



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SOMATROGONUM

INDICAȚIE: *tratamentul copiilor și adolescenților începând cu vârsta de 3 ani cu tulburări de creștere cauzate de secreția insuficientă de hormon de creștere*

Data depunerii dosarului

22.12.2022

Numărul dosarului

19076

PUNCTAJ: 70 de puncte





1. Date generale

- 1.1. DCI: Somatrogonum
- 1.2. DC: Ngenla 24 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Ngenla 60 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
- 1.3. Cod ATC: H01AC08
- 1.4. Data primei autorizări (pentru indicația supusă evaluării): 14 februarie 2022
- 1.5. Deținătorul de APP: Pfizer Europe MA EEIG, Belgia
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Concentrație	60 mg ; 24 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului pentru Ngenla 24 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut care conține 1,2 ml somatrogon
Mărimea ambalajului pentru Ngenla 60 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut care conține 1,2 ml somatrogon

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022, actualizat, cu ultima completare din data de 29.03.2023

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Ngenla 24 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	1.376,34 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Ngenla 24 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	1.376,34 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Ngenla 60 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	3.334,57 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Ngenla 60 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	3.334,57 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Ngenla

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Ngenla este indicat pentru tratamentul copiilor și adolescenților începând cu vârsta de 3 ani cutulburări de creștere cauzate de secreția insuficientă de hormon de creștere.	Doza recomandată este de 0,66 mg/kg de greutate corporală, administrată o dată pe săptămână, prin injecție subcutanată.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

Alte informații din RCP Ngenla:

Doza inițială pentru pacienții care fac trecerea de la medicamente care conțin hormon de creștere cu administrare zilnică

Pentru pacienții care fac trecerea de la medicamente care conțin hormon de creștere cu administrare zilnică, tratamentul cu somatrogen cu administrare săptămânală poate fi inițiat cu o doză de 0,66 mg/kg și săptămână din ziua următoare ultimei injecții zilnice.

Stabilirea treptată a dozei

Doza de somatrogen poate fi ajustată după cum este necesar, pe baza vitezei de creștere, a reacțiilor adverse, a greutății corporale și a concentrațiilor serice ale factorului de creștere asemănător insulinei 1 (IGF-1). Atunci când se monitorizează IGF-1, probele trebuie să fie întotdeauna recoltate la 4 zile după utilizarea dozei anterioare. Ajustările dozei trebuie să aibă ca țintă atingerea unor valori ale scorului de deviație standard (SDS) al IGF-1 situate în intervalul de valori normale, adică între -2 și +2 (de preferat aproape de 0 SDS).

La pacienții ale căror concentrații serice de IGF-1 depășesc valoarea medie de referință pentru vârsta și sexul lor cu mai mult de 2 SDS, doza de somatrogen trebuie redusă cu 15%. Este posibil ca la unii pacienți să fie necesară mai mult de o reducere a unei dozei.

Contraindicații

1. Hipersensibilitate la somatrogen sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. din RCP.
2. Pe baza experienței cu medicamente care conțin hormon de creștere cu administrare zilnică, somatrogen nu trebuie utilizat atunci când există orice dovadă de activitate a unei tumori. Tumorile intracraniene trebuie să fie inactive și tratamentul antitumoral trebuie să fie finalizat înainte de a începe tratamentul cu hormon de creștere (HC). Tratamentul trebuie întrerupt dacă există dovezi de creștere tumorală.
3. Somatrogen nu trebuie utilizat pentru stimularea creșterii la copiii cu nucleii de creștere epifizari închiși.
4. Pacienții cu afecțiuni acute severe, care prezintă complicații după intervenții chirurgicale pe cord deschis, intervenții chirurgicale abdominale, politraumatisme induse de accidente, insuficiență respiratorie acută sau afecțiuni similare nu trebuie tratați cu somatrogen.

2. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă



satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată:

Deficitul de hormon de creștere (DHC) este cauzat de disfuncția axei hipotalamo-hipofizare, care poate fi caracterizată prin afectarea hipotalamusului sau hipofizei. Această afecțiune poate fi:

- dobândită, fiind cauzată de afecțiuni precum tumori hipotalamo-hipofizare, sau post-iradiere cranio-spinală sau post-iradiere totală a corpului, sau de traumatism cranian sever, sau este determinat de infecție, etc.
- congenitală, de cauză cunoscută sau idiopatic (International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses).

Deficitul de hormon de creștere poate fi parțial sau total. În funcție de severitatea deficitului și raportat la persistența acestuia la momentul trecerii la vârsta adultă, se clasifică în:

- deficit de hormon de creștere permanent
- deficit de hormon de creștere tranzitoriu.

În populația pediatrică deficitul de hormon de creștere este cel mai frecvent idiopatic, în timp ce la populația adultă acesta este cauzat mai des de tumori la nivelul sistemului nervos central, iradiere craniană, traumatisme craniene sau diferite cauze organice.

Prevalența deficitului de hormon de creștere la data de 21 decembrie 2021 a fost estimată de către sponsorul Pfizer Europe MA EEIG a fi de 4.6 la 10,000 de locuitori, conform raportului de evaluare a medicamentului Ngenla publicat pe site-ul EMA, EU/3/12/1087.

Incidența deficitului de hormon de creștere a fost estimată a fi cuprinsă în intervalul 1:4000 - 1:10.000 la data de 16 decembrie 2021, conform informațiilor prezentate în EPAR Ngenla (Procedura No. EMEA/H/C/005633/0000).

Conform informațiilor publicate pe site-ul Community Register, medicamentul Ngenla a fost încadrat ca orfan la data de 15 februarie 2022. Acest statut este valabil până la data de 15 februarie 2032.

Deficitul de hormon de creștere la copii se manifestă prin statură mică și simptome variabile, care asociază în principal creșterea în greutate, riscul metabolic, astenia și scăderea calității vieții. Afecțiunea este debilitantă cronic din cauza problemelor psihosociale legate de statura mică, obezitatea abdominală, reducerea masei osoase, riscul crescut de a dezvolta osteopenie, osteoporoză și fracturi osoase. La copii, afecțiunea poate provoca episoade de hipoglicemie și pubertate întârziată.

