 i 10 wnioskodawca oświadczył, że *„będą dostarczane na identycznych zasadach, jak ma to miejsce obecnie w ramach aktualnie obowiązujących programów lekowych obejmujących produkt Omnitrope, tj. będą dostarczane świadczeniodawcom nieodpłatnie, w ilości odpowiadającej zgłaszanemu zapotrzebowaniu.”*

W związku z powyższym Agencja nie zgłasza uwag do kategorii kosztów uwzględnionych w analizie wnioskodawcy.

Inne uwagi

W skoroszybie kalkulacyjnym dostarczonym wraz z analizą wpływu na budżet, Agencja odnalazła błąd obliczeniowy, polegający na odwołaniu do niewłaściwych komórek arkusza, a w związku z tym nieprawidłowe wyniki obliczeń analizy przedstawione dla lat 2019 – 2024 (niewłaściwe odwołanie do komórek w arkuszu 'Wyniki BIA' G34:M34). W obliczeniach własnych Agencji uwzględniono odpowiednie odwołania do komórek arkusza kalkulacyjnego.

Stwierdzono również błąd obliczeniowy w arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy, który polegał na nieuwzględnieniu kosztu kwalifikacji chorych włączanych do wnioskowanego programu lekowego w latach 2016-2019. W obliczeniach własnych Agencji poprawiono wskazane błędy arkusza kalkulacyjnego.

Agencja zwróciła również uwagę na odwołania w analizie wnioskodawcy do zapisów programu lekowego w innej wersji, niż została dostarczona do Agencji wraz z wnioskiem jako uzgodniona treść wnioskowanego programu lekowego. Nie miało to jednak wpływu na przeprowadzone oszacowania wyników analizy.

W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano ponadto liczne błędy oraz braki w opisach dokumentu tekstowego, jak również w przypisach do komórek w skoroszybie kalkulacyjnym, a także odwołania do nieprawidłowych wartości przyjętych parametrów (np. brak opisu niektórych z parametrów analizy, tj. niedoczynność tarczycy, sposób uwzględnienia oraz oszacowania współczynnika śmiertelności wśród niemowląt z SGA/IUGR; nieprawidłowy opis 1. kryterium kwalifikacji do programu „*dzieci z urodzeniową masą i/lub długością ciała poniżej -2 SD centyla dla wieku ciążowego i płci dziecka*”; błędne wartości w tabeli 2. z danymi dotyczącymi odsetka dzieci z dużymi wrodzonymi wadami rozwojowymi; błąd wartości średniego kosztu leku w przypisie dolnym pod tabelą 7., odwołania w arkuszu kalkulacyjnym do populacji dzieci w wieku >2 lat na podstawie „*obliczeń własnych z uwzględnieniem przyjętego 3-letniego horyzontu czasowego analizy*”). Wskazane niezgodności istotnie utrudniają analizę przedstawionych dokumentów jak również ograniczają ich wiarygodność.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja		Roczna liczba pacjentów												
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek		56 317												
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Wariant	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
	Prawdopodobny	956	1 184	1 410	1 635	1 858	2 079	2 296	1 554	1 537	1 515	1 490	1 461	1 429
	Maksymalny	4 001	3 996	3 999	4 004	4 015	4 034	4 051	2 145	2 120	2 091	2 056	2 016	1 972
	Minimalny	725	897	1 069	1 239	1 409	1 576	1 741	1 178	1 165	1 149	1 129	1 108	1 083
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		0												
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)		0												
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)		j.w. populacja wskazana we wniosku												

W związku z tym, iż założono, że w pierwszych latach analizy do programu włączane będą dzieci, które ukończyły 4., 5., 6., 7. i 8. r.ż. (w wariantcie maksymalny uwzględniono granicę 12 r.ż.), a także przyjęto, że średnia długość leczenia w ramach programu lekowego wyniesie 7 lat, do 2022 roku następować będzie kumulacja pacjentów leczonych somatropiną. Po tym okresie nastąpi stabilizacja i wyrównanie liczebności populacji leczonej w programie lekowym. W związku z powyższym koszty wyznaczone w analizie płatnika publicznego również będą wzrastać do 2022 r., a następnie ustabilizują się na zbliżonym poziomie w kolejnych latach.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [PLN]

Wariant	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Podstawowy	134 152	166 044	197 753	229 319	260 637	291 599	322 100	218 057	215 552	212 558	208 996	204 939	200 475
Maksymalny	348 861	392 836	436 556	480 070	523 229	565 879	568 224	300 866	297 410	293 280	288 364	282 767	276 607
Minimalny	101 700	125 876	149 915	173 845	197 587	221 059	244 181	165 307	163 408	161 139	158 438	155 363	151 978

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [PLN]

Wariant	Kategoria kosztów	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	
Podstawowy	Z RSS	Refundacja leku													
		Łącznie	3 919 832	4 746 306	5 997 842	7 393 781	7 475 546	9 703 775	11 485 617	13 084 565	7 960 915	7 973 860	6 835 050	6 709 231	6 568 917
	Bez RSS	Refundacja leku													
		Łącznie	16 384 733	21 242 836	26 964 856	33 385 059	33 466 824	43 634 138	51 930 983	60 689 711	35 998 397	36 096 653	30 643 727	30 083 692	29 457 970
Maksymalny	Z RSS	Refundacja leku													
		Łącznie	12 530 609	14 033 006	16 571 450	19 355 505	19 468 183	23 435 417	26 723 971	26 408 691	10 984 162	11 002 024	9 430 737	9 257 137	9 063 537
	Bez RSS	Refundacja leku													
		Łącznie	53 885 035	63 786 494	75 597 930	88 596 495	88 709 174	107 046 160	122 895 616	124 050 899	49 669 197	49 804 766	42 281 029	41 508 315	40 644 968
Minimalny	Z RSS	Refundacja leku													
		Łącznie	2 971 594	3 598 137	4 546 916	5 605 167	5 667 152	7 356 355	8 707 155	9 919 305	6 035 106	6 044 920	5 181 597	5 086 215	4 979 844
	Bez RSS	Refundacja leku													
		Łącznie	12 421 137	16 104 026	20 441 844	25 308 949	25 370 934	33 078 694	39 368 467	46 008 390	27 290 100	27 364 587	23 230 767	22 806 209	22 331 854

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne [PLN]

Wariant		2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Podstawowy	Z RSS	3 785 680	4 580 262	5 800 089	7 164 462	7 214 909	9 412 176	11 163 518	12 866 508	7 745 363	7 761 302	6 626 054	6 504 292	6 368 442
	Bez RSS	16 250 581	21 076 793	26 767 103	33 155 740	33 206 187	43 342 539	51 608 884	60 471 655	35 782 846	35 884 095	30 434 731	29 878 753	29 257 495
Maksymalny	Z RSS	12 181 749	13 640 170	16 134 894	18 875 434	18 944 955	22 869 538	26 155 746	26 107 825	10 686 752	10 708 744	9 142 373	8 974 370	8 786 930
	Bez RSS	53 536 175	63 393 658	75 161 373	88 116 425	88 185 945	106 480 280	122 327 391	123 750 033	49 371 787	49 511 486	41 992 665	41 225 548	40 368 361
Minimalny	Z RSS	2 869 894	3 472 261	4 397 001	5 431 322	5 469 566	7 135 296	8 462 974	9 753 998	5 871 698	5 883 781	5 023 159	4 930 852	4 827 865
	Bez RSS	12 319 437	15 978 150	20 291 929	25 135 104	25 173 348	32 857 636	39 124 286	45 843 083	27 126 692	27 203 448	23 072 329	22 650 846	22 179 876

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Tabeli 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [PLN], ok. 90% kosztów inkrementalnych stanowić będzie koszt refundacji leku Omnitrope.

