



**Somatrogon (Ngenla[®]) w leczeniu dzieci
i młodzieży w wieku 3 lat i starszych
z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi
niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu**

Odpowiedź na pismo
nr OT.423.1.48.2023.8.ML

Warszawa, 2024

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Spis treści

Spis treści	3
Uwagi do całości analiz	4
Uwaga 1.	6
Uwaga 2.	9
Uwaga 3.	10
Uwaga 4.	13
Uwaga 5.	15
Uwaga 6.	25
Uwaga 7.	27
Uwaga 8.	28
Uwaga 9.	30
Prośba 1.	31
Prośba 2.	32
Prośba 3.	33
Bibliografia	34

Uwagi do całości analiz

„Analizy przedłożone przez wnioskodawcę są niespójne względem zapisów uzgodnionego programu lekowego (PL) „Leczenie niskorostłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)” w zakresie dawkowania somatrogonu. W analizie klinicznej (AKL), analizie ekonomicznej (AE) oraz analizie ekonomicznej (AE) uwzględniono dawkę 0,66 mg/kg mc./tydzień, natomiast zgodnie z zapisami PL możliwa jest modyfikacja dawkowania w oparciu o ChPL leku Ngenla. Zgodnie z zapisami ChPL dawkę somatrogonu można w razie konieczności dostosować na podstawie tempa wzrastania, działań niepożądanych, masy ciała i stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 w surowicy. Proszę o dostosowanie analiz tak, aby zachowywały spójność w zakresie zapisów PL dotyczących dawkowania.”

Odpowiedź:

Zapisy programu lekowego w zakresie dawkowania somatrogonu oparte są o Charakterystykę Produktu Leczniczego Ngenla®. W ChPL Ngenla® zalecana dawka somatrogonu to 0,66 mg/kg masy ciała podawane raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napętniony można ustawić na dawkę przepisana przez lekarza, którą następnie podaje się pacjentowi. Dawkę można zaokrąglić w górę lub w dół w oparciu o specjalistyczną wiedzę lekarza na temat indywidualnych potrzeb pacjenta. W ChPL istnieją zapisy o tym, że w razie konieczności można dostosować dawkę somatrogonu na podstawie tempa wzrastania, działań niepożądanych, masy ciała czy stężenia IGF-1 w surowicy, jednak brak jest informacji o konkretnej dawce leku o jaką potencjalnie miałyby być zmieniona. W ChPL można znaleźć jedynie zapis dotyczący zmniejszenia dawki somatrogonu o 15% w przypadku pacjentów, u których stężenie IGF-1 w surowicy jest większe niż średnia wartość referencyjna dla wieku i płci o wartość SDS większą niż 2 oraz, że u niektórych pacjentów może zaistnieć konieczność więcej niż jednego zmniejszenia dawki. W ChPL istnieje wyraźny zapis, że nie należy zmieniać dawki, chyba że zostanie to zalecone przez lekarza.

Ponadto, nie badano stosowania pojedynczych dawek somatrogonu, większych niż 0,66 mg/kg mc./tydzień. W badaniach somatrogonu III fazy, w tym w badaniu rejestracyjnym, włączonych do analiz (CP-4-006 (Deal 2022) i C0311002 (Maniatis 2022)) somatrogon podawano raz na tydzień wyłącznie w dawce 0,66 mg/kg, zgodnie z zapisami ChPL. Mniejsze niż 0,66 mg/kg mc./tydzień dawki somatrogonu testowano w wielośrodkowym badaniu fazy IIa CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) mającym na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i określenie optymalnej dawki leku. Dawki somatrogonu niższe niż 0,66 mg/kg mc./tydzień (tj. 0,25 mg/kg i 0,48 mg/kg/tydzień) podawano w czasie 3 spośród prezentowanych w publikacjach 6 lat trwania badania (po III okresie badania wszyscy pacjenci leczeni byli dawką zgodną z ChPL). Niemniej jednak w odpowiedzi na Uwagę 1 w ramach uzupełnienia analizy klinicznej przedstawiono wyniki 12-miesięcznej obserwacji dla wszystkich dawek somatrogonu tj. 0,25 mg/kg, 0,48 mg/kg i 0,66 mg/kg. Badanie fazy IIa stanowiło podstawę do rozpoczęcia badania fazy III u dzieci z GHD z zastosowaniem pojedynczego cotygodniowego wstrzyknięcia somatrogonu w dawce 0,66 mg/kg/tydzień. Innymi słowy pozostałe dawki stosowane podczas badania miały charakter eksploracyjny.

W ramach aktualizacji wyników analizy wpływu na budżet oraz analizy ekonomicznej (Uwaga 5.) pozostawiono dawkowanie somatrogonu zgodne z zapisem w ChPL. Pomimo możliwości dostosowania dawki leku (zmniejszenie/zwiększenie) wydaje się jednak, że średnio

najczęstszą przyjmowaną dawką przez pacjentów będzie wartość 0,66 mg/kg masy ciała, czyli wartość nominalna prezentowana w ChPL. Wyniki analiz BIA oraz AE będą uwzględniały zatem parametr wejściowy w postaci dawki uśredniony dla docelowej populacji, a zatem w założeniu najbardziej wiarygodny.