Afecțiunea poate pune viața în pericol, asociind un risc de 2 ori mai mare privind mortalitatea decât riscul existent în populația generală.

Diagnosticul deficitului de hormon de creștere în perioada copilăriei și adolescenței necesită evaluare clinică, auxologică, testare biochimică care să includă determinarea nivelului de tiroxină, IGF-1 sau IGFBP-3, cariotipul, nivelul de electroliți din sânge, evaluare radiologică și RMN al glandei pituitare.

La un pacient pediatric cu creștere lentă, cu istoric și auxologie care sugerează deficitul de hormon de creștere, este necesară determinarea nivelurilor de IGF-I/IGFBP-3 și efectuarea testelor de provocare a GH, după ce hipotiroidismul a fost exclus.

Standardul actual de tratament pentru deficitul de hormon de creștere diagnosticat la populația pediatrică este injectarea zilnică subcutanată de hormon de creștere uman recombinant (rhGH).

Inițierea tratamentului pentru deficitul de hormon de creștere necesită îndeplinirea a trei condiții:

- un diagnostic de deficit de hormon de creștere dovedit prin explorări adecvate;
- înălțime ≤ -2 deviații standard (SDS), conform datelor de referință franceze;
- viteza de creștere din ultimul an trebuie să fie sub normalul pentru vârstă (-1 SDS) sau < 4 cm/an.

Investigarea existenței unei cauze organice a deficitului de hormon de creștere (prin RMN sau scanare hipofizară) și a oricăror deficite hipofizare asociate reprezintă un pas important în gestionarea inițială a managementului terapeutic al pacientului.

Atunci când deficitul de somatotrop este secundar unei leziuni intracraniene, explorările imagistice trebuie efectuate în mod regulat în colaborare cu medici oncologi sau neurochirurghi pentru a detecta o eventuală progresie sau recădere.

Dintre terapiile existente pentru tratarea deficitului de hormon de creștere fac parte diverse variante de somatropină.

Există pacienți care nu răspund la tratament, însă numai monitorizarea îi poate identifica (niciun factor predictiv).

Somatrogon este un hormon de creștere uman recombinant cu acțiune prelungită. Acesta este un medicament recomandat ca tratament de primă linie în gestionarea terapiei copiilor cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 ani, care prezintă tulburări de creștere din cauza deficitului de hormon de creștere. Este o nouă opțiune terapeutică, în comparație cu injecțiile clasice cu rhGH, care asigură un control adecvat al simptomatologiei asociate deficitului de hormon de creștere.

Recomandările Comisiei pentru Transparență din Franța (HAS, Ngenla, raport datat octombrie 2022) privind tratamentul și monitorizarea terapiei cu somatrogon sunt:

- copiii tratați cu hormon de creștere uman recombinant (rhGH) trebuie consultați la fiecare 3 luni pentru a se evalua clinic eficacitatea rhGH și orice reacții adverse care pot apărea.
- o dată pe an, medicul specialist trebuie să reevalueze necesitatea continuării terapiei.
- ritmul creșterii după primul an de tratament trebuie să fie cu cel puțin 2 cm mai mare față de anul precedent începerii tratamentului pentru a concluziona că acesta este eficace.
 - în anii următori, viteza de creștere trebuie să fie cel puțin egală cu media pentru vârsta cronologică și/sau vârsta osoasă și mai bună decât înainte de tratament.
 - tratamentul trebuie întrerupt definitiv în cazul următoarelor situații:
 - în cazul apariției sau evoluției unui proces tumoral;
 - în cazul ineficienței tratamentului: viteza de creștere sub tratament este mai mică de 3 cm/an, indiferent de vârstă, după primul an;
 - în contextul fuziunii epifizare, observată pe radiografii.



Conform recomandărilor din RCP Ngenla, evaluarea eficacității și siguranței tratamentului cu somatrogen trebuie avută în vedere la intervale de aproximativ 6 până la 12 luni și poate fi efectuată prin evaluarea parametrilor auxologici, a biochimiei (IGF-1, hormon, concentrații ale glucozei) și a statusului pubertal. Se recomandă monitorizarea de rutină a concentrațiilor serice de SDS IGF-1 pe parcursul tratamentului. În timpul pubertății se impune efectuarea de evaluări mai frecvente.

Tratamentul trebuie întrerupt atunci când există dovezi de închidere a cartilajelor epifizare de creștere. De asemenea, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au atins înălțimea finală sau aproape înălțimea finală, adică o viteză de creștere anualizată < 2 cm/an sau o vârstă osoasă > 14 ani la fete sau > 16 ani la băieți.

Dpdv al mecanismului de acțiune, somatrogen este o glicoproteină care se leagă de receptorul GH și inițiază o cascadă de transducere a semnalului, având ca rezultat modificarea creșterii și a metabolismului. În concordanță cu semnalizarea GH, legarea somatrogenului duce la activarea căii de semnalizare STAT 5b și determină creșterea concentrațiilor serice de IGF-1. Rezultatele studiilor clinice au evidențiat că somatrogen determină creșterea factorului de creștere asemănător insulinei 1 (IGF-1).

Evaluările farmacodinamice efectuate la aproximativ 96 de ore după administrarea dozei, cu scopul de a evalua media scorului deviației standard (SDS) al IGF-1 în cursul administrării de doze din intervalul de doze recomandate, au arătat după o lună de tratament valori ale IGF-1 normalizate la subiecții tratați.

S-a constatat că IGF-1 crește într-un mod dependent de doză în timpul tratamentului cu somatrogen, mediind parțial efectul clinic. Ca rezultat, GH și IGF-1 stimulează modificările metabolice, creșterea liniară și intensifică viteza de creștere la copiii și adolescenții cu DHC.