Wyniki analizy wnioskodawcy wykazały, że objęcie refundacją somatropiny we wnioskowanym wskazaniu z uwzględnieniem propozycji RSS, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. 3,8 mln PLN w 2015 roku do ok. 12,9 mln PLN w 2022 roku w wariantcie podstawowym, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 6-7 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie podstawowym od ok. 16,3 mln PLN w 2015 roku do ok. 60,5 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 30 mln PLN rocznie.

W maksymalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją somatropiny z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. 12,2 mln PLN w 2015 roku do ok. 26,1 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 8-10 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie maksymalnym od ok. 53,5 mln PLN w 2015 roku do ok. 123,8 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 41 mln PLN rocznie.

W minimalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją somatropiny z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. 2,9 mln PLN w 2015 roku do ok. 9,8 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 5 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie minimalnym od ok. 12,3 mln PLN w 2015 roku do ok. 45,8 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 22-23 mln PLN rocznie.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z uwagami Agencji do modelu wnioskodawcy, które opisano szczegółowo w rozdziale 5.2. *Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy*, zdecydowano o przeprowadzeniu korygujących obliczeń własnych. Uwzględniono przy tym następujące zmienione parametry analizy:

- odsetek dzieci z urodzeniową masą i/lub długością ciała poniżej -2 SD dla wieku ciążowego i płci dziecka przyjęto zgodnie z danymi od eksperta klinicznego na poziomie 1,88%;
- jako górną granicę wieku rozpoczęcia leczenia pacjentów we wnioskowanym programie lekowym przyjęto 14 r.ż. (średnia z odpowiedzi ankietowanych ekspertów z uwzględnieniem, że wiek kostny jest niższy od rzeczywistego o ok. 2 lata);
- czas leczenia pacjentów w programie określono na podstawie odpowiedzi ekspertów tj. 9 lat terapii;
- w miejsce oszacowanego przez wnioskodawcę odsetka chorych wykluczonych z populacji docelowej ze względu na inne przyczyny niskorosłości oraz dzieci z KOWD, który w opinii Agencji budzi duże zastrzeżenia, w obliczeniach własnych Agencji uwzględniono stanowisko prof. Walczaka, który wskazał, że odsetek chorych wykluczonych z programu z innych przyczyn wyniesie prawdopodobnie ok. 50%.

Ponadto poprawiono zidentyfikowane błędy obliczeniowe w dostarczonym do Agencji skrószycie kalkulacyjnym.

Liczebność populacji docelowej zgodnie z obliczeniami Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Liczebność populacji docelowej według oszacowań Agencji

Oszacowanie własne AOTM	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Populacja docelowa	2 547	2 807	3 065	3 323	3 332	3 347	3 361	3 367	3 363	2 254	2 222	2 186	2 145

Uwzględnienie nowych parametrów analizy, zgodnie z oszacowaniami ekspertów klinicznych w Polsce oraz poprawienie błędów obliczeniowych w analizie wnioskodawcy, pozwoliło na wyznaczenie liczebności populacji docelowej na poziomie maksymalnym ok 3,4 tys. w 2022 r. W kolejnych latach nastąpi stabilizacja liczebności chorych, która wyniesie nieco ponad 2,1 tys. dzieci z SGA/IUGR leczonych we wnioskowanym programie. Oszacowania Agencji są zatem zbliżone do bezpośrednich wartości podanych w stanowiskach eksperckich.

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wyznaczone w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet według oszacowań Agencji [PLN]

Scenariusz		RSS	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	
Istniejący	Koszt monitorowania pacjentów	nd	357 297	393 767	430 017	466 087	467 347	469 560	471 506	472 361	471 746	316 144	311 704	306 623	300 834	
	Koszt badań w programie lekowym	nd	1 760 620	1 112 694	1 206 866	1 300 670	1 303 315	1 308 167	1 312 045	1 312 853	1 309 637	901 624	888 152	872 931	855 808	
Nowy	Koszt refundacji leku	Z RSS														
		Bez RSS														
	Łączne koszty	Z RSS														
		Bez RSS														
	Wynik inkrementalny	Z RSS	13 993 241	15 508 567	17 962 834	20 633 995	20 713 710	20 905 277	21 124 382	21 309 007	21 428 824	11 321 179	11 182 881	11 022 102	11 026 439	
		Bez RSS	62 149 912	72 079 215	83 699 550	96 367 118	96 746 446	97 660 667	98 710 463	99 601 461	100 189 528	52 385 433	51 752 685	51 015 709	51 079 988	

nd – nie dotyczy

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, przeprowadzonymi z uwzględnieniem danych od ekspertów klinicznych oraz poprawieniem zidentyfikowanych błędów w skoroszybie kalkulacyjnym wnioskodawcy wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją somatropiny we wnioskowanym wskazaniu z uwzględnieniem propozycji RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. 14,0 mln PLN w 2015 roku do ok. 21,4 mln PLN w 2023 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 11 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie podstawowym od poziomu ok. 62,1 mln PLN w 2015 roku do ok. 100,2 mln PLN w 2023 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 51 mln PLN rocznie.

Duża różnica kosztów ponoszonych przez płatnika na refundację leku Omnitrope pomiędzy rokiem 2023 a 2024 wynikać będzie z przyjętych parametrów analizy, tj. w 2023 r. zakończą leczenie w programie pacjenci włączeni do niego początkowo, którzy stosowali somatropinę średnio przez 9 lat. W kolejnych latach populacja docelowa nie będzie podlegała dalszej kumulacji i osiągnie wielkość stałą, równą ok 2,1 tys. chorych leczonych w programie rocznie.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analiza wnioskodawcy miała na celu oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ refundacji produktu leczniczego Omnitrope zawierającego somatropinę, w leczeniu zaburzeń wzrostu dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży SGA/IUGR.

Uwzględniono kwalifikację leku Omnitrope do istniejącej grupy limitowej dla somatropiny nr 1077.0. oraz przyjęto 13-letni horyzont czasowy, w czasie którego nastąpi stabilizacja wydatków płatnika.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca wyznaczył na podstawie danych literaturowych oraz założeń własnych zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

W wariantcie podstawowym liczebność populacji oszacowano na poziomie docelowym ok. 1,4 tys. chorych rocznie (w wariantcie min-max odpowiednio 1,1 tys. – 2,0 tys.). Założono przy tym, że w pierwszych latach analizy do programu włączane będą dzieci, które ukończyły 4., 5., 6., 7. i 8. r.ż. (w wariantcie maksymalny uwzględniono granicę 12 r.ż.), a także przyjęto, że średnia długość leczenia w ramach programu lekowego wyniesie 7 lat.

Rozważano 2 scenariusze: istniejący - brak refundacji somatropiny w leczeniu dzieci z SGA/IUGR oraz nowy – objęcie refundacją somatropiny w ramach programu lekowego. W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, związane z leczeniem pacjentów w omawianym stanie zdrowia, do których zaliczono koszt leku z/bez RSS, koszt kwalifikacji do programu lekowego, koszt monitorowania w ramach programu lekowego, koszt monitorowania pacjentów nieleczonych somatropiną.

Wyniki analizy wnioskodawcy wykazały, że objęcie refundacją somatropiny we wnioskowanym wskazaniu z uwzględnieniem propozycji RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. 3,8 mln PLN w 2015 roku do ok. 12,9 mln PLN w 2022 roku w wariantcie podstawowym, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 6-7 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie podstawowym od ok. 16,3 mln PLN w 2015 roku do ok. 60,5 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 30 mln PLN rocznie.

W maksymalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją somatropiny z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. 12,2 mln PLN w 2015 roku do ok. 26,1 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 8-10 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie maksymalnym od ok. 53,5 mln PLN w 2015 roku do ok. 123,8 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 41 mln PLN rocznie.

W minimalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją somatropiny z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. 2,9 mln PLN w 2015 roku do ok. 9,8 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 5 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie minimalnym od ok. 12,3 mln PLN w 2015 roku do ok. 45,8 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 22-23 mln PLN rocznie.