Uwaga 1.

„Przeгляд, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia kryterium zgodności, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).

W AKL nie przedstawiono wyników dla dawki innej niż 0,66 mg/kg mc./tydzień, natomiast zgodnie z zapisami PL możliwa jest modyfikacja dawkowania w oparciu o ChPL leku Ngenla.”

Odpowiedź:

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Ngenla® zalecana dawka somatrogonu to 0,66 mg/kg masy ciała podawane raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napętniony można ustawić na dawkę przepisana przez lekarza, którą następnie podaje się pacjentowi. Dawkę można zaokrąglić w górę lub w dół w oparciu o specjalistyczną wiedzę lekarza na temat indywidualnych potrzeb pacjenta. W ChPL istnieją zapisy o tym, że w razie konieczności można dostosować dawkę somatrogonu na podstawie tempa wzrastania, działań niepożądanych, masy ciała czy stężenia IGF-1 w surowicy, jednak brak jest informacji o konkretnej dawce leku o jaką potencjalnie miałyby być zmieniona. W ChPL można znaleźć jedynie zapis dotyczący zmniejszenia dawki somatrogonu o 15% w przypadku pacjentów, u których stężenie IGF-1 w surowicy jest większe niż średnia wartość referencyjna dla wieku i płci o wartość SDS większą niż 2 oraz, że u niektórych pacjentów może zaistnieć konieczność więcej niż jednego zmniejszenia dawki. W ChPL istnieje wyraźny zapis, że nie należy zmieniać dawki, chyba że zostanie to zalecone przez lekarza.

Ponadto, nie badano stosowania pojedynczych dawek somatrogonu, większych niż 0,66 mg/kg mc./tydzień. W badaniach somatrogonu III fazy, w tym w badaniu rejestracyjnym, włączonych do analizy klinicznej (CP-4-006 (Deal 2022) i C0311002 (Maniatis 2022)) somatrogon podawano raz na tydzień wyłącznie w dawce 0,66 mg/kg, zgodnie z zapisami ChPL. Mniejsze niż 0,66 mg/kg mc./tydzień dawki somatrogonu testowano w wielośrodowym badaniu fazy IIa CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) mającym na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i określenie optymalnej dawki leku. Badanie CP-4-004 składało się z pięciu okresów leczenia (I, II, III, IV i V). W czasie dwóch pierwszych okresów leczenia, stanowiących główną część badania, somatrogon podawano raz w tygodniu w 3 dawkach: 0,25 mg/kg, 0,48 mg/kg i 0,66 mg/kg. W I okresie leczenia wszyscy pacjenci z grupy somatrogonu otrzymywali lek raz w tygodniu w dawce 0,25 mg/kg przez pierwsze 2 tygodnie, z dawkami zwiększonymi stopniowo co 2 tygodnie, do maksymalnej przydzielonej dawki, którą następnie utrzymywano przez pozostałą część I okresu badania i II okres badania (łącznie 12 miesięcy). Przedłużona faza badania składała się z trzech okresów obserwacji (III, IV i V). Okres III składał się z dodatkowych 12 miesięcy przy pierwotnym poziomie dawki somatrogonu; pacjenci, którzy otrzymali somatropinę (Genotropin®) w badaniu głównym, zostali ponownie losowo przydzieleni do jednego z trzech schematów dawkowania somatrogonu. W ramach okresów IV i V badania wszyscy uczestnicy przyjmowali somatrogon raz w tygodniu w dawce 0,66 mg/kg mc.

Wyniki skuteczności dla eksploracyjnych dawek somatrogonu niższych niż 0,66 mg/kg/tydzień w badaniu CP-4-004 przedstawione zostały w publikacji Zelinska 2019 oraz na stronie clinicaltrials.gov wyłącznie dla 12-miesięcznego okresu obserwacji (okresy I i II badania). Wyniki wskazały, że wśród trzech kohort pacjentów leczonych somatrogonem

średnie tempo wzrastania było najniższe w grupie otrzymującej somatrogen w dawce 0,25 mg/kg/tydzień (10,4 cm/rok) i najwyższe w grupie z dawką 0,66 mg/kg/tydzień (11,93 cm/rok). U pacjentów leczonych somatrogenem w dawkach 0,25 i 0,48 mg/kg/tydzień wykazano mniejsze średnie roczne tempo wzrastania (odpowiednio $10,4 \pm 2,6$ i $11,0 \pm 2,3$ cm/rok) w porównaniu ze stosowaną raz dziennie somatropiną ($12,5 \pm 2,1$ cm/rok), podczas gdy grupa otrzymująca dawkę 0,66 mg/kg/tydzień somatrogenu wykazała odpowiedź porównywalną z hGH ($11,9 \pm 3,5$ cm/rok). Średni przyrost w trzech grupach dawek somatrogenu po 12 miesiącach leczenia wahał się od 1,09 do 1,45 SDS. Wyłącznie wysoka dawka somatrogenu (0,66 mg/kg/tydz.) wykazała wzrost Ht SDS porównywalny z grupą kontrolną (odpowiednio 1,45 vs 1,51). Wyniki skuteczności zestawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Skuteczność somatrogenu w porównaniu z somatropiną w głównej 12-miesięcznej części badania fazy IIa CP-4-004 (Zelinska 2017*).