3. Eficacitatea și siguranța terapiei cu DCI Somatrogenum

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu somatrogen administrat adolescenților și copiilor cu vârsta peste 3 ani cu deficit de hormon de creștere (DHC) au fost evaluate în două studii clinice multicentrice, randomizate, controlate, cu regim deschis de administrare a medicamentelor de investigație. Aceste studii au inclus o perioadă de 12 luni în care s-a administrat fie somatrogen o dată pe săptămână fie somatropină, o dată pe zi, urmată de o perioadă de extensie în care tuturor pacienților li s-a administrat somatrogen o dată pe săptămână în regim deschis.

Criteriul principal de evaluare a eficacității pentru ambele studii a fost reprezentat de viteza de creștere (VC) anualizată în urma a 12 luni de tratament. În ambele studii au fost evaluate, de asemenea, alte criterii secundare, care reflectau recuperarea creșterii, cum sunt modificări ale SDS a înălțimii față de momentul inițial și SDS a înălțimii.

Studiul pivot de fază 3, multicentric, de non-inferioritate, a evaluat eficacitatea și siguranța unei doze de somatrogen de 0,66 mg/kg/ săptămână, comparativ cu doza de somatropină de 0,034 mg/kg/zi la 224 de copii și adolescenți în prepubertate cu DHC.

Vârsta medie în cadrul grupelor de tratament a fost de 7,7 ani (min. 3,01, max. 11,96), 40,2% dintre pacienți au avut vârsta de > 3 ani până la ≤ 7 ani, 59,8% au avut vârsta > 7 ani.

71,9% dintre pacienți au fost de sex masculin și 28,1% au fost de sex feminin. În acest studiu, 74,6% dintre pacienți au fost caucazieni, 20,1% au fost asiatici; 0,9% aparțineau rasei negre.

Caracteristicile bolii la momentul inițial au fost echilibrate în cadrul ambelor grupuri de tratament.

Aproximativ 68% dintre pacienți au avut concentrații plasmatice maxime ale GH ≤ 7 ng/ml, iar înălțimea medie a fost sub -2 SDS.

Rezultatele obținute au evidențiat că terapia cu somatrogen administrată o dată pe săptămână s-a dovedit a fi non-inferioară pe baza vitezei de creștere la 12 luni, comparativ cu somatropina administrată o dată pe zi. Rezultatele sunt prezentate în tabelul următor.

Somatrogen administrat o dată pe săptămână a determinat, de asemenea, o creștere a valorilor SDS ale IGF-1, de la o medie de -1,95 la momentul inițial până la o medie de 0,65 la 12 luni.

Tabelul nr. 1 Eficacitatea somatrogen comparativ cu somatropina la copii și adolescenții cu DHC în luna 12

Treatment parameter	Treatment group		LSM difference (95% CI)
	Somatrogen (N=109)	Somatropin (N=115)	
	LSM estimate	LSM estimate	
Height velocity (cm/yr)	10.10	9.78	0.33 (-0.24, 0.89)
Height standard deviation score	-1.94	-1.99	0.05 (-0.06, 0.16)
Change in height standard deviation score from baseline	0.92	0.87	0.05 (-0.06, 0.16)

Abbreviations: CI=confidence interval; GHD=growth hormone deficiency; LSM=least square mean; N=number of patients randomised and treated.

În rândul celor 109 pacienți tratați cu somatrogen, 84 (77,1%) dintre ei au fost testați pozitiv pentru anticorpi anti-medicament (AAM). Nu au existat efecte clinice sau legate de siguranță observate odată cu formarea anticorpilor.

Alte evenimente adverse au fost reprezentate de reacții la locul de injectare. În majoritatea cazurilor, reacțiile la locul de injectare (RLI) au avut tendința de a fi tranzitorii, au apărut în principal în primele 6 luni de tratament și au fost ușoare ca severitate; RLI au apărut în medie în ziua injectării și au avut o durată medie de < 1 zi. Între acestea, durerea la nivelul locului de injectare, eritemul, pruritul, tumefierea, indurația, echimozele, hipertrofia, inflamația și căldura locală au fost raportate la 43,1% dintre pacienții tratați cu somatrogen, comparativ cu 25,2% dintre pacienții cărora li s-au administrat injecții zilnice cu somatropină.

Reacțiile la nivelul locului de injectare au inclus următoarele: durere la nivelul locului de injectare, eritem, prurit, tumefiere, indurație, echimoză, hemoragie, căldură locală, hipertrofie, inflamație, deformare, urticarie.

În cadrul extensiei în regim deschis a studiului pivot de fază 3, la 91 de pacienți s-a administrat doza de somatrogen de 0,66 mg/kg/săptămână timp de cel puțin 2 ani și de la aceștia s-au obținut date privind înălțimea. A



fost observat un câștig progresiv în SDS a înălțimii față de momentul inițial la 2 ani [modificarea cumulată a mediei SDS a înălțimii (DS) = 1,38 (0,78), mediana = 1,19 (interval: 0,2; 4,9)].

Pe parcursul desfășurării studiului clinic de extensie au fost raportate reacții la locul de injectare care au fost similare ca natură și severitate cu cele raportate în studiul principal și au fost raportate precoce la pacienții care au trecut de la tratamentul cu somatropină la cel cu somatrogon. Reacțiile la locul de injectare au fost raportate în cazul unui număr de 37% dintre pacienții tratați inițial cu somatropină care au fost primit ulterior somatrogon.

În studiul de fază 2 multicentric privind siguranța și stabilirea dozei, la 31 de pacienți s-a administrat doza de somatrogon de până la 0,66 mg/kg/ săptămână timp de până la 7,7 ani. La ultima evaluare, SDS a înălțimii [media (DS)] a fost de -0,39 (0,95) și modificarea cumulată a SDS HT [media (DS)] față de momentul inițial a fost de 3,37 (1,27).

Evenimentele adverse aferente terapiei cu somatrogon, constatate în studiul clinic de fază 2 precum și în studiul clinic de fază 3 au fost: anemie, eozinofilie, hipotiroidism, Insuficiență suprarenaliană, cefalee, conjunctivită alergică, erupție cutanată tranzitorie generalizată, artralgie, durere la nivelul extremităților, reacții la nivelul locului de injectare, pirexie.