W trakcie weryfikacji analizy wnioskodawcy Agencja zidentyfikowała szereg ograniczeń przedstawionych wyników, a także kilka błędów obliczeniowych w załączonym skrószycie kalkulacyjnym BIA. W związku z niepewnością dotyczącą oszacowanej liczebności populacji docelowej, Agencja w obliczeniach własnych uwzględniła dane dostarczone przez ankietowanych ekspertów klinicznych oraz poprawiła stwierdzone wcześniej błędy obliczeniowe w skrószycie kalkulacyjnym.

Uwzględnienie nowych parametrów analizy pozwoliło na wyznaczenie liczebności populacji docelowej na poziomie maksymalnym ok. 3,4 tys. w 2022 r. oraz docelowej liczebności chorych w kolejnych latach na zbliżonym poziomie równym ok. 2,1 tys. Oszacowania Agencji są zbliżone do bezpośrednich wartości dotyczących liczby chorych z SGA/IUGR przedstawionych w stanowiskach eksperckich.

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że objęcie refundacją somatropiny we wnioskowanym wskazaniu z uwzględnieniem propozycji RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. 14,0 mln PLN w 2015 roku do ok. 21,4 mln PLN w 2023 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 11 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie podstawowym od poziomu ok. 62,1 mln PLN w 2015 roku do ok. 100,2 mln PLN w 2023 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 51 mln PLN rocznie.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano rozwiązanie polegające na rozpowszechnianiu wśród społeczeństwa wiedzy na temat tańszych odpowiedników, która pozwoli płatnikowi publicznemu na wygenerowanie oszczędności. W wyniku przeprowadzonych działań (np. udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu; rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu; ogłoszenia społeczne w mediach) według wnioskodawcy nastąpi zmiana podstawy limitu na najtańszy produkt w grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną niższą od ceny produktu stanowiącego podstawę limitu w grupie.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oszczędnościowe na podstawie przeprowadzonej symulacji efektów w przykładowej grupie limitowej nr 219.2 *Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi*, przy czym prezentowane rozwiązanie ma zastosowanie we wszystkich grupach limitowych.

W omawianej grupie limitowej znajduje się 31 produktów leczniczych. Wszystkie produkty w tej grupie dostępne są w dwóch kategoriach odpłatności pacjenta w zależności od stanu klinicznego:

- ryczałt – cukrzyca typu I; pozostałe typy cukrzycy wymagające co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę oraz terapia cukrzycy za pomocą pompy insulinowej,
- 30% - cukrzyca.

W związku z przyjętym założeniem o braku zmienności struktury sprzedaży w analizowanym horyzoncie czasowym, w scenariuszu bez rozwiązania oszczędnościowego, podstawę limitu będzie stanowił produkt o nazwie Glucosense (test paskowy, 50 szt., EAN: 5908222562274).

Wnioskodawca do dalszych obliczeń wykorzystał wartość średnią kwoty refundacji dla grupy nr 219.2, *Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi*, która wyniosła 367,8 mln PLN przy braku rozwiązania oszczędnościowego.

Efektom wdrożenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej nr 219.2, *Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi*, jest przesunięcie podstawy limitu na produkt o nazwie Rightest GS100 (test paskowy, 50 szt., EAN: 4710627333462), który posiada najniższą cenę detaliczną w przeliczeniu na jednostkę wyrobu medycznego. Wzrost sprzedaży produktu Rightest GS100 oznacza zmniejszenie sprzedaży pozostałych produktów leczniczych w grupie limitowej nr 219.2, *Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi*. Średnia wartość kwoty refundacji dla obu kategorii odpłatności pacjenta wyniesie zatem 319,2 mln PLN.

Tabela 35. Analiza racjonalizacyjna - rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rodzaj scenariusza	Generowana kwota refundacji [mln PLN]	Oszczędności [mln PLN]
Scenariusz bez rozwiązania oszczędnościowego	367,8	0
Scenariusz wprowadzeniem rozwiązania oszczędnościowego	319,2	- 48,6

Przedstawione przez wnioskodawcę w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie oszczędnościowe na przykładzie wybranej grupy limitowej prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości 48,6 mln PLN rocznie, które przewyższają maksymalne roczne koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Omnitrope wykazane w podstawowej analizie wpływu na budżet wyłącznie w wariancie z uwzględnieniem proponowanego RSS.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje z 2010 i 2007 roku dla leczenia hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR). Szczegóły rekomendacji w Rozdziale 3.1.1.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę i zweryfikowanego przez Agencję (w dniu 7 i 8 sierpnia 2014 r.) na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji dotyczących finansowania somatropiny. 3 pozytywne rekomendacje dotyczyły wnioskowanego wskazania: leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR).

Do wyszukiwania użyto następujących słów kluczowych: somatotropin, Omnitrope, Genotropin. Odnalezione rekomendacje zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania somatropini

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p>PBAC 2014, Australia</p> <p>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy leku Omnitrope. Brak rekomendacji we wskazaniu SGA/IUGR</u></p> <p><u>Zalecenia:</u> Do programu kwalifikują się osoby z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niskim i powolnym wzrostem, • z niedoborem hormonu wzrostu, • wtórnym zaburzeniem wzrostu w wyniku zmian wewnątrzczaszkowych lub naświetlania czaszki, • zespołem Turnera, zespołem Pradera – Willego, • niskorosłością związana z niedoborem genu SHOX, • biochemicznym niedoborem hormonu wzrostu i przedwczesnym dojrzewaniem płciowym • ryzykiem hipogonadizmu w grupie noworodków/niemowląt
<p>HAS 2014, Francja</p> <p>Haute Autorité de Santé</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy leku Omnitrope.</u></p> <p><u>Zalecenia:</u> Rekomendacja dotyczy leczenia somatropiną w przypadku zaburzeń wzrostu wynikających z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (GH), • zespołu Turnera, • zespołu Pradera – Willego, • przewlekłej niewydolności nerek, • umiarkowanego niedoboru hormonu wzrostu. Niedobór wzrostu określany jest jako wysokość poniżej - 2,5 SDS i skorygowany względem wzrostu rodziców < -1 u dzieci z masą i (lub) długością ciała urodzeniową < -2 odchylenia, które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres 4 lat życia lub dłuższy (tempo wzrostu) podczas ostatniego roku SDS < 0) <p><u>Uzasadnienia:</u> Somatropina jest rekomendowana w powyższych wskazaniach z zachowaniem odpowiedniej dawki i czasu trwania leczenia. Somatropina powinna być refundowana przy zachowaniu wskazań jak i zalecanych dawek.</p>
<p>CADTH 2013, Kanada</p> <p>Canadian Agency for Drug and Technologies in Health</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy leku Genotropin. Brak rekomendacji we wskazaniu SGA/IUGR</u></p> <p><u>Zalecenia:</u> Stosowanie somatropiny w zaburzeniach wzrostu wynikają z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu u dzieci.</p> <p>Wykazano, że skuteczność leczenia lekiem biopodobnym była zbliżona do leczenia lekiem oryginalnym u dzieci z niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu. Genotropin jest tańszy, niż inne preparaty zawierające somatotropinę.</p>