Punkt końcowy	Somatrogen			Somatropina
	0,25 mg/kg/tydzień (N=13)	0,48 mg/kg/tydzień (N=15)	0,66 mg/kg/tydzień (N=13)	0,24 mg/kg/tydzień (N=11)
Tempo wzrastania w ujęciu rocznym w 12. miesiącu leczenia, cm/rok (SD)	10,4 (2,6)	11,0 (2,3)	11,9 (3,5)	12,5 (2,1)
Tempo wzrastania w ujęciu rocznym w 6. miesiącu leczenia, cm/rok (SD)	11,8 (3,6)	12,5 (2,4)	13,5 (5,0)	15,0 (2,9)
Zmiana SDS wzrostu w 6. miesiącu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej	0,65 (0,36)	0,75 (0,25)	0,90 (0,39)	1,00 (0,35)
Zmiana SDS wzrostu w 12. miesiącu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej	1,09 (0,53)	1,19 (0,49)	1,45 (0,61)	1,51 (0,47)
Zmiana SDS IGF-1 w 12. miesiącu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej	-0,46 (1,19)	-0,03 (1,30)	0,36 (0,71)**	-0,02 (1,49)

* uzupełniono na podstawie danych ze strony clinicaltrials.gov

** N=14

W zakresie analizy bezpieczeństwa nie pojawiły się żadne niepokojące sygnały odnośnie stosowania somatrogenu w dawkach mniejszych niż 0,66 mg/kg/tydzień (liczba zgłaszanych zdarzeń niepożądanych była z reguły mniejsza w przypadku niższych dawek somatrogenu). Wyniki przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Bezpieczeństwo somatrogonu w porównaniu z somatropiną w głównej 12-miesięcznej części badania fazy IIa CP-4-004 (Zelinska 2017).

Zdarzenie niepożądane	Somatrogon			Somatropina
	0,25 mg/kg/tydzień (N=13)	0,48 mg/kg/tydzień (N=15)	0,66 mg/kg/tydzień (N=14)	0,24 mg/kg/tydzień (N=11)
Jakiegokolwiek AE zaistniałe w trakcie leczenia	9 (69,2%)	10 (66,7%)	10 (71,4%)	8 (72,7%)
Jakiegokolwiek AE potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem	2 (15,4%)	2 (13,3%)	5 (35,7%)	0 (0%)
AE potencjalnie, prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem				
Niedokrwistość	0 (0%)	2 (13,3%)	2 (14,3%)	0 (0%)
Niedoczynność nadnerczy	1 (7,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Wtórna niedoczynność kory nadnerczy	0 (0%)	1 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Rumień	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,1%)	0 (0%)
Obrzęk	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,1%)	0 (0%)
Krwiak	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,1%)	0 (0%)
Nieprawidłowa glikemia na czczo	1 (7,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Krwiomocz	0 (0%)	0 (0%)	1 (7,1%)	0 (0%)

Jak opisano powyżej badanie CP-4-004 miało na celu między innymi ustalenie optymalnej dawki somatrogonu. Analiza wyników wskazała, iż dawka somatrogonu 0,66 mg/kg/tydz. wiązała się z najwyższą skutecznością tj. rocznym HV, HV SDS i Dht SDS, z wartościami zbliżonymi do somatropiny stosowanej raz dziennie. Stąd w dalszej części badania (okresy IV i V) wszyscy pacjenci leczeni byli dawką zapisaną w ChPL tj. 0,66 mg/kg/tydzień. Badanie fazy IIa stanowiło zatem podstawę do rozpoczęcia badania fazy III u dzieci z GHD z zastosowaniem pojedynczego cotygodniowego wstrzyknięcia somatrogonu w dawce 0,66 mg/kg/tydzień. Innymi słowy pozostałe dawki stosowane podczas badania miały charakter eksploracyjny.

Uwaga 2.

„Przeгляд, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej. (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).

W AKL nie wskazano dla których punktów końcowych przyjęto hipotezę non-inferiority oraz nie przedstawiono założonej wielkości marginesu „non-inferiority”.

Odpowiedź:

Hipotezę *non-inferiority* testowano w randomizowanym badaniu klinicznym CP-4-006 (Deal 2022) w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego badania tj. rocznego tempa wzrastania (HV) (cm/rok) po 12 miesiącach leczenia. Hipotezę *non-inferiority* testowano w zakresie tempa wzrastania przy założonym marginesie -1,8 cm/rok. Innymi słowy, równoważność somatrogonu w porównaniu z somatropiną stwierdzono wówczas, gdy dolna granica dwustronnego 95%CI dla średniej różnicy w leczeniu somatrogon vs. somatropina w zakresie I-rzędowego punktu końcowego wyniosła $\geq -1,8$ cm/rok.

W przypadku pozostałych badań włączonych do analizy klinicznej tj. C0311002 (Maniatis 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2023) brak było postawionej hipotezy.

Uwaga 3.