4. Statutul de compensare al DCI Somatrogonum în statele membre ale UE

Conform declarațiilor solicitantului medicamentul cu DCI Somatrogonum este rambursat în 3 state membre UE. Acestea sunt: Austria, Belgia și Germania.

Menționăm faptul că, la data prezentei evaluări, DCI Somatrogonum a primit aviz favorabil rambursării și în Franța, conform avizului HAS adoptat la data de 19 octombrie 2022, cu un procent de rambursare propus de 65%.

De asemenea, Ngenla a primit aviz favorabil rambursării din partea NICE (raport nr. 863, publicat la data de 1 februarie 2023 pe site-ul NICE) precum și din partea autorității de reglementare a evaluărilor tehnologiilor medicale din Scoția (document cu nr. SMC 2493, datat 8 iulie 2022, publicat la data de 8 august 2022 pe site-ul SMC).

5. Opțiunile de tratament rambursat în România pentru deficitul hormonului de creștere

Opțiunile de tratament pentru deficitul de hormon de creștere disponibile în România au DCI Somatropinum. Acest medicament este listat în H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 18.04.2023, la poziția 152 din cadrul Sublistei A aferente „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 90% din prețul de referință”, având alocat simbolul „**”, corespunzător tratamentelor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Conform O.M.S. /C.N.A.S.nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 16.03.2023, protocolul aprobat pentru DCI Somatropinum este următorul:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 95 cod (H006E): DCI SOMATROPINUM LA COPII, ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE ȘI LA ADULȚI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE



Tratamentul cu hormon de creștere este disponibil de peste cincizeci de ani, la ora actuală fiind un produs biosintetic, GH uman recombinant (rhGH), cu administrare zilnică. Asigurarea securității terapeutice rămâne o preocupare majoră a acestei terapii, de aceea NU se recomandă administrarea acestui preparat în afara indicațiilor din acest protocol.

A. COPII

SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII

Promovarea pe termen scurt și lung a unei creșteri liniare compensatorii la anumite categorii de copii hipostaturali - deficit de hormon de creștere (GH), sindrom Turner, mutații SHOX, copii născuți mici pentru vârsta gestațională (SGA nerecuperat), copii cu boli renale cronice.

Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ, atingerea înălțimii finale a populației de referință, dacă este posibil - pentru categoriile sus-menționate.

Substituția GH după închiderea cartilajelor de creștere la copii cu deficit reconfirmat de GH - perioada de tranziție.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE

I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH

I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la **copiii cu deficiență demonstrabilă de hormon de creștere (GH)**, prin integrarea criteriilor auxologice cu investigații biochimice, hormonale și auxologice.

Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ*):

- Criteriul auxologic
- Talie < **-2,5 DS** față de media pentru vârstă sau sex

sau

Talie între -2 și -2,5 DS și accentuarea deficitului statural cu 0,5 DS/an sau cu 0,7 DS/2 ani sau cu 1 DS/interval nedefinit

sau

Talie între -2 și -2,5 DS și talie mai mică cu **1,6 DS** sub talia țintă genetic

- Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere față de vârsta cronologică
- Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste DIFERITE negative ale secreției GH (**anexa 1**) sau 1 test negativ și o valoare a IGF-1 în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă. În cursul testelor sunt necesare minim 4 probe de GH.

- Primingul este **obligatoriu** la fete > 13 ani și la băieți > 14 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar

Se recomandă efectuarea priming-ului la fete cu vârsta cronologică > 10 ani și băieți > 11 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar atunci când talia finală predictată este cu mai puțin de 2 DS sub media populației de referință (în limite normale).

***) EXCEPȚII/SITUAȚII PARTICULARE:**

Copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator fără creștere recuperatorie sau care se încadrează la punctul 1.1.

- la această categorie de pacienți terapia cu somatropinum se va iniția după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staționar (în funcție de diagnosticul etiologic și de tipul terapiei aplicate) și obligatoriu cu avizul scris al oncologului și/sau neurochirurgului.



Pacienții cu deficit de GH dobândit postoperator și/sau postiradiere nu necesită documentarea prin testarea dinamică a deficitului de GH dacă valoarea IGF1 este sub limita inferioară a normalului pentru vârstă și sex sau dacă asociază minim un alt deficit hipofizar.

Nou-născuții**), sugarii și copiii mici (1 - 3 ani) cu suspiciune înaltă de deficit congenital de GH (hipoglicemii persistente și/sau recurente la care au fost excluse toate celelalte cauze pediatrice de hipoglicemii), care au imagistică cerebrală sugestivă (neurohipofiză ectopică + hipoplazie hipofizară + anomalii de tijă) și/sau coexistența a cel puțin încă unui deficit de hormoni hipofizari) - pot beneficia de terapia cu Somatropinum fără testarea în dinamică a secreției.

**) La nou născut cu vârsta < 7 zile este nevoie și de o valoare GH < 5 ng/ml.

Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 și are aceeași indicație de principiu dacă îndeplinește concomitent **toate** următoarele condiții:

- au statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex;
- statură mai mică de 2 DS față de talia medie parentală exprimată în DS;
- au VO normală sau întârziată față de vârsta cronologică;
- au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă;
- fără istoric de boli cronice, cu status nutrițional normal (IMC > -2 DS pentru vârstă și sex conform criteriilor OMS) la care au fost excluse alte cauze de faliment al creșterii

Această indicație se codifică 251.

1.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandată **fetelor cu sindrom Turner și copiilor de ambele sexe cu deficitul genei SHOX (deleție completă sau mutații).**

Următoarele CRITERII TREBUIE ÎNDEPLINITE CUMULATIV:

- Confirmarea citogenetică sau moleculară este obligatorie;
- Se recomandă inițierea tratamentului la vârstă cât mai mică (dar nu înainte de 3 ani de vârstă), de îndată ce există dovada falimentului creșterii (talie sub -1,8 DS față de media populației normale) și părinții/aparținătorii sunt informați în legătură cu riscurile și beneficiile acestei terapii;
- Se recomandă introducerea la o vârstă adecvată (11 - 12 ani) a terapiei cu hormoni sexuali pentru sindromul Turner; deleția unuia dintre cromozomii X distal de Xq24 nu este considerat sindrom Turner fiind catalogat ca și insuficiență ovariană primară;
- La fetele cu sindrom Turner, în cazul prezenței cromozomului Y în întregime sau fragmente (evidențiate prin FISH, cariotip) se recomandă gonadectomia profilactică înainte de începerea tratamentului. Prezența la examenul clinic a unor semne de masculinizare/virilizare impune precauție și consultarea unui centru de genetică moleculară pentru testarea moleculară a fragmentelor de cromozom Y criptic.