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p>NICE 2010, Anglia i Walia</p> <p>National Institute for Health and Clinical Excellence</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy zarówno Omnitrope jak i Genotropin.</u></p> <p><u>Zalecenia:</u> Somatotropina jest rekomendowana w leczeniu niskorosłych dzieci z zaburzeniami wzrostu w wyn ku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedoboru hormonu wzrostu, • zespołu Turnera, • zespołu Pradera – Willego, • przewlekłej niewydolności nerek, • małej masy urodzeniowej, która nie została uzupełniona przez okres 4 lat życia lub dłuższy, • niskorosłości związanej z niedoborem genu SHOX <p><u>Uzasadnienia:</u> Udowodniono, że leczenie somatotropiną jest skuteczne we wszystkich wymienionych wyżej wskazaniach. Leczenie somatotropiną zwiększa wzrost u dzieci z zaburzeniami wzrostu i jest kosztowo efektywne. Oszacowany ICER dla somatotropiny w porównaniu z brakiem leczenia był poniżej 30,000 £/QALY dla wszystkich wskazań, poza zespołem Pradera-Williego, dla których ICER wyniósł 32,540£/QALY.</p>
<p>SMC 2010</p> <p>Szkocja</p> <p>The Scottish Medicines Consortium</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy leku Omnitrope.</u></p> <p><u>Zalecenia:</u> Rekomendacja dotyczy leczenia somatotropiną, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia wzrostu wyn kającego z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu (GH), • zespołu Turnera, • zespołu Pradera-Willego (PWS), rozpoznanie zespołu PWS powinno zostać potwierdzone odpowiednimi badaniami genetycznymi, • przewlekłej niewydolności nerek, • zaburzenia aktualnego wzrostu u dzieci urodzonych (wysokość poniżej -2,5 SDS skorygowany względem wzrostu rodziców < -1) u dzieci i młodzieży urodzonych jako zbyt małe, z masą i (lub) długością ciała urodzeniową mniejszą niż -2SD które nie uzupełniły niedoboru hormonu wzrostu przez okres 4 lat życia lub dłuższy (tempo wzrostu (HV – height velocity) podczas ostatniego roku SDS < 0) <p>Rekomendowane jest stosowanie dawek w zakresie od 0,025 do 0,035 mg/kg/dzień u dzieci z niedoborem hormonu wzrostu, 0,045 – 0,50 mg/kg/dzień u dzieci z zespołem Turnera oraz przewlekłą niewydolnością nerek, a także 0,035 mg/kg/dzień z zespołem Pradera-Willego i u dzieci z niską masą urodzeniową.</p> <p><u>Uzasadnienia:</u> Dostępne badania dowodzą, że stosowanie somatotropiny (Genotropin), u dzieci z zaburzeniem wzrostu wynikającym z deficytu hormonu wzrostu, jest skuteczne i bezpieczne.</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 37. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące somatotropiny (w tym również preparatu Omnitrope) w leczeniu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Anglia i Walia	NICE 2010	+			-
	Wielka Brytania	Międzynarodowe Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej i Towarzystwo Badań nad Hormonem Wzrostu, 2007	+			Minimalny wiek rozpoczęcia terapii wynosi od 2 (FDA) do 4 lat (EMA), natomiast dawka somatotropiny, odpowiednio: 70 µmg/kg/doba i 35 µmg/kg/doba.
Rekomendacje refundacyjne	Anglia i Walia	NICE 2010	+			Dotyczy leków Genotropin i Omnitrope. Zaburzeniem wzrostu u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży, które nie uzupełniły niedoboru wzrostu przez okres 4 lat lub dłużej
	Australia	PBAC 2014				Dotyczy leku Omnitrope. Brak rekomendacji we wskazaniu SGA/IUGR

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
	Francja	HAS 2014	+			Dotyczy leku Omnitrope -
	Kanada	CADTH 2013				Dotyczy leku Genotropin. Brak rekomendacji we wskazaniu SGA/IUGR
	Szkocja	SMC 2010	+			Dotyczy leku Omnitrope

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	100%	Przepisanie pacjentowi leku wymaga akceptacji lekarza ubezpieczenia zdrowotnego.	brak
Belgia	TAK	100%	Przepisanie pacjentowi leku wymaga akceptacji lekarza nadzorującego.	brak
Bułgaria	TAK	100%	Lek używany w lecznictwie szpitalnym, bezpłatny dla leczonych pacjentów.	brak
Chorwacja	NIE	-	-	-
Cypr	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	TAK	100%	Lek używany w lecznictwie szpitalnym, bezpłatny dla leczonych pacjentów.	brak
Estonia	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	TAK	100%	Refundowany w określonych wskazaniach. Obowiązkowa dopłata w wysokości 3 EUR.	brak
Francja	TAK	100%	Brak ograniczeń w refundacji leku.	brak
Grecja	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	TAK	100%	Lek używany w lecznictwie szpitalnym, bezpłatny dla leczonych pacjentów.	brak
Irlandia	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Łotwa	TAK*	100%	Brak ograniczeń w refundacji leku	brak
Malta	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	TAK	100%	Lek szpitalny, bezpłatny dla pacjenta w ramach udzielanych świadczeń w leczeniu szpitalnym.	brak
Norwegia	TAK	stawka % zależy od wysokości wydatków na leki w ciągu roku	Poziom refundacji jest zmienny i ustalany indywidualnie w oparciu o roczne wydatki na leki.	brak
Portugalia	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	TAK	100%	Lek używany w lecznictwie szpitalnym, bezpłatny dla leczonych pacjentów. Pacjent opłaca ryczałt dzienny za pobyt w szpitalu.	brak
Szwecja	TAK	stawka % zależy od wysokości wydatków na leki w ciągu roku	Poziom refundacji jest zmienny i ustalany indywidualnie w oparciu o roczne wydatki na leki.	brak
Węgry	TAK	100%	Lek używany w lecznictwie szpitalnym, bezpłatny dla leczonych pacjentów.	brak
Wielka Brytania	TAK	100%	Brak ograniczeń w refundacji leku.	brak
Włochy	Nie sprzedawany przez Sandoz	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

*tylko Omnitrope 5 mg

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Omnitrope jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany ze 100% odpłatnością. W Finlandii finansowanie somatropiny jest ograniczone do określonych wskazań i obowiązuje dopłata w wysokości 3 EUR. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 2 krajach (Łotwa, Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹, a w 6 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych (w tabeli oznaczone czcionką bold). We wspomnianych krajach lek jest finansowany ze 100% odpłatnością.

¹ W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012 informujemy, że za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

