

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI MECASERMINA ATC H01AC03**

**(INCRELEX®)**

**Presentata da** Commissione Terapeutica Provinciale di Cagliari

**In data** Novembre 2008

**Per le seguenti motivazioni (sintesi):**

*Trattamento a lungo termine del deficit di crescita di statura nei bambini e negli adolescenti, con grave deficit primario (IGFD primario) del fattore di crescita insulino-simile di Tipo I (IGF-I).*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

La sindrome da resistenza primaria all'ormone della crescita (Sindrome di Laron), è una malattia genetica. Essa è causata da diversi difetti molecolari, dovuti a mutazioni di vario tipo, nel gene del recettore dell'ormone della crescita (GH-R gene) o nei pathways post-recettoriali (Laron 1999). I pazienti affetti da Sindrome di Laron in tutto il mondo risultano essere circa 180. Il quadro clinico è caratterizzato da bassa statura di grado severo e proporzionata, obesità, ipogonadismo e ipogenitalismo. Nel siero sono presenti elevati livelli di GH, ipoglicemia, bassi livelli di Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) che non aumentano dopo GH esogeno.

La Mecasermina è un fattore di crescita insulino-simile di tipo 1 umano (rhIGF-1) prodotto con tecnologia del DNA ricombinante, la sequenza amminoacidica del prodotto è identica a quella del IGF-1 umano endogeno. La proteina rhIGF-1 è sintetizzata in batteri (E.coli), che sono modificati tramite l'aggiunta del gene per l'IGF-1 umano. Il fattore di crescita insulino simile (IGF-1) è il principale mediatore ormonale della crescita staturale.

In circostanze normali, l'ormone della crescita (GH) si lega al recettore del fegato e in altri tessuti stimolando la sintesi/secrezione di IGF-1. Nei tessuti bersaglio il recettore di tipo 1 dell'IGF-1, che è omologo del recettore dell'insulina, viene attivato dall'IGF-1, portando alla trasduzione intracellulare del segnale che stimola i molteplici processi che portano alla crescita staturale.

Dato il numero esiguo di pazienti, tale patologia è ritenuta rara e, pertanto, la Mecasermina è designata come "Medicinale orfano" e autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'EMA revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul farmaco e il RCP verrà aggiornato, se necessario.

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Non esiste in commercio un trattamento alternativo.

### **3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

Per il trattamento a lungo termine del deficit di accrescimento nei bambini e negli adolescenti con grave deficit primario del fattore di crescita insulino-simile di tipo 1 (IGFD primario).

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Il IGFD primario grave è definito da:

- SDS per l'altezza  $\leq -3$  e
- Livelli di IGF-1 basali inferiori al 2,5° percentili le per età e sesso-3 e
- Sufficienza di ormone della crescita ( GH)
- Vanno escluse: forme secondarie di deficit di IGF-1, dovute a malnutrizione, ipotiroidismo o trattamento cronico con dosi farmacologiche di antinfiammatori steroidei.

La forma di IGFD primario grave include pazienti con mutazioni nel recettore del GH ( GHR), con alterazioni della via di trasmissione post-GHR e difetti del gene dell'IGF-1; questi soggetti non presentano deficit di GH e quindi si può prevedere che non rispondano adeguatamente al trattamento con GH esogeno. Si consiglia di confermare la diagnosi eseguendo un test di generazione di IGF-1.

Al giorno tramite iniezione sottocutanea. La dose deve essere individualizzata per ogni paziente. La dose iniziale consigliata di Mecasermina è 0.04 mg/kg due volte al giorno tramite iniezione sottocutanea. Se non si verifica alcuna significativa reazione indesiderata correlata al trattamento per almeno una settimana, la dose può essere aumentata con incremento di 0,04 mg/kg fino alla dose massima di 0,12 mg/kg somministrata due volte al dì. Dosi superiori non sono state valutate nei bambini affetti da IGFD primario grave. Se la dose consigliata non è tollerata dal paziente, può essere preso in considerazione un trattamento con dosi inferiori. Il successo della terapia deve essere valutato sulla base della velocità della crescita. La dose più bassa che è stata associata ad un aumento significativo della crescita su base individuale è 0,04 mg/kg due volte al dì.

INCRELEX va somministrato poco prima o poco dopo un pasto. Se con le dosi consigliate e nonostante un'adeguata assunzione di cibo si manifesta l'ipoglicemia, la dose deve essere ridotta. Se, per qualsiasi motivo, il paziente non riesce a mangiare, INCRELEX deve essere sospeso. La dose di Mecasermina non deve mai essere aumentata per compensare una o più dosi omesse. INCRELEX è un medicinale soggetto a prescrizione limitativa, utilizzabile in ambiente ospedaliero o in struttura assimilabile o in ambiente extra-ospedaliero, secondo le disposizioni delle Regioni o delle Province Autonome (OSP2).

#### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Gli studi con cui EMEA ha valutato efficacia e tollerabilità della Mecasermina sono cinque (4 in aperto e 1 in doppio-cieco, controllato verso placebo). Lo studio pubblicato più recentemente da Chernausek e altri, sul Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, ha analizzato il trattamento a lungo termine con rhIGF-1 in bambini con deficienza severa di IGF-1 causato da insensibilità all'ormone della crescita.