Această indicație se codifică 865.

1.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu **boală renală cronică (filtrat glomerular sub 75/ml/min/1.73 mp sup corp)** cu condiția să îndeplinească toate condițiile de mai jos:

- talie < -2 DS;
- criteriile de viteză descrise la 1.1;
- status nutrițional optim;
- anomalii metabolice minimize;



- terapia steroidă redusă la minim.

În timpul terapiei este obligatoriu:

- Asigurarea unui aport caloric adecvat și a unui aport proteic optim;

- Corectarea anemiei;

- Corectarea acidozei (bicarbonat seric > 22 mEq/l);

- Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori față de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 și PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4);

- Administrare de derivați de vitamina D.

Această indicație se codifică 251.

I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la copiii mici pentru vârsta gestațională (SGA, MVG) este indicată și este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care îndeplinesc toate următoarele criterii:

- Au greutatea la naștere sub 2 DS sau/și lungimea sub 2 DS raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaționale (**anexa 2**);

- Au la 4 ani o statură < -2,5 DS;

- Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta cronologică;

- Au IGF-1 mai mic sau normal pentru vârstă.

Sindromul Russell Silver (SRS) este considerat o formă de nanism SGA și are aceeași indicație de principiu.

Diagnosticul necesită confirmarea medicului specialist genetician (prin diagnostic molecular sau clinic conform criteriilor Netchine-Harbison - **anexa 3** - după efectuarea diagnosticului diferențial).

Considerații de terapie:

- Boala necesită îngrijire multidisciplinară (comisie alcătuită din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);

- Vârsta recomandată de începere a tratamentului este de 4 ani;

- Copiii cu SRS cu vârstă mai mică de 4 ani pot fi avuți în vedere pentru terapia cu Somatropinum în cazuri selectate și cu avizul comisiei multidisciplinare (alcătuite din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);

- Se recomandă temporizarea inițierii terapiei până la corectarea deficitului caloric.

Această indicație se codifică 261.

Considerații tehnice

Standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România - **anexa 4** (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)

Standardele antropometrice pentru definirea nou-născutului cu greutate mică la naștere sunt cele publicate de OMS în urma studiului INTERGROWTH-21st - **anexa 2** (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959

Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internațional acceptat (IRP IS 98/574)

Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 7 ng/ml inclus

Testele recomandate pentru diagnosticul deficitului de GH sunt cuprinse în **anexa 1**



Diagnosticul și tratamentul hipotiroidismului central sau periferic (inclusiv subclinic) înainte de testele dinamice este obligatoriu.

DS talie medie parentală = $[(DS \text{ talie mamă} + DS \text{ talie tată})/2] \times 0,72$

Primingul se va realiza:

- la fete cu Oestrogen 1/2 regleta/zi (adică 0,75 mg/zi estradiol) 4 zile, cu test efectuat a 5-a zi
- la băieți cu testim/androgel 1/2 doza (25 mg/zi) 4 zile cu test efectuat a 5-a zi sau Testosterone propionat 50 mg
- testare după 7 zile
- atât la fete cât și la băieți β -estradiol 2 mg (1 mg/kg corp sub 20 kg) pentru 2 zile apoi testare.

I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH (*) evaluări nu mai vechi de 3 luni, **) evaluări nu mai vechi de 6 luni):

- criterii antropometrice*)
- radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă**);
- dozare IGF-1*);
- dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele din anexa 4)**).
- biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină*)
- dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene*); atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcției suprarenale sau gonadice*).
- imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale**) (la pacienții de la punctul 1.1).
- în funcție de categoria de pacienți eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular*), excludere documentată a altor cauze de hipostatură - talie părinți, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice).

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Deficiența staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situație "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecțiune - între 25 - 60 mcg/kg corp/zi până la terminarea creșterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situații de oprire definitivă a tratamentului") sau apariția efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare. **Se va folosi doza minimă eficientă și dozele se vor manipula în funcție de încadrarea diagnostică și de răspunsul la terapie.**

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)



IV.1. Inițierea și monitorizarea pacienților se face de către un medic endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copil dintr-o clinică de endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie (București, Cluj, Tg. Mureș, Iași, Timișoara, Constanța, Craiova, Sibiu) numit evaluator.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:

- auxologici*
- de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcție tiroidiană și dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic)*
- clinic (efecte adverse)*
- aderența la tratament*

Vârsta osoasă se va monitoriza la 6 - 24 luni în mod individualizat.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de tratament:

- în nanismul prin deficit GH un câștig DS talie de cel puțin 0,5*
- în nanismele GH suficiente un câștig în DS talie de cel puțin 0,3*

În cursul următorilor ani de tratament:

- reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepția cazurilor în care înălțimea a ajuns deja pe canalul genetic de creștere.

Rezultatul reevaluării poate fi:

- Ajustarea dozei zilnice*
- Oprirea temporară (minim 6 luni) sau definitivă a tratamentului.*

IV.3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți **sau***
- Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an **sau***
- Atingerea taliei dorite **sau***
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani*
- Neîndeplinirea criteriului de eficiență terapeutică specific de la punctul IV.2.*

V. Prescriptori: medici endocrinologi și/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - boala cronică de rinichi). Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării și complianța între evaluări.

B. PACIENT CU DEFICIT DE GH AFLAT ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE (COPILĂRIE-ADULT):

Perioada de tranziție la pacienții cu deficit de hormon de creștere (DGH) cu debut în copilărie - este definită ca o etapă de dezvoltare care începe la mijlocul adolescenței până la 6 - 7 ani după atingerea înălțimii adulte.