„Przeгляд, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

W analizie klinicznej nie zawarto informacji o punkcie końcowym immunogenność (m.in. Tabela 11 str. 38) oraz wyników dla tego punktu końcowego, nie przedstawiono odsetka pacjentów, u których wykryto ADA (ang. anti-drug antibodies) i NAb (ang. neutralising antibodies) dla badania CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2022). Nie uwzględniono również przestrzegania przyjmowania leku (ang. adherence) jako punktu końcowego w głównym badaniu CP-4-006 oraz OLE CP-4-004. Proszę o uwzględnienie ww. punktów końcowych.”

Odpowiedź:

Immunogenność oceniano w obu wskazanych badaniach klinicznych włączonych do analizy tj. w badaniu CP-4-006 (Deal 2022) oraz CP-4-004 (Zelinska 2017, Zadik 2022). W głównej części badania CP-4-006 obecność przeciwciał przeciwlekowych (ADA) czy przeciwciał neutralizujących (NAbs) przedstawiono dla 12-miesięcznego okresu leczenia (dowolny moment badania). Wyniki fazy przedłużonej badania CP-4-006 przedstawione w ramach abstraktu konferencyjnego Wajnrajch 2021 nie obejmują wyników dotyczących immunogenności. Ocenę przeciwciał przeciwlekowych (ADA) i przeciwciał neutralizujących (NAbs) przeprowadzono w 6. i 12. miesiącu okresu III badania CP-4-004, a następnie co 12 miesięcy.

Przestrzeganie przyjmowania leku (ang. *adherence*) stanowiło punkt końcowy głównego badania CP-4-006 oraz przedłużonej fazy badania CP-4-004. W badaniu CP-4-006 (Deal 2022) przestrzeganie leczenia somatrogonem i somatropiną oceniano według następującej metody: wskaźnik przestrzegania zaleceń (liczba podanych dawek/liczba przewidywanych dawek) × 100, gdzie liczba podanych dawek stanowiła różnicę między liczbą oczekiwanych dawek a liczbą pominiętych dawek. Pacjenci zgłaszali pominięcie lub opóźnienie podania dawki w dzienniczku pacjenta. Wszystkie zużyte i nieużywane urządzenia do wstrzykiwań zwracano podczas wizyt badawczych i rejestrowano ilość użytego i niewykorzystanego badanego leku. Podobnie podczas fazy przedłużonej badania CP-4-004 przestrzeganie leczenia somatrogonem oceniano poprzez porównanie oczekiwanej i rzeczywistej liczby podanych dawek. Dzienniki pacjentów i fiolki z iniekcjami były zwracane podczas wizyt kontrolnych (wykluczono dawki podzielone).

Immunogenność

Spośród 109 pacjentów leczonych somatrogonem u 84 (77,1%) pacjentów w dowolnym momencie 12-miesięcznego okresu badania CP-4-006 stwierdzono obecność przeciwciał przeciwlekowych (ADA). Spośród 115 leczonych somatropiną obecność ADA stwierdzono u 18 (15,6%) pacjentów. Analizy *post hoc*, w zakresie których porównywano wyniki danego punktu końcowego ze statusem ADA wskazały, że obecność przeciwciał przeciwlekowych nie miała wpływu na bezpieczeństwo ogólne (np. zdarzenia niepożądane) ani skuteczność (np. tempo wzrastania) podczas głównej części badania. Co więcej, nie wykazano dowodów na to, by obecność przeciwciał przeciwlekowych miała działanie neutralizujące w zakresie bezpieczeństwa czy skuteczności.

Dane dotyczące immunogenności z badania CP-4-004 dla 12-miesięcznego okresu obserwacji (okresy I-II) wykazały niskie miano przeciwciał nieneutralizujących. Ogólna częstość występowania przeciwciał przeciwciałekowych (ADA) była podobna w przypadku somatrogonu i somatropiny. Dla somatrogonu częstość występowania ADA odnotowano na poziomie 11,9% (5 spośród 42 pacjentów; trzech pacjentów w kohorcie z dawką 0,48 mg/kg/tydzień [20,0%] i dwóch w kohorcie dawką 0,66 mg/kg/tydzień [14,3%]) oraz 9,1% (1/11) dla grupy z somatropiną. Nie zaobserwowano przeciwciał anty-CTP. W trakcie badania nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych związanych z obecnością przeciwciał. Podczas długoterminowej obserwacji w badaniu CP-4-004 (Zelinska 2017) łącznie 18 (37,5%) spośród 48 uczestników uzyskało pozytywny wynik testu na obecność ADA podczas OLE. Spośród wskazanych 18 uczestników u 10 (55,6%) stwierdzono obecność ADA również w głównej części badania, a pięciu otrzymywało somatropinę. Wśród uczestników, u których wynik testu na obecność ADA był pozytywny, swoistość wobec hGH (anty-hGH) i CTP (anty-CTP) zaobserwowano odpowiednio u 16/18 i 3/18 uczestników. Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w rocznego tempa wzrastania (HV) lub zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) pomiędzy pacjentami ADA-dodatnimi i ADA-ujemnymi. Żaden z pacjentów nie uzyskał pozytywnego wyniku na obecność przeciwciał neutralizujących (NAbs) podczas trwania OLE.