11. Opinie ekspertów

Tabela 39. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Omnitrope w leczeniu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	<p>„Leczenie preparatami hormonu wzrostu dzieci niskorosłych urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR, ICD-10 R62.9) jest uznanym już od wielu lat sposobem leczenia w większości krajów Europy, Stanach Zjednoczonych i na innych kontynentach. W Polsce, jak dotąd, nie było refundacji leczenia tej grupy dzieci, pomimo starań od kilku lat. Dzieci z powyższej grupy wymagają wieloletniego leczenia, które jest poza możliwościami finansowymi przeciętnych rodziców. Prowadzenie leczenia hormonem zakupionym ze środków publicznych (w drodze centralnego przetargu) umożliwiłoby uzyskanie najkorzystniejszej i najniższej ceny, a co za tym idzie umożliwiłoby leczenie kilku tysięcy dzieci w skali kraju.”</p>	<p>„Nie znajduję argumentów przeciwko stosowaniu wnioskowanej technologii medycznej”</p>	<p>„Finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych umożliwi jak najbardziej ekonomiczne wydatkowanie funduszy (na wzór stosowania hormonu wzrostu w przypadku dzieci niskorosłych z somatropinową niedoczynnnością przysadki, zespołu Turnera czy też Pradera-Willego).</p>
Prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej	<p>“Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w odniesieniu do wieku ciążowego ma tradycję sięgającą kilkudziesięciu lat. Pierwsze próby leczenia takich dzieci podjęto bowiem już na początku lat 70. XX wieku (zespoły, w których stosunkowo często występuje IUGR/SGA, np. zespół Turnera). Aktualnie zdecydowana większość wysokoprzemysłowych krajów świata, w tym zrzeszonych w Unii Europejskiej, prowadzi terapię tych dzieci. Przyjmuje się bowiem, iż ok. 22% patologicznie niskich osób dorosłych nie ma żadnych innych przesłanek do wystąpienia tej patologii poza faktem, iż urodziły się z SGA/IUGR. W okresie szkolnym dzieci te są stosunkowo często nieakceptowane w grupie rówieśniczej, a po osiągnięciu dojrzałości mają problemy z podjęciem pracy zawodowej oraz z założeniem rodziny. Skrajnie niskorosłe kobiety, z wysokością ciała <150 cm, obciążone są ponadto większym ryzykiem urodzenia dziecka z SGA/IUGR. Postępowaniem z wyboru w przypadku niskorosłości dzieci urodzonych jako SGA/IUGR jest terapia hormonem wzrostu. Wieloletnie doświadczenia wskazują, iż leczenie takie jest skuteczne i stosunkowo bezpieczne. Niektóre dane wskazują, iż poza promowaniem procesów wzrastania, terapia hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako SGA/IUGR zmniejszać może także ryzyko wystąpienia odległych pow kłań upośledzenia wewnątrzmacicznego wzrastania (IUGR), przede wszystkim w postaci otyłości oraz nasilających się od wczesnego dzieciństwa zaburzeń przemian lipidowych, prowadzących w stosunkowo młodym wieku do miażdżycy naczyń krwionośnych, z wszystkimi powikłaniami tej patologii.”</p>	<p>„Brak takich przesłanek”</p>	<p>„Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako SGA/IUGR powinno być finansowane ze środków publicznych, w ramach programu „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR, ICD-10 R62.9)”, zarówno ze względów medycznych, jak i społecznych (uniknięcie patologicznej niskorosłości, z konsekwencjami tej patologii, w postaci zmniejszonej akceptacji takich osób w społeczeństwie oraz w perspektywie kilkunastu lat zmniejszenie częstości występowania lub chociaż zmniejszenie nasilenia niektórych odległych pow kłań IUGR, przede wszystkim w postaci stosunkowo często występujących zaburzeń przemian lipidowych, prowadzących w bardzo młodym wieku do miażdżycy naczyń krwionośnych, z jej powikłaniami.</p> <p>Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako SGA/IUGR wymaga szczególnej ostrożności i precyzyjnego monitorowania. W piśmiennictwie przedmiotu pojawiła się bowiem publikacja (Carel i wsp. 2012) wskazująca na zwiększone ryzyko zgonu osób uprzednio leczonych dużymi dawkami hormonu wzrostu (>1,05 IU/kg/tydz.; >0,35 mg/kg/tydz.). Według autorów tej publikacji większe ryzyko zgonu dotyczy przede wszystkim dzieci z idiopatyczną postacią niskorosłości oraz z niskorosłością związaną z SGA i spowodowane jest większą częstością krwawień do ośrodkowego układu nerwowego i bardzo rzadko spotykanych u dzieci nowotworów kości – osteosarcoma. Co prawda jest to powszechnie krytykowana praca, m.in. na zjazdach i konferencjach Europejskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej</p>

Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
			(ESPE), przede wszystkim za nieprawidłowy dobór próby. Jednak z uwagi na znaczenie przedstawionych przez francuską grupę wyników ESPE zaleciło przeprowadzenie badań celem weryfikacji tych danych, na odpowiednio dużej próbie. Do opublikowania tych danych EMA, jak i FDA nakazały zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku prowadzenia terapii dzieci dużymi dawkami hormonu wzrostu. W podsumowaniu, zarówno EMA, jak i FDA, piszą, iż korzyści wynikające z terapii hormonem wzrostu niskorosłych dzieci z SGA przewyższają ryzyko takiej terapii. Dlatego zalecają prowadzenie takiej terapii, z zachowaniem odpowiedniej ostrożności."
[REDACTED]	„Dzieci niskorosłe bardzo często już od wczesnego dzieciństwa są spychane na margines życia, wykluczane z zabaw i przyjaźni, wyśmiewane. W życiu dorosłym trudniej im znaleźć pracę czy założyć rodzinę. Niskorosłość nie jest uznawana za kalectwo czy ułomność, jednak uznanie ludzi skrajnie niskich jako zdrowych nie spełnia wymagań definicji zdrowia WHO: „Zdrowie to pełny fizyczny, psychiczny i społeczny dobrostan, a nie jedynie nieobecność choroby czy ułomności”. Dlatego uważam, że państwo jest zobligowane do tego, by w miarę możliwości zapobiegać i leczyć niskorosłość. Dzieci z SGA lub IUGR, jeżeli nie nadrobią zaległości wzrostowych w pierwszych 4 latach życia, to nie nadrobią ich już nigdy. Do końca życia pozostaną osobami niskorosłymi ze wszystkimi konsekwencjami z tego wynikającymi. Z badań przeprowadzonych na świecie leczenie dzieci z SGA czy IUGR przynosi bardzo dobre rezultaty i 98% dzieci leczonych hormonem wzrostu w życiu dorosłym osiąga normalny, niewyróżniający wzrost i pozwala na normalne funkcjonowanie w społeczeństwie. Leczenie dzieci hormonem wzrostu nie jest leczeniem tanim, tylko nieliczne polskie rodziny są w stanie ponieść ciężar wieloletniej terapii. Zdecydowana większość dzieci niskorosłych z SGA czy IUGR, bez pomocy państwa, w życiu dorosłym będzie osobami niskorosłymi. Nie dlatego, że nie ma w ich przypadku możliwości terapeutycznych, ale dlatego, że rodziców nie było stać na ich leczenia.”	Brak argumentów	„Ze względu na argumenty przytoczone przeze mnie w punkcie 1, uważam, że wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych przy leczeniu dzieci niskorosłych urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży.”

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990050161 oraz Omnitrope (somatropinum) roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml, 5 wkł. szklanych, kod EAN: 5909990072897, w ramach leków stosowanych w programie lekowym, 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), zostały przekazane do AOTM dnia 24 lipca 2014 r. pismem znak MZ-PLA-460-16088-93/KKU/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.). Wnioskowany lek ma zostać zakwalifikowany od istniejącej grupy limitowej dla somatropiny i być dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Wnioskodawca przedstawił propozycję RSS

Problem zdrowotny

Termin SGA (ang. *small for gestational age*) to określenie zespołu cech dziecka, które urodziło się za małe w stosunku do okresu trwania ciąży. Rozpoznanie SGA stawiane jest, gdy urodzeniowa masa ciała i/lub wzrost noworodka jest mniejsza niż - 2 SDS od średniej płci i wieku ciążowego. Inne źródła mówią też o SGA definiowanym jako urodzeniowa masa ciała poniżej 10. centyla dla krzywej populacyjnej masa urodzeniowa – wiek płodowy. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu, IUGR (ang. *intrauterine growth retardation/restriction*) odnosi się natomiast do płodu, który nie zdołał wykorzystać swojego potencjału wzrastania w trakcie życia płodowego.

Dzieci z wrodzonym niedoborem wzrostu cechują się zbyt niską masą ciała w stosunku do wzrostu i często zbyt małym obwodem głowy. Zazwyczaj stwierdza się złe łaknienie, występują dysmorfie twarzy i mózgowcowości, a wzrost ostateczny jest poniżej normy populacyjnej.

Do terapii niskorosłości w następstwie SGA/IUGR stosuje się hormon wzrostu GH, który podaje się w dawce 0,48–1,44 IU/kg/tydz. (0,16–0,48 mg/kg/tydz.), optymalnie ok. 0,75 IU/kg/tydz. (0,25 mg/kg/tydz.). Leczenie to ma na celu przyspieszenie tempa wzrostu oraz zwiększenie ostatecznego wzrost w wieku dorosłym.

Alternatywne technologie medyczne

Odnaleziono 1 aktualną rekomendację postępowania klinicznego wśród niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży, wydaną przez Międzynarodowe Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej i Towarzystwo Badań nad Hormonem Wzrostu 2007, w której stwierdzono, iż u dzieci z SGA należy rozważyć terapię hormonem wzrostu. Odnaleziono także pozytywną rekomendację NICE 2010, która została opisana w ramach rekomendacji refundacyjnych.

W analizie wnioskodawcy jako komparator wskazano brak leczenia. Agencja uznaje wybór za zasadny.

Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję nie odnaleziono randomizowanych prób klinicznych, oceniających skuteczność preparatu Omnitrope we wnioskowanej populacji. Ocenę skuteczności klinicznej produktu leczniczego Omnitrope oparto na 3 badaniach RCT dla produktu leczniczego Genotropin, czyli produktu referencyjnego dla biopodobnego produktu Omnitrope (w dawce 0,033 mg/kg/dobę) vs brak leczenia u dzieci z SGA/IUGR: Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994.

W badaniu Chaussain 1994 wykazano średni przyrost 4,3 cm w okresie 2 lat leczenia wśród dzieci otrzymujących Genotropin w porównaniu z grupą kontrolną.

W badaniu Butenandt 1997 wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako uzyskanie tempa wzrastania powyżej +1 SDS w grupie Genotropinu vs brak leczenia: w 1 oraz 2 roku leczenia.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy badań wykazano istotną statystycznie przewagę preparatu Genotropin nad brakiem leczenia odnośnie następujących punktów końcowych: wzrostu wyrażonego jako SDS po 2 latach leczenia (metaanaliza 2 badań), wzrostu wyrażonego jako SDS (średnia zmiana) po 2 latach leczenia (metaanaliza 2 badań), tempa wzrastania w 1 roku leczenia wyrażonego w cm/rok (metaanaliza 2 badań) oraz tempa wzrastania w 2 roku leczenia wyrażonego w cm/rok (metaanaliza 2 badań).

W wynikach pojedynczych badań wykazano istotną statystycznie przewagę preparatu Genotropin nad brakiem leczenia odnośnie następujących punktów końcowych: wzrostu wyrażonego jako SDS po 1 roku leczenia, wzrostu wyrażonego jako SDS (średnia zmiana) po 1 roku leczenia, tempa wzrastania – po 1 roku leczenia, tempa wzrastania – po 2 latach leczenia wyrażone w SDS, tempa wzrastania – całkowitego po 2 latach leczenia wyrażone w cm/rok oraz przyrostu masy ciała – średniej zmiany (SD) po 2 latach leczenia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatem Genotropin vs brak leczenia odnośnie następujących punktów końcowych: dojrzewania kośćca – średnia końcowa wieku kostnego w 1 roku leczenia, dojrzewania kośćca – średnia końcowa wieku kostnego w 2 roku leczenia, dojrzewania kośćca – średnia zmiana (SD) wieku kostnego w 1 roku leczenia oraz dojrzewania kośćca – średnia zmiana (SD) wieku kostnego w 2 roku leczenia.

Skuteczność praktyczna

Dane dotyczące długoterminowej oceny skuteczności preparatu Genotropin vs brak leczenia na podstawie metaanalizy wyników fazy *extension* badań Boguszewski 1998, Butenandt 1997, Chaussain 1994 oraz de Zegher 1996 wykazały, iż 2-letnie leczenie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę związane jest z istotną statystycznie przewagą nad brakiem leczenia odnośnie następujących punktów końcowych: tempa wzrastania, wzrostu, masy ciała oraz rocznego przyrostu wieku kostnego (wyłącznie dla metaanalizy 3 badań Boguszewski 1998, Butenandt 1997 de Zegher 1996). W ocenie wyników dla okresu 4 lat uwzględniono dane z 3 badań: Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994, średnia zmiana wzrostu w porównaniu do wartości wyjściowej wyrażona jako SDS wynosiła +1,42 (SD=0,1). Dalsze stosowanie rhGH w dawce 0,033 mg/kg/dobę przez okres 6 lat prowadzi do średniej zmiany wzrostu w porównaniu do wartości wyjściowej wyrażona jako SDS równej +2,00 (SD=0,2), a średni wiek kostny po 6 latach leczenia wynosił 7,4 roku (SD=0,3). Jednakże po 6 latach leczenia wiek kostny był nadal opóźniony w grupie badanej o kilka miesięcy.

Bezpieczeństwo stosowania

W ChPL Omnitrope nie wymieniono działań niepożądanych określonych jako bardzo często występujące ($\geq 1/10$). Do często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: u osób dorosłych: parestezje, sztywność kończyn, bóle stawów i mięśni, obrzęki obwodowe, natomiast u dzieci: przemijające miejscowe reakcje skórne.

Na podstawie wyników opisanych w publikacji Fuhr 2010 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w wyniku podania preparatów Omnitrope i Genotropin należą: ból brzucha, ból głowy, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, obniżone ciśnienie, zawroty głowy, ból w obrębie górnej części brzucha oraz zmęczenie. 95% zdarzeń niepożądanych została uznana za niezwiązane z podaniem rhGH. Spośród 8 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych wystąpiły: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, ból brzucha oraz infekcja dróg moczowych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem leku w badaniu Stanhope 2010 należały: ból głowy, zaczerwienienia, ból w miejscu podania oraz obrzęk o łagodnym nasileniu.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań porównujących Genotropin vs brak leczenia – Boguszewski 1998, Butenandt 1997 oraz Chaussain 1994

W badaniu Boguszewski 1998: nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie utraty pacjentów z badania w okresie 2 lat jego trwania pomiędzy Genotropin vs brak leczenia, natomiast wykazano istotne statystycznie zwiększenie stężenia parametrów laboratoryjnych w grupie Genotropin vs brak leczenia odnośnie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostowego-I (IGF-1) po 1 roku i po 2 latach leczenia oraz białek wiążących IGF-1 (IGFBP-3) po 1 roku i po 2 latach leczenia

W badaniu Butenandt 1997 w odniesieniu do bezpieczeństwa podano, iż w okresie 2 lat leczenia odnotowano 7 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym 5 przypadków dotyczyło konieczności

hospitalizacji z powodu zabiegów chirurgicznych, 1 przypadek infekcji wirusem Epstein-Baara oraz 1 przypadek ostrej ataksji – żadne nie został uznany za prawdopodobnie związany z leczeniem;

W badaniu Chaussain 1994 podano jedynie, iż podczas trwania leczenia nie odnotowano przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była analiza opłacalności stosowania produktu leczniczego Omnitrope u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR, ICD-10 R 62.9).

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie dożywności, maksymalnie do 100 r.ż. Perspektywa płatnika (NFZ) oraz perspektywa wspólna są tożsame.

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, iż terapia somatropiną jest bardziej skuteczna, lecz również droższa od braku leczenia. W wariancie z uwzględnieniem RSS, ICUR dla porównania somatropiny vs brak leczenia wynosi 24 664,28 PLN/QALY i jest niższy niż ustalony obecnie na poziomie 111 381 PLN/QALY próg opłacalności, a tym samym terapia somatropiną jest opłacalna. Natomiast w wariancie bez uwzględnienia RSS, ICUR wynosi 114 293,36 PLN/QALY i nieznacznie przekracza ustalony próg opłacalności, co oznacza, że terapia somatropiną w tym wariancie nie jest opłacalna.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej w wariancie bez uwzględnienia RSS oraz przy progu opłacalności wynoszącym obecnie 111 381 PLN/QALY, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Omnitrope wynosi:

- dla produktu Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 5 mg/1,5 ml: 1 796,35 PLN;
- dla produktu Omnitrope, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/1,5 ml: 3 592, 70 PLN.

co oznacza, że aby produkt Omnitrope był opłacalny w wariancie bez RSS, jego cena wnioskowana musiałaby ulec obniżeniu.

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę w wariancie z uwzględnieniem RSS wykazano, że zmiana żadnego z parametrów nie prowadzi do zmiany wnioskowania odnośnie użyteczności kosztowej terapii lekiem Omnitrope vs brak leczenia, tj. lek Omnitrope pozostaje technologią opłacalną względem braku leczenia przy progu opłacalności ustalonym obecnie na 111 381 PLN/QALY.

W wyniku analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS zmiana wnioskowania odnośnie opłacalności leku Omnitrope wystąpiła w przypadku zmiany następujących parametrów: wieku w momencie rozpoczęcia leczenia, opakowanie Omnitrope, dawki somatropiny, compliance, wieku w momencie zakończenia leczenia, HSDS - wartość końcowa, somatropina, HSDS - wartość końcowa, brak leczenia, użyteczności, stóp dyskontowych oraz wyników badań klinicznych.