Chiar dacă o viteză de creștere sub 2 cm pe an la un adolescent indică faptul că creșterea staturală se încheie, o creștere somatică dependentă de hormonul de creștere (GH) va continua în următorii ani; hormonul de creștere are efecte asupra metabolismului osos și lipidic, compoziției corpului și calității vieții (QoL), și după atingerea înălțimii adulte;

Diagnosticul de DGH persistent este important, deoarece pacienții necesită continuarea tratamentului cu hormon de creștere uman recombinant (rhGH) pentru a obține mineralizarea completă a scheletului și pentru a preveni potențialele modificări ale compoziției corporale și ale metabolismului lipidic găsite la adulții cu DGH.



După oprirea tratamentului cu rhGH în scopul promovării creșterii (atingerea vârstei osoase/vitezei de creștere conform pct. IV.3 de la lit. A) pacientul va fi reevaluat în vederea stabilirii statusului de persistența a deficitului GH și oportunității inițierii tratamentului cu somatropinum în doză substitutivă.

Reevaluarea în acest scop se va face la interval de 1- 2 luni după întreruperea terapiei de promovare a creșterii cu Somatropinum -de către medicul care a inițiat și monitorizat terapia în scopul promovării creșterii.

Retestarea nu este necesară la:

- pacienții în tranziție cu deficite hormonale hipofizare multiple (≥ 3) indiferent de cauză și niveluri scăzute de IGF-1 seric ($< -2,0$ SDS);

- la pacienții cu defecte genetice dovedite care afectează axele hipotalamo-hipofizare;
 - la pacienții cu defecte structurale ale regiunii hipotalamo-hipofizare cu excepția neurohipofizei ectopice
- La acești pacienți terapia cu rhGH poate fi continuată în scop substitutiv.

Pacienți care se vor reevalua printr-un test de stimulare de GH în faza de tranziție:

- pacienți cu **DGH izolat idiopatic**, care au niveluri de IGF-1 seric normal- scăzute (între 0 și -2 SDS) sau scăzute (< -2 SDS);

- pacienți cu **DGH idiopatic** care asociază încă un deficit adenohipofizar;
- pacienți cu **DGH izolat** cu hipoplazie hipofizară sau neurohipofiza ectopică;
- istoric de iradiere craniană (la acești pacienți -se are în vedere retestarea și mai târziu în timpul perioadei de tranziție sau la vârsta adultă- dacă dovedesc status de suficiență GH la prima testare fiind cunoscut că riscul de dezvoltare a DGH persistent după radioterapie este cu atât mai crescut cu cât dozele de radiații sunt mai mari și cu cât durata de timp de la terapie este mai mare.

Atunci când sunt prezente și alte deficite hipofizare ele trebuie substituite adecvat înainte de retestare;

La pacienții cu **DGH izolat idiopatic - și IGF-1 seric ≥ 0 SDS**, - retestarea și terapia cu rhGH nu sunt necesare; cu toate acestea, este rezonabil să se continue urmărirea pe termen lung în cazul în care dezvoltă DGH întârziat.

Pot fi utilizate ca și teste de stimulare ale secreției GH:

- **Testul la insulină ITT** (folosind cut-off: GH = 5,0 ng/ml dar dacă testul este contraindicat sau nu este fezabil să fie efectuat se poate efectua

- **Testul la Arginina + GHRH*** (folosind cut-off în funcție de IMC): IMC < 25 kg/m² - GH < 11 ng/ml; IMC 25 - 30 kg/m² - GH < 8 ng/ml; IMC > 30 kg/m², GH < 4 ng/ml) sau

- **Testul la glucagon** (folosind un cut-off GH de 3 ng/ml) sau

- **Testul Macimorelină*)** (folosind un cut-off GH = 2,8 ng/ml).

(* preparatele nu sunt înregistrate în România)

În momentul întreruperii rhGH și reevaluării statusului axei GH-IGF1, pacientul trebuie să aibă și o evaluare completă care să includă: compoziția corporală, densitatea minerală osoasă, profilul lipidic și glucidic . Dacă DGH este confirmat și este reinstuită terapia rhGH în scop substitutiv - aceste examene trebuie efectuate periodic, așa cum este prezentat în secțiunea C.

La reluarea terapiei cu rhGH la pacienții în tranziție, poate fi luată în considerare doza rhGH la 50% din doza utilizată în copilărie.

Ulterior se poate trece la doza pentru persoanele de sub 30 ani respectiv 0,4 - 0,5 mg/zi. Nivelurile serice de IGF-1 trebuie monitorizate pentru a evita depășirea limitei superioare a intervalului normal (IGF-1 >2 SDS). Doza trebuie modificată în funcție de răspunsul clinic, nivelurile serice de IGF-1, efectele secundare și considerentele individuale ale pacientului .Pacienții vor fi monitorizați ca tineri adulți conform secțiunii C.



C. ADULȚI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE

Introducere

Deficitul de hormon de creștere la adult (DGHA) este o entitate clinică bine conturată, important de diagnosticat datorită consecințelor sale. Astfel DGHA se poate asocia cu reducerea calității vieții, în special prin reducerea forței musculare și a capacității de efort, alterarea compoziției corporale (reducerea masei musculare și creșterea țesutului adipos), osteopenie/osteoporoza. Însă DGHA este de asemenea asociat cu insulinorezistența și alterarea factorilor de risc cardiovascular. Pe termen lung, este cunoscut faptul că pacienții cu hipopituitarism și deficit de GH au o prevalență crescută a bolilor cardiovasculare (Toogood A 2004) și a diabetului zaharat (Abs R 1999). În prezent, există studii care au arătat ca tratamentul cu hormon de creștere ameliorează insulinorezistența, factorii de risc cardiovascular și calitatea vieții.

Pacienții cu hipopituitarism și DGHA care primesc doar tratament convențional, fără tratament cu hormon de creștere, au o mortalitate crescută (Rosen T 1990, Tomlinson JW 2001, Bates AS 1996). Svensson a arătat într-un studiu prospectiv ca tratamentul cu GH timp de 3 ani s-a asociat cu o reducere a mortalității la rate similare cu populația generală (Svensson J 2004).