Przestrzeżenie przyjmowania leku

Ogólny wskaźnik przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leku (ang. *adherence*) w głównej części badania CP-4-006 (Deal 2022) trwającej 12 miesięcy wyniósł 99,6%, przy czym wysoki poziom przestrzegania zaleceń zaobserwowano zarówno w grupie otrzymującej somatrogen (99,4%), jak i somatropinę (99,7%). Najniższy wskaźnik przestrzegania zaleceń zaobserwowany u indywidualnego pacjenta wyniósł 87,5% w grupie somatrogonu i 91,5% w grupie somatropiny. W fazie przedłużonej badania CP-4-004 tj. w ciągu 5 lat (okresy III-V) średni wskaźnik zgodności uczestników w zakresie stosowania somatrogonu był na podobnym poziomie i wynosił 98%.

Dane zestawiono w formie tabelarycznej poniżej.

Tab. 3. Porównanie somatrogonu z somatropiną w zakresie immunogenności oraz przestrzegania przyjmowania leku.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Somatrogen, % (N)	Somatropina, % (N)
Immunogenność				
Obecność przeciwciał przeciwciałekowych (ADA)	CP-4-006	12 miesięcy	77,1% (N=109)	15,6% (N=115)
	CP-4-004	12 miesięcy (okresy I-II)	11,9% (N=42)**	9,1% (N=11)
		60 miesięcy* (okresy III-V)	37,5% (N=48)	n.d.
Przestrzeżenie przyjmowania leku (ang. <i>adherence</i>)				
Przestrzeżenie zaleceń dot. przyjmowania leku	CP-4-006	12 miesięcy	99,4% (N=109)	99,7% (N=115)
	CP-4-004	60 miesięcy* (okresy III-V)	98% (N=48*)	n.d.

n.d. - nie dotyczy

* 48 pacjentów zostało losowo przydzielonych do okresu III badania OLE

**** 3 pacjentów w kohorcie z dawką 0,48 mg/kg/tydzień (20,0%) i dwóch w kohorcie dawką 0,66 mg/kg/tydzień (14,3%)**

Uwaga 4.

„Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

- a) Przedstawione wyniki dotyczące rocznego tempa wzrastania w badaniu CP-4-004 na str. 7 i 43: „MD=-0,60; 95% CI: -2,81; 1,61”, na str. 44 „MD=-0,60; 95% CI: -2,87; 1,67” oraz zmiany SDS wzrostu m.in. w Tabeli 36, „MD (95% CI) =-0,06 (-0,49; 0,37) p=0,79”, na str. 46 „MD=-0,60; 95% CI: -0,49; 0,37” nie znajdują się w cytowanych publikacjach Zelinska 2017 oraz Zadik 2023. Proszę wskazać źródła danych.
- b) Odnaleziono niespójności w zakresie czasu trwania badania CP-4-004, m.in. na str. 41 AKL wskazano, że główna część badania CP-4-004 trwała 1 rok, natomiast wyniki dla kolejnych okresów obserwacji z fazy OLE obejmują dodatkowo okres maksymalnie do 6 lat. W następnym zdaniu przedstawiono informację, że okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy (część główna + OLE) wynosił łącznie 6 lat. Na stronie 38 w Tabeli 8 zestawiającej punkty końcowe znalazła się informacja, o punkcie końcowym „roczne tempo wzrastania (HV) przez 8 lat”, natomiast wyniki przedstawione w publikacji Zadik 2023 dotyczą jedynie danych zebranych do sierpnia 2019 roku (5 lat OLE lub 6 lat licząc z badaniem głównym). Proszę o przedstawienie z jakiego okresu obserwacji zostały uwzględnione wyniki dla badania CP-4-004.”

Odpowiedź:

Wyniki z badania CP-4-004 dotyczące rocznego tempa wzrastania czy zmiany SDS wzrostu przedstawiono w analizie klinicznej na podstawie wskazanych publikacji do badania tj. Zelinska 2017 oraz Zadik 2023. Z kolei porównanie wskazanych wyników tj. średniego tempa wzrastania (cm/rok) czy zmiany SDS wzrostu między grupą leczoną somatrogonem a somatropiną wykonano na podstawie obliczeń stosowanych w przypadku zmiennych ciągłych dla uzyskania średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD) na podstawie dostępnych danych. W przypadku wskazanych punktów końcowych tj. rocznego tempa wzrastania i zmiany SDS wzrostu w publikacjach do badania CP-4-004 nie przedstawiono wyników porównania między analizowanymi grupami w zakresie obu punktów końcowych, podano natomiast średnie wyników wraz z odchyleniem standardowym oraz liczbę pacjentów dla obu analizowanych grup, co umożliwiło wyznaczenie średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD) między grupami. Do obliczeń wykorzystywano program RevMan wersja 5.4.

W przeciwieństwie do badania CP-4-004 w przypadku badania CP-4-006 (Deal 2022) wyniki dla ciągłych punktów końcowych w poszczególnych grupach badanych przedstawiano w postaci średniej najmniejszych kwadratów, a porównania w zakresie wskazywanych punktów końcowych były prezentowane w publikacji, stąd w tym przypadku nie wykonywano żadnych dodatkowych obliczeń. Zgodnie z założeniami analizy klinicznej wyniki badań prezentowano za pierwotnymi publikacjami, jednak tam gdzie było to możliwe, brakujące wartości doliczano.