Tale studio, il più numeroso per pazienti arruolati (76), prevedeva il trattamento con rhIGF-1 per più di 12 anni.

I criteri di inclusione prevedevano un'età superiore ai 2 anni, SD scores per statura e concentrazione di IGF-1 sierica inferiori a -2 DS per età e sesso ed evidenza di resistenza al GH.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'rhIGF-1 è stato somministrato per iniezione sottocute alle dosi comprese tra 60 e 120 microgrammi/kg due volte al dì. Gli end-points principali erano la velocità di crescita staturale, la maturazione scheletrica e gli eventi avversi. Lo studio ha evidenziato una velocità di crescita staturale aumentata da 2,8 cm/ anno, in media, misurato al baseline, a 8,0 cm/anno durante il primo anno di trattamento (  $p<0,0001$ ) e fu dipendente dalla dose somministrata. La velocità di crescita staturale è stata più bassa durante gli anni successivi ma è rimasta al di sopra del livello basale per oltre gli otto anni.

Il più comune effetto avverso fu l'**ipoglicemia** che fu osservata nel 47% dei casi, più frequente nei soggetti che avevano una storia positiva per episodi ipoglicemici prima di iniziare il trattamento. La frequenza degli episodi ipoglicemici è stata maggiore nel primo mese di trattamento e, soprattutto, nei bambini più piccoli. L'ipoglicemia sintomatica è stata in genere evitata quando è stato consumato un pasto poco prima o poco dopo la somministrazione di Mecasermina.

Il successivo, più comune, evento avverso è stata la **lipoipertrofia** nel sito di iniezione ( 32%) e l'**ipertrofia tonsillare e adenoidea** ( 22%).

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Non sono disponibili studi condotti con l'obiettivo primario di confrontare la Mecasermina con altri farmaci che presentino la medesima indicazione terapeutica. Si tratta di un farmaco utilizzabile nella terapia delle resistenze all'ormone della crescita (insensibilità al GH, nanismo di Laron), precedentemente non trattabili.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

La mecasermina, pertanto, si propone come unica opzione terapeutica nella terapia delle resistenze all'ormone della crescita.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il medicinale INCRELEX ( Mecasermina) è in commercio come confezione da 10 mg/ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo in flaconcino di vetro da 4 ml. Classe di rimborsabilità: classe H; Prezzo ex-factory ( IVA esclusa): 653,74 euro. Prezzo al pubblico ( IVA inclusa) : 1078,94 euro. Tetto di spesa pari a 1527,149 euro/anno.

In caso di superamento del tetto di spesa negoziato si applica uno sconto automatico sull'ex-factory per recuperare l'eccedenza nei 6 mesi successivi.

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni e/o raccomandazioni**

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### Per le seguenti motivazioni

Gli studi hanno dimostrato l'efficacia del farmaco, inoltre al momento non sono disponibili alternative terapeutiche per il trattamento delle resistenze all'ormone della crescita.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Guevara-Aguirre J.,et al.: "Two year treatment of growth hormone (GH) receptor deficiency with recombinant insulin-like growth factor I in children: comparison of two dosage levels and to GH-treated GH deficiency" - J Clin. Endocr. Metab. 1997; 82 (2): 629-633.
2. Guevara-Aguirre J et al." A randomized, double blind, placebo-controlled trial on safety and efficacy of recombinant human insulin-like growth factor-1 in children with growth hormone receptor deficiency" - J Clin. Endocr. Metab 1995; 80: 1393-1398.
3. Bacheljauw P.F. et al.: " Therapy for 6.5-7,5 years with recombinant insulin-like growth factor I in children with growth hormone insensitivity syndrome: a clinical research center study" - J Clin. Endocr. Metab 2001; 86: 1504- 1510.
4. Lupu F.et al.:" Role of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in mouse postnatal growth" - Dev.Biol 2001; 229:141-162
5. Rosenfeld R.G.et al.: New molecular mechanisms of GH resistance. EJE 2004; 151: 11-14
6. Laron Zvi: Extensive Personal Experience.Laron Syndrome ( Primary growth hormone resistance.
7. or insensitivity):The Personal Experience 1958-2003.
8. Rosenfeld R.G.et al.: Introduction to: a review of deficiency: from molecular mechanisms to clinical experience and appropriate patient selection. Horm Res.2006; 65( suppl 1): 1-2
9. Ranke M.B. Defining insulin-like growth factor-1 deficiency. Horm Res.2006; 65( suppl 1):9-14
10. Bacheljauw P.F. et al.: Treatment of insulin-like growth factor-1 deficiency with IGF-1: studies in humans. Horm Res.2006; 65( suppl 1):21-27
11. Chernausek et al.: Long-term treatment with recombinant human insulin-like growth factor-1 in children with severe IGF-1 deficiency due to growth hormone insensitivity. J Clin. Endocr. Metab 2007; 92 (3): 902-10