La nivel internațional, există protocol de tratament al deficitului de GH la adulți, elaborat în aprilie 1997 de GH Research Society (GRS), care a convenit pentru organizarea unui workshop internațional, care a formulat Ghidurile de Consens pentru Diagnosticul și Tratamentul Adulților cu DGHA, ghiduri care au fost aprobate la nivel internațional de către autoritățile de sănătate și asociațiile profesionale.

Recomandările GRS au fost modificate după organizarea celui de-al doilea workshop, în 13 - 15 martie 2007, la Sydney Australia, unde au fost înglobate în ghiduri nouătile care au apărut în ultimii 10 ani (1).

Obiectivele terapiei stabilite în ghidul de consens(1)

I.1. Tratamentul cu GH la adulții cunoscuți cu DGH din copilărie și care au atins înălțimea finală

- Scopul tratamentului după oprirea creșterii liniare este acela de a dobândi dezvoltarea somatică completă incluzând acumularea de masă osoasă și masă musculară

- Terapia de substituție cu GH este bine să fie continuată la toți adulții tineri cu DGHA persistent după atingerea înălțimii finale

- Adolescenții cu DGH care refuză tratamentul trebuie să fie atent monitorizați. Evidența unor anomalii ale compoziției corporale trebuie să fie un indicator puternic pentru reînceperea tratamentului cu GH, după o nouă discuție cu pacientul.

I.2. Tratamentul cu GH la pacienții cu DGHA dobândit în viața adultă:

- îmbunătățire a compoziției corporale
- preservării masei scheletale
- normalizarea factorilor de risc cardiovascular
- menținerea statusului IGF-1
- nivel optim de funcționare fizică și psihologică

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE LA ADULT (DGHA)

I.1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH (care necesită testarea prealabilă pentru DGHA)

1. Adulții cu DGH cu debut în copilărie care nu au beneficiat de inițierea tratamentului substitutiv la începutul perioadei de tranziție;

2. Pacienții cu semne și simptome de boala hipotalamo hipofizară



3. Pacienții care au fost supuși radioterapiei craniene, terapiei chirurgicale sau antitumorale. La această categorie de pacienți terapia cu somatropinum se va iniția după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staționar (în funcție de diagnosticul etiologic și de tipul terapiei aplicate) și obligatoriu cu avizul scris al oncologului.

4. Pacienții care au suferit leziuni cerebrale traumatice (LCT) sau hemoragie subarahnoidiană la care testarea pentru DGHA trebuie luată în calcul nu mai devreme de 12 luni de la producerea traumatismului.

N.B. DGHA izolat, idiopatic care poate apărea de novo la adulți, mai ales odată cu înaintarea în vârstă, nu este recunoscut ca entitate cu indicație de terapie substitutivă cu rhGH.

I.2. Testele diagnostice pentru DGHA

1. IGF-1 +/- IGF BP3
2. Testul de toleranță la insulină (TTI)
3. Testul la glucagon
4. Testul la GHRH și arginină hidroclorid
5. Testul GHRH+growth hormone-releasing peptide (GHRP)
6. Testul la macimorelin

I.2.1 Ierarhizarea centrelor în care se poate efectua testarea:

Screening -ul DGHA prin măsurarea IGF1 bazal poate fi făcută de orice medic specialist endocrinolog.

Evaluarea completă pe baza protocolului prezent și completarea recomandărilor de tratament se va face doar în centrele universitare agreeate, și anume în clinicile de endocrinologie din București, Cluj Napoca, Iași, Timișoara, Tg Mureș, Sibiu, Craiova și Constanța

I.2.2 Efectuarea testelor dinamice (Vezi anexa 5)

1. **TTI** - testul recomandat; evaluează integritatea axei hipotalamo-hipofizare și are avantajul stimulării ACTH.
2. **Glucagon** - alternativa potrivită pentru cazurile când TTI este contraindicat sau când GHRH sau GHRP nu sunt disponibile
3. **GHRH+arginină hidroclorid** - evaluează capacitatea secretorie maximală
4. **GHRH+growth hormone-releasing peptide (GHRP)** - evaluează capacitatea secretorie maximală
5. **Macimorelin** - agonist sintetic al receptorului GH-relinei, cu administrare orală. aprobat de EMA pentru testarea rezervei de GH la adulți,

Nota: 1. Pentru pacienții care au 3 sau mai mult de 3 deficiențe ale hormonilor hipofizari deja în tratament de substituție și o concentrație serică a IGF-1 sub limita inferioară a normalului pentru vârsta și sex au probabilitate > de 97% de a avea DGHA, nu se efectuează testele de stimulare

Nota: 2. Pacienții adulți tineri cu DGH cu debut în copilărie tratați cu rhGH pentru promovarea creșterii și ulterior cu terapie rhGH de substituție introdusă în perioada de tranziție timpurie - conform secțiunii B - vor continua tratamentul fără retestare

Nota: 3. La celelalte categorii de pacienți, este suficient un singur test de stimulare pentru diagnosticul de DGHA.

I.2.3. Valorile prag la testele de stimulare (cutoff)

Pragul pentru diagnosticul DGHA **variază** în funcție de tipul testului ales

- Pentru **TTI și testul cu glucagon**, valoarea prag (cutoff) pentru GH este < de 3 μg/l



- Pentru **GHRH+arginina hidroclorid**:
 - **IMC < 25 kg/m², GH < 11 μg/l**
 - **IMC 25 - 30 kg/m², GH < 8 μg/l**
 - **IMC > 30 kg/m², GH < 4 μg/l**
- Pentru Macimorelin valoarea prag (cutoff) pentru GH este < 2,8 μg/l (ng/dl)
- Testele de stimulare trebuie efectuate doar în unitățile specializate de boli endocrine, unde astfel de teste sunt realizate frecvent.
 - Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internațional acceptat (IRP IS 98/574)
 - Standardul internațional aprobat de OMS pentru IGF-1 este 02/254 (ref 10).