Wyniki z badania CP-4-004 w analizie klinicznej zostały uwzględnione dla łącznie 6-letniego okresu obserwacji. Główna część badania CP-4-004 (opisana w publikacji Zelinska 2017) obejmowała 12-miesięczny okres obserwacji (okresy I i II badania), z kolei w ramach fazy przedłużonej badania przedstawiono wyniki dla kolejnych, maksymalnie 5 lat leczenia

(okresy III, IV i V badania) (opisane w publikacji Zadik 2023). Przedłużona faza badania składała się z trzech okresów obserwacji (III, IV i V). Okres III składał się z dodatkowych 12 miesięcy. Okres IV obejmował czas obserwacji od 2. do 4. roku trwania OLE, podczas których wszyscy uczestnicy przeszli na otrzymywanie somatrogonu. Uczestnicy okresu V (PEN) badania przeszli z jednorazowego użytku fiołki z somatrogonem do wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego tą samą dawką somatrogonu. Okres V badania nadal trwa (do czasu dopuszczenia do obrotu). Dane z odnalezionych publikacji obejmują 1 rok V okresu badania. W związku z tym, że okres IV obejmował obserwację od 1 do 3 lat, łącznie wyniki przedłużonej fazy badania (okresy III-V) obejmowały maksymalnie 5 lat (ściślej od 3 lat do 5). Biorąc pod uwagę 12-miesięczny okres obserwacji z głównej części badania łącznie wyniki badania CP-4-004 obejmują do 6 lat obserwacji i takie przedstawione zostały w analizie klinicznej.

Błędy zidentyfikowane przez Agencję odnośnie informacji o innym niż 5-letni okres trwania przedłużonej fazy badania lub 6-letni licząc z badaniem głównym, nie miały wpływu na wnioskowanie w zakresie analizowanych punktów końcowych.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	Leczenie		Wzrost		Ciężar ciała	
	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uwaga 6.

„BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oraz docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a, b Rozporządzenia).

Wnioskodawca oparł oszacowania o dane NFZ za 2022 r. dotyczące liczebności populacji, u której zrefundowano technologię alternatywną tj. somatropinę. Należy zauważyć, że populacja, u której obecnie jest refundowana somatropina (populacja pediatryczna ogółem) jest szersza niż populacja wskazana we wniosku oraz w PL, w przypadku terapii somatrogonem, tj. w wieku 3 lata i powyżej.”

Odpowiedź:

Mimo iż somatropina jest refundowana w populacji nieco szerszej (populacja pediatryczna ogółem; Obwieszczenie MZ, ChPL Genotropin®) niż populacja wnioskowana, należy podkreślić, że odsetek dzieci w wieku do 3 lat, które mogą być leczone somatropiną, jest niewielki.

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), dotyczące liczby pacjentów leczonych somatropiną w ramach PL B.19 „Leczenie niskorostych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E23)”, nie zawierają szczegółowych informacji odnośnie chorych w zdefiniowanym przedziale wiekowym 0 - 3 lat. Dostępne dane dotyczą populacji w wieku poniżej 1 roku życia oraz populacji w wieku 1 - 6 lat i 7 - 17 lat. W 2022 roku, 2 pacjentów poniżej 1 roku życia oraz 297 pacjentów w wieku 1 - 6 lat przyjmowało somatropinę w ramach PL B.19. Wzrost liczby chorych leczonych somatropiną obserwowano w populacji dzieci w wieku 7 - 17 lat. W 2022 roku, 4 734 pacjentów w przedziale wiekowym 7 - 17 lat przyjmowało somatropinę. Dane prezentowane przez NFZ potwierdzają przyjęte założenie wskazujące na niewielki odsetek chorych w wieku 0 - 3 lat, które leczone są hormonem wzrostu w ramach PL B.19 (Statystyki NFZ).

Dostępne są również dane światowe. Odnaleziono informacje pochodzą z dużych, wielośrodkowych badań przeprowadzonych w USA, Europie oraz Japonii. Dane te wskazują, że wiek, w którym dzieci rozpoczynają leczenie z powodu niedoboru hormonu wzrostu, wynosi około 4 lat (uwzględniając wartości odchylenia standardowego oraz w zależności od postawionego rozpoznania). Można zatem stwierdzić, że odsetek pacjentów w wieku < 3 lat, którzy są leczeni hormonem wzrostu, będzie niewielki.

Rejestr *KIGS (Kabi International Growth Study)* zawiera dane dotyczące pacjentów pediatrycznych pochodzących z Europy, USA i Japonii, którzy byli leczeni hormonem wzrostu (somatropiną) na przestrzeni 25 lat (1987 - 2012). Diagnoza zakwalifikowanych do rejestru pacjentów obejmowała idiopatyczny, wrodzony oraz nabyty niedobór hormonu wzrostu, idiopatyczną niskorostłość oraz dzieci urodzone jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego. Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia hormonem wzrostu u dzieci z idiopatycznym oraz nabytym niedoborem hormonu wzrostu, a także idiopatyczną niskorostłością wynosił około 9 lat. Dzieci z wrodzonym niedoborem hormonu wzrostu oraz urodzone jako zbyt małe, rozpoczęły leczenie w wieku około 6 - 7 lat (Ranke 2017).