Głównymi ograniczeniami analizy były:

- w modelu wykorzystano wiele danych pochodzących z różnych źródeł, w tym źródeł zagranicznych, w związku z tym wyniki wyznaczone w oparciu o modelowanie obarczone są pewnymi ograniczeniami,
- dane o skuteczności klinicznej zaczerpnięto z badań RCT o krótkim okresie obserwacji (2 lata), w związku z tym niezbędną była ekstrapolacja wyników 2-letniego okresu obserwacji na całe życie pacjenta.

Agencja zweryfikowała analizę wnioskodawcy pod kątem poprawności wprowadzonych do modelu danych oraz użytych formuł obliczeniowych. Z uwagi na marginalny wpływ zidentyfikowanych błędów zarówno w opisach analizy, jak i w skoroszycie kalkulacyjnym modelu (tj. podwyższenie wartości ICUR w zależności od wariantu z RSS lub bez odpowiednio o 3 lub 11 groszy) odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wnioskodawcy miała na celu oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ refundacji produktu leczniczego Omnitrope zawierającego somatropinę, w leczeniu zaburzeń wzrostu dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży SGA/IUGR.

Uwzględniono kwalifikację leku Omnitrope do istniejącej grupy limitowej dla somatropiny nr 1077.0. oraz przyjęto 13-letni horyzont czasowy, w czasie którego nastąpi stabilizacja wydatków płatnika.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca wyznaczył na podstawie danych literaturowych oraz założeń własnych zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

W wariancie podstawowym liczebność populacji oszacowano na poziomie docelowym ok. 1,4 tys. chorych rocznie (w wariancie min-max odpowiednio 1,1 tys. – 2,0 tys.). Założono przy tym, że w pierwszych latach analizy do programu włączane będą dzieci, które ukończyły 4., 5., 6., 7. i 8. r.ż. (w wariancie maksymalny uwzględniono granicę 12 r.ż.), a także przyjęto, że średnia długość leczenia w ramach programu lekowego wyniesie 7 lat.

Rozważano 2 scenariusze: istniejący - brak refundacji somatropiny w leczeniu dzieci z SGA/IUGR oraz nowy – objęcie refundacją somatropiny w ramach programu lekowego. W analizie uwzględnione zostały bezpośrednio koszty medyczne, związane z leczeniem pacjentów w omawianym stanie zdrowia, do których zaliczono koszt leku z/bez RSS, koszt kwalifikacji do programu lekowego, koszt monitorowania w ramach programu lekowego, koszt monitorowania pacjentów nieleczonych somatropiną.

Wyniki analizy wnioskodawcy wykazały, że objęcie refundacją somatropiny we wnioskowanym wskazaniu z uwzględnieniem propozycji RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. 3,8 mln PLN w 2015 roku do ok. 12,9 mln PLN w 2022 roku w wariancie podstawowym, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 6-7 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariancie podstawowym od ok. 16,3 mln PLN w 2015 roku do ok. 60,5 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 30 mln PLN rocznie.

W maksymalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją somatropiny z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. 12,2 mln PLN w 2015 roku do ok. 26,1 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 8-10 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariancie maksymalnym od ok. 53,5 mln PLN w 2015 roku do ok. 123,8 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 41 mln PLN rocznie.

W minimalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją somatropiny z uwzględnieniem RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów od ok. 2,9 mln PLN w 2015 roku do ok. 9,8 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 5 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariancie minimalnym od ok. 12,3 mln PLN w 2015 roku do ok. 45,8 mln PLN w 2022 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 22-23 mln PLN rocznie.

W trakcie weryfikacji analizy wnioskodawcy Agencja zidentyfikowała szereg ograniczeń przedstawionych wyników, a także kilka błędów obliczeniowych w załączonym skoroszycie kalkulacyjnym BIA. W związku z niepewnością dotyczącą oszacowanej liczebności populacji docelowej, Agencja w obliczeniach własnych uwzględniła dane dostarczone przez ankietowanych ekspertów klinicznych oraz poprawiła stwierdzone wcześniej błędy obliczeniowe w skoroszycie kalkulacyjnym.

Uwzględnienie nowych parametrów analizy pozwoliło na wyznaczenie liczebności populacji docelowej na poziomie maksymalnym ok. 3,4 tys. w 2022 r. oraz docelowej liczebności chorych w kolejnych latach na zbliżonym poziomie równym ok. 2,1 tys. Oszacowania Agencji są zbliżone do bezpośrednich wartości dotyczących liczby chorych z SGA/IUGR przedstawionych w stanowiskach eksperckich.

Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że objęcie refundacją somatropiny we wnioskowanym wskazaniu z uwzględnieniem propozycji RSS będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ od ok. 14,0 mln PLN w 2015 roku do ok. 21,4 mln PLN w 2023 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 11 mln PLN rocznie. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariancie podstawowym od poziomu ok. 62,1 mln PLN w 2015 roku do ok. 100,2 mln PLN w 2023 roku, a w kolejnych latach ustabilizuje się na poziomie ok. 51 mln PLN rocznie.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji dotyczących finansowania somatropiny. 3 pozytywne rekomendacje dotyczyły wnioskowanego wskazania: leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR): HAS 2014 (dla leku Omnitrope), SMC 2010 (dla leku Omnitrope) oraz NICE 2010 (dla leków Omnitrope oraz Genotropin).