W rejestrach *NordiNet International Outcome Study* (2006 - 2016; 22 kraje Europy i Bliskiego Wschodu) oraz *ANSWER (American Norditropin Studies: Web-Enabled Research) Program* (2002 - 2016; USA), monitorowano długoterminowe wyniki dotyczące leczenia hormonem

wzrostu. Analizowana w rejestrze populacja pacjentów obejmowała dzieci z niedoborem hormonu wzrostu, zespołem Turnera, zespołem Noonan, zespołem Prader-Willi, idiopatyczną niskorosłością oraz dzieci urodzone jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego. Jak wskazują wyniki, w momencie rozpoczęcia terapii hormonem wzrostu, pacjenci mieli średnio 9,7 lat (SD = 4,0) (Sävendahl 2021). W latach 2006 - 2015, średni wiek pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 8,2 (SD = 4,1) lat w Czechach, 9,6 (SD = 4,2) lat we Francji, 9,0 (SD = 3,9) lat w Niemczech, 9,7 (SD = 3,6) lat w Szwajcarii oraz 9,7 (SD = 4,5) lat w Wielkiej Brytanii (Polak 2018).

Najnowsze odnalezione dane pochodzą z retrospektywnego badania przeprowadzonego w Hiszpanii. Badanie to obejmowało 111 dzieci leczonych hormonem wzrostu w grudniu 2020 roku. Postawiona diagnoza obejmowała niedobór hormonu wzrostu, dzieci urodzone jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego, nieprawidłowości związane z genem *SHOX*, zespół Turnera oraz zespół Prader-Willi. Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 6,6 lat. Pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu rozpoczynali leczenie w wieku średnio 7,6 lat (Pérez-Pérez 2023).

Uwaga 7.

„AWB nie zawiera dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia).

W uzasadnieniu wyboru grupy limitowej nie powołano się na odpowiedni art. ustawy.”

Odpowiedź:

W zaktualizowanym poniżej uzasadnieniu dotyczącym wyboru grupy limitowej powołano się na odpowiedni artykuł ustawy. Treść uzasadnienia jest następująca: „Zgodnie z art. 15 ust. 3 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, a także mając na uwadze wymienione różnice w sposobie działania w organizmie obu leków oraz uzyskiwane dzięki temu efekty zdrowotne, wnioskuje się o finansowanie somatrogonu w ramach odrębnej grupy limitowej”.

Uwaga 8.

„BIA nie zawiera oszacowania minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

W ramach oszacowań nie uwzględniono:

- alternatywnej liczebności populacji wynikającej z fluktuacji liczebności populacji leczonej w ramach PL B.19 w oparciu o dane NFZ,
- alternatywnych udziałów w rynku. Wątpliwość budzi przyjęcie założenia, iż somatrogon przejmie wyłącznie [REDACTED] udziałów w rynku. Tymczasem jak wskazują dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych, znacznie większy odsetek pacjentów/opiekunów preferuje stosowanie somatrogonu raz w tygodniu w porównaniu z somatropiną raz dziennie pod względem: wyboru wstrzykiwacza (88,1% vs 11,9%), preferowanego schematu wstrzyknięć (91,7% vs 7,1%), wygody stosowanego schematu wstrzyknięć (95,2% vs 4,8%) oraz łatwości przestrzegania schematu iniekcji (85,7% vs 9,5%).”

Odpowiedź:

- w tabelach poniżej przedstawiono założenia ([REDACTED]) oraz wyniki ([REDACTED]) analizy wpływu na budżet uwzględniające alternatywną liczebność populacji. Przedstawiono dwa warianty oszacowań - minimalny oraz maksymalny. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Postępowanie przetargowe wyłania jednego dostawcę, który jest związany umową na okres 1 - 2 lat. W konsekwencji czego sposób zakupu leków z wykorzystaniem procedury przetargowej obarczony jest poważnym ryzykiem braku dostępności leku, szczególnie w sytuacjach nieprzewidywalnych. Mimo, że znacznie większy odsetek pacjentów preferuje stosowanie somatrogonu podawanego raz w tygodniu, to w **procedurze przetargowej, świadczeniodawca nie ma możliwości skorzystania z innego, refundowanego preparatu, gdyż jak powiedziano na wstępie, postępowanie przetargowe na zakup leku, wyłania tylko jednego dostawcę.**

W związku z powyższym istotna wydaje się być zmiana lub modyfikacja dotychczasowego sposobu zamówień polegająca na stworzeniu sytuacji, w której zostanie wyłoniony więcej niż jeden oferent. Działanie takie doprowadzi do większej przewidywalności zarówno po stronie producenta, jak i po stronie zamawiającego, który zapewni potrzebującym dostęp do leku.

Uwaga 9.

„Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).

Dane przedstawione w AKL odnoszące się do pozycji Wajnrajch 2021 pochodzą z plakatu zaprezentowanego na Annual Meeting of the Endocrine Society, 20-23 marca 2021, nie zaś jak wskazano w bibliografii z abstraktu plakatu pt. Switch Data From the Open-Label Extension of the Pivotal Phase 3 Study of Once Weekly Somatrogon Compared to Daily Somatropin in Pediatric Patients With Growth Hormone Deficiency (pGHD3. Proszę o uaktualnienie bibliografii.”

Odpowiedź:

Dokonano aktualizacji bibliografii analizy klinicznej. Zaktualizowaną analizę kliniczną dołączono do niniejszego pisma.

Prośba 1.

„Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.”

Odpowiedź:

Zaktualizowano model ekonomiczny oraz model do analizy wpływu na budżet, a zaktualizowane wyniki zestawiono w ramach odpowiedzi na Uwagę 5.

Prośba 2.

„Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł) zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 (Monitor Polski z 2023 r., poz. 1174), aktualizację względem Obwieszczenia MZ obowiązującego w momencie składania, a także względem aktualnych Komunikatów DGL.”

Odpowiedź:

W załączniku do niniejszego pisma przekazano plik z modelem ekonomicznym oraz plik z modelem analizy wpływu na budżet, zaktualizowanymi pod względem zapisów ustawy o refundacji, w tym zapisów dotyczących kwoty odpłatności przez pacjenta, ustalania urzędowej marży hurtowej i urzędowej marży detalicznej, zaktualizowany pod względem wielkości progu efektywności kosztowej oraz aktualnego Obwieszczenia MZ i Komunikatów DGL. Zaktualizowane wyniki zestawiono w ramach odpowiedzi na Uwagę 5.

Prośba 3.

„Ponadto proszę o uwzględnienie aktualizacji zapisów ustawy o refundacji, w tym zapisów dotyczących kwoty odpłatności przez pacjenta, ustalania urzędowej marży hurtowej i urzędowej marży detalicznej.”

Odpowiedź:

W załączniku do niniejszego pisma przekazano plik z modelem ekonomicznym oraz plik z modelem analizy wpływu na budżet, zaktualizowanymi pod względem zapisów ustawy o refundacji, w tym zapisów dotyczących kwoty odpłatności przez pacjenta, ustalania urzędowej marży hurtowej i urzędowej marży detalicznej, zaktualizowany pod względem wielkości prognozy efektywności kosztowej oraz aktualnego Obwieszczenia MZ i Komunikatów DGL. Zaktualizowane wyniki zestawiono w ramach odpowiedzi na Uwagę 5.

Bibliografia

- ChPL Genotropin®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://webfiles.pfizer.com/chpl-Genotropin> [dostęp: 23.01.2024]
- ChPL Ngenla®** https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220214154547/anx_154547_pl.pdf [dostęp: 23.01.2024]
- Deal 2022** Deal C.L, Steelman J., E. Vlachopapadopoulou, et al. Efficacy and Safety of Weekly Somatrogon vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022;107, e2717-e2728.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 18.01.2024]
- Pérez-Pérez 2023** Pérez-Pérez A, Alonso Alonso A, González García A, et al. Growth hormone treatment in pediatrics: What can we improve? *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2023 May;70(5):313-318.
- Polak 2018** Polak M, Konrad D, Tønnes Pedersen B, et al. Still too little, too late? Ten years of growth hormone therapy baseline data from the NordiNet® International Outcome Study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Apr 25;31(5):521-532.
- Ranke 2017** Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, et al. Baseline Characteristics and Gender Differences in Prepubertal Children Treated with Growth Hormone in Europe, USA, and Japan: 25 Years' KIGS® Experience (1987-2012) and Review. *Horm Res Paediatr*. 2017;87(1):30-41.
- Sävendahl 2021** Sävendahl L, Polak M, Backeljauw P, et al. Long-Term Safety of Growth Hormone Treatment in Childhood: Two Large Observational Studies: NordiNet IOS and ANSWER. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 May 13;106(6):1728-1741.
- Statystyki NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. Programy Lekowe. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2022-01&S.DateTo=2022-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM+-+LECZENIE+NISKOROS%C5%81YCH+DZIECI+Z%C2%A0SOMATOTROPINOW%C4%84+NIEDOCZYNNOC%C5%9ACI%C4%84+PRZYSADKI&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=3&S.Gender=> [dostęp: 31.01.2024]
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696). Opracowano na podstawie: t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.
- Wajnrajch 2021** Wajnrajch M, Miller BS, Steelman J et al. Switch Data From the Open-Label Extension of the Pivotal Phase 3 Study of Once Weekly Somatrogon Compared to Daily Somatropin in Pediatric Patients With Growth Hormone Deficiency (pGHD). Poster 7129; Presented at the Annual Meeting of the Endocrine Society (ENDO 2021).
- Zadik 2023** Zadik Z, Zelinska N, Iotova V et al. An open-label extension of a phase 2 dose-finding study of once-weekly somatrogon vs. Once-daily Genotropin in children with short stature due to growth hormone deficiency: results following 5 years of treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2023; 36(3): 261-269.
- Zelinska 2017** Zelinska N, Iotova V, Skorodok J et al. Long-Acting C-Terminal Peptide-Modified hGH (MOD-4023): Results of Safety and Dose-Finding Study in GHD

Children. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 102,
Issue 5, 1 May 2017, 1:578-1587.