13. Źródła

Piśmiennictwo

Boguszewski 1998	Boguszewski, M., Albertsson-Wikland, K., Aronsson, S., Gustafsson, J., Hagenas, L., Westgren, U., Westphal, O., Lipsanen-Nyman, M., Sipila, I., Gellert, P., Muller, J., and Madsen, B. (1998): Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. <i>Acta Paediatr.</i> , 87:257-263
Bryant 2002	Bryant J, Cave C, Mihaylova B, Chase D, McIntyre L, Gerard K, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2002;6(18).
Butenandt 1997	Butenandt, O. and Lang, G. (1997): Recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. German Study Group. <i>J. Pediatr. Endocrinol. Metab.</i> , 10:275-282
CADTH 2013	CDEC FINAL RECOMMENDATION, Somatotropin, http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0333_complete_Genotropin-GHD-P_Dec-23-13.pdf (data dostępu: 25.09.2014 r.)
Carel 2012	Carel, J.C., Ecosse, E., Landier, F., Meguellati-Hakkas, D., Kaguelidou, F., Rey, G., and Coste, J. (2012): Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: Preliminary report of the French SAGhE study. <i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i> , 97:416-425
Chaussain 1994	Chaussain, J.L., Colle, M., and Landier, F. (1994): Effects of growth hormone therapy in prepubertal children with short stature secondary to intrauterine growth retardation. <i>Acta Paediatr. Int. J. Paediatr. Suppl.</i> , 83:74-76
ChPL Omnitrope	Charakterystyka Produktu Lecznicznego Omnitrope
Christensen 2010a	Christensen T, Buckland A, Bentley A, Djurhuus C, Baker-Searle R. Cost-effectiveness of somatotropin for the treatment of short children born small for gestational age. <i>Clin Ther.</i> 2010 Jun;32(6):1068-82. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.05.012
Christensen 2010b	Christensen T, Fidler C, Bentley A, Djurhuus C. The cost-effectiveness of somatotropin treatment for short children born small for gestational age (SGA) and children with growth hormone deficiency (GHD) in Sweden. <i>J Med Econ.</i> 2010 Mar;13(1):168-78
Crabbe 2008	Crabbe, R., von Holtey, M., Engrand, P., and Chatelain, P. (2008): Recombinant human growth hormone for children born small for gestational age: Meta-analysis confirms the consistent dose-effect relationship on catch-up growth. <i>J. Endocrinol. Invest.</i> , 31:346-351
Dahlgren 2005	Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. <i>Pediatr Res.</i> 2005 Feb;57(2):216-22
de Zegher 1996,	de Zegher, F., Albertsson-Wikland, K., Wilton, P., Chatelain, P., Jonsson, B., Lofstrom, A., Butenandt, O., and Chaussain, J.L. (1996): Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: Metanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. <i>Acta Paediatr. Int. J. Paediatr. Suppl.</i> , 85:27-31
de Zegher 1997	de Zegher, F., Butenandt, O., Chatelain, P., Albertsson-Wikland, K., Jonsson, B., Lofstrom, A., and Chaussain, J.L. (1997): Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: reappraisal of the rate of bone maturation over 2 years and metanalysis of height gain over 4 years. <i>Acta Paediatr. Suppl.</i> , 423:207-212
de Zegher 2000	de Zegher, F., Albertsson-Wikland, K., Wollmann, H.A., Chatelain, P., Chaussain, J.L., Lofstrom, A., Jonsson, B., and Rosenfeld, R.G. (2000): Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: Growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. <i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i> , 85:2816-2821
Dubiel 2008	Dubiel M, Krajewski M, Pietryga M, Tretyn A, Bręborowicz G, Lindquist P, Gudmundsson S. Biometria płodowa dla przedziału od 20 do 42 tygodnia ciąży w polskiej populacji. <i>Ginekol Pol.</i> 2008, 79, 746-753
EP2K-99-PhIII/EP2K-00-PhIII0/ EP2K-00-PhIIIAQ	Romer T, Peter F, Saenger P, Starzyk J, Koehler B, Korman E, Walczak M, Wasik R, Ginalska-Malinowska M, Solyom E, Berghout A. Efficacy and safety of a new ready-to-use recombinant human growth hormone solution. <i>J Endocrinol Invest.</i> 2007 Jul-Aug;30(7):578-89
EP2K-99-PhIII/EP2K-00-PhIII0/ EP2K-00-PhIIIAQ	Romer T, Saenger P, Peter F, Walczak M, Le Bouc Y, Khan-Boluki J, Berghout A. Seven years of safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope in the treatment of growth hormone deficient children: results of a phase III study. <i>Horm Res.</i> 2009;72(6):359-69
Fuhr 2010	Fuhr U, Tuculanu D, Berghout A, Balsler S, Schwebig A, Saenger P. Bioequivalence between novel ready-to-use liquid formulations of the recombinant human GH Omnitrope and the original lyophilized formulations for reconstitution of Omnitrope and Genotropin. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2010 Jun;162(6):1051-8
HAS 2014	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Omnitrope, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13332_OMNITROPE_QD_INS_Avis2_CT13332.pdf (data dostępu: 25.09.2014 r.)
ISPEGHRS 2007 Clayton 2007	P. E. Clayton, S. Cianfarani, P. Czernichow, G. Johannsson, R. Rapaport, A. Rogol Consensus statement: Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society; <i>The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> , 2007; 92 (3): 804–810

Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży

Jackowska 2011	Jackowska T., <i>Pediatrics: Diagnostyka i Leczenie</i> tom II.; rozdz. 32. Choroby endokrynologiczne, wydanie I, Lublin 2011
Krysiak 2007	Krysiak R., Gdula-Dymek A., Bednarska-Czerwińska A., Okopień B., <i>Growth hormone therapy in children and adults, Pharmacological Reports</i> 2007, 59, 500-516
Loftus 2010	Loftus, J., Heatley, R., Walsh, C., and Dimitri, P. (2010): Systematic review of the clinical effectiveness of genotropin (somatropin) in children with short stature. <i>J. Pediatr. Endocrinol. Metab.</i> , 23:535-551
Lustig 2004	Lustig RH. Optimizing growth hormone efficacy: An evidence-based analysis. <i>Horm Res.</i> 2004;62(Suppl 3): 93-97
Maiorana 2009	Maiorana, A. and Cianfarani, S. (2009): Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age (Provisional abstract). <i>Pediatrics</i> , 124:e519-e531
NICE 2010	http://www.nice.org.uk/guidance/TA188/chapter/1-guidance
Opinia Prof. A. Lewińskiego	Opinia Prof. dr hab. Andrzeja Lewińskiego z dnia 08.09.2014
Opinia Prof. M. Walczaka	Opinia Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Walczaka z dnia 05.09.2014 r.
PATRO (Pfaffle 2013)	Pfaffle R, Otfried Schwab K, Marginean O, et al. Design of, and First Data From, PATRO Children, a Multicentre, Noninterventional Study of the Long-term Efficacy and Safety of Omnitrope® in Children Requiring Growth Hormone Treatment, <i>Ther Adv in Endo and Metab.</i> 2013;4(1):3-11
PBAC 2014	PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING AGENDA MARCH 2014 PBAC MEETING, 12 February 2014 http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/03-2014 (data dostępu: 25.09.2014 r.)
Schwarz 2012	Schwarz, H.P., Birkholz, D., Metreveli, D., Horneff, G., Galesanu, C., Khan-Boluki, J., and Schuck, E. (2012): One-year data from a long-term phase IV study of omnitrope (registered trademark) (rhGH) in 269 short children born small for gestational age (SGA). <i>Horm. Res. Paediatr.</i> , 78:212
SMC 2010	SMC, Somatropin for injection, 5mg/mL vial of powder and solvent for solution for subcutaneous injection and 3.3mg/mL and 6.7mg/mL penfill cartridge of solution for subcutaneous injection (OmnitropeÖ) No. (598/10)
Stanhope 2010	Stanhope R, Sörgel F, Gravel P, Pannatier Schuetz YB, Zabransky M, Muenzberg M. Bioequivalence studies of omnitrope, the first biosimilar/rhGH follow-on protein: two comparative phase 1 randomized studies and population pharmacokinetic analysis. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2010 Nov;50(11):1339-48
Takeda 2010	Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, Welch K, Bryant J. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv
Takeda 2010	Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, Welch K, Bryant J. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv. doi: 10.3310/hta14420.
Van Pereren 2003	Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2003 Aug;88(8):3584-90
Vitova 2013	Vitova V, Tichopad A, Novy J, Masilkova S. Cost-Effectiveness of Somatropin Administration with Increased Adherence Due to Monitoring Compared to Non-Monitored Administration in Patients with Growth Hormone Deficiency. Poster dostępny online: http://www.ceeor.com/web/UserFiles/File/Poster_Saizen_nahled.pdf , data dostępu 17 stycznia 2014 r.
Walczak 2011	Walczak M., Hipotrofia wewnątrzmaciczna jako wskazanie do leczenia hormonem wzrostu, <i>Endokrynologia Pediatryczna Czasopismo polskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej</i> , Tom. 10/2011 Nr 3(36)
Wiśniewski 2009	Wiśniewski A., Dziecko rodzące się z niedoborem długości ciała oraz zagrożone od dzieciństwa niedoborem wzrostu <i>Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism</i> 2009, 15, 3, 210-215 ISSN 1234-625X
Zgliczyński 2011	Zgliczyński W., Romer T.E., <i>Wielka Interna: Endokrynologia część 1, Niedobór wzrostu</i> , Wydanie I, Warszawa 2011

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Omnitrope®, Kraków 2014
- Zal. 2.- [REDACTED], Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) stosowanego u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9), wersja z naniesionymi uwagami w sprawie wymagań minimalnych; data zakończenia 22.08.2014, Kraków 2014;
- Zal. 3. [REDACTED] Analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9), wersja z naniesionymi uwagami w sprawie wymagań minimalnych; data zakończenia 22.08.2014, Kraków 2014,
- Zal. 4. [REDACTED] Analiza wpływu finansowania produktu leczniczego Omnitrope® (somatropina) u dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA/IUGR) (ICD-10 R 62.9) na system ochrony zdrowia, wersja z naniesionymi uwagami w sprawie wymagań minimalnych; data zakończenia 22.08.2014, Kraków 2014