I.2.4. Limitările testelor de stimulare:

- Variabilitatea interindividuală în ceea ce privește răspunsul la teste
- TTI este contraindicat la pacienții cu cardiopatie ischemică, comițialitate
- Testele combinate explorează atât hipotalamusul cât și glanda pituitară, astfel încât DGHA determinată de o afecțiune hipotalamică să nu fie omisă
 - TTI a demonstrat cea mai mare sensibilitate și specificitate în primii 5 ani după iradiere, fapt demonstrat de studiile cu pacienți tratați prin iradiere craniană
 - TTI este necesar să fie efectuat și în cazul pacienților care au primit iradiere craniană, și la care nivelul GH după efectuarea testului GHRH + arginina este normal
 - La pacienții cu iradiere craniană și la cei cu leziuni inflamatorii și infiltrative, DGHA poate apărea la câțiva ani după prima iradiere
 - Arginina hidroclorid, Clonidina, L-DOPA nu sunt teste utilizate pentru adulți

I.3. Markerii biochimici pentru acțiunea GH

- IGF-1 - valoare de screening bună pentru pacienții tineri < 40 de ani și BMI < 25 kg/m² cu evidență de hipopituitarism
 - Un IGF-1 normal nu exclude un DGHA la orice vârstă
- Nivelurile de IGF-1 sunt dependente de mulți factori:
- La pacienții obezi, secreția de GH este suprimată, dar nivelul de IGF-1 este normal
 - La pacienții subnutriți, IGF-1 este scăzut
 - Nu există nici o altă alternativă superioară IGF-1, pentru a aprecia acțiunea GH

II. Tratamentul pacienților adulți cu DGHA

Scopul tratamentului de substituție cu GH este acela de a corecta anomaliile metabolice, funcționale sau psihologice asociate DGHA. Toți pacienții care au documentat DGHA sever sunt eligibili pentru terapia de substituție cu GH.

II.1. Ghidurile pentru stabilirea dozei optime

- Secreția de GH este mai mare la pacienții tineri față de cei în vârstă și la femei comparativ cu bărbații
- Doza inițială recomandată este menționată în secțiunea IV la schema de tratament a adulților cu deficit de GH
- Stabilirea dozei în funcție de greutatea corporală nu este recomandată din cauza existenței unei mari variații interindividuale în absorbție, în sensibilitatea la GH, și în lipsa unei dovezi clare ca administrarea unei doze de



substituție mai mari este necesară pentru pacienții cu greutate corporală mai mare. Este recomandat ca GH să fie administrat seara la culcare pentru a mima secreția de GH din timpul nopții.

- Creșterea dozelor trebuie să fie graduală, individualizată și condusă în funcție de răspunsul clinic și biochimic apreciat prin dozarea IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămâni, după orice modificare de doză
- Dozele recomandate pentru adolescenți în perioada de tranziție sunt intermediare între dozele necesare pentru perioada de creștere și cele necesare pentru adulți

II.2. Interacțiunile hormonale

Terapia cu hormoni sexuali

- Terapia de substituție cu steroizi sexuali trebuie să fie optimizată înainte de testarea GH sau inițierea terapiei de substituție cu GH
 - Studiarea interacțiunilor între terapia de substituție cu steroizi sexuali și acțiunea GH a demonstrat că estrogenii administrați pe cale orală diminuează acțiunea GH, conducând la necesitatea administrării unor doze mai mari de GH
 - Este preferabil ca terapia de substituție cu estrogeni la pacientele cu hipopituitarism să fie administrată pe cale transdermică datorită interacțiunilor cu GH și necesitatea creșterii dozelor de GH
 - Terapia de substituție cu hormoni sexuali după perioada normală de menopauză trebuie să fie bazată pe recomandările normale pentru populația generală
 - Orice modificare în regimul terapeutic estrogenic necesită o reevaluare a dozajului de GH
 - Spre deosebire de terapia estrogenică, aceste considerente nu se aplică terapiei de substituție androgenice

Terapia de substituție glucocorticoidă

- GH și IGF-1 influențează metabolismul glucocorticoizilor prin reglarea activității 11 β hidroxisteroid dehidrogenazei, tip 1 (11 β -HSD1), enzimă care convertește cortizonul inactiv în cortizol. Inițierea terapiei de substituție cu GH poate demasca o insuficiență adrenală secundară la unii pacienți prin reducerea activității 11 β -HSD1
 - La pacienții cu insuficiență adrenală centrală, inițierea terapiei cu GH poate necesita creșterea dozei de hidrocortizon
 - Este necesară monitorizarea atentă a pacienților, în ceea ce privește greutatea, apetitul, sau dispoziția pentru evaluarea necesarului de glucocorticoizi și eventuala modificare a dozelor de glucocorticoizi

Terapia de substituție tiroidiană

- Măsurarea TSH nu este de ajutor la pacienții cu hipopituitarism
- GH crește conversia periferică a tiroxinei în triiodotironină
- GH poate releva un hipotiroidism central preexistent, care este recunoscut printr-o scădere a nivelului seric fT4 sub limita normală
 - La pacienții cu terapie de substituție tiroxinică, terapia cu GH poate necesita ajustarea dozelor de hormoni tiroidieni

II.3. Monitorizarea eficienței

- **Examinarea clinică** atentă, precum monitorizarea greutății, înălțimii și indexului de masă corporală sunt necesare înainte de începerea terapiei
 - Pentru monitorizarea răspunsului la terapia GH poate fi folosit ca parametru obiectiv **compoziția corporală** Compoziția corporală poate fi măsurată prin antropometrie simplă (ca de exemplu: circumferința taliei, pliuri cutanate) sau prin bioimpedanța sau DXA. Recomandările internaționale acceptate privind circumferința taliei



sunt cele definite de Federația Internațională a Diabetului și când vor fi disponibile, ghidurile naționale. Compoziția corporală trebuie să fie evaluată cel puțin o dată pe an. Beneficiul așteptat este de reducere a masei grase și îmbunătățirea procentului de masă slabă.

- **DXA** este folosită ca metodă sigură pentru evaluarea **densității osoase (DMO)**, un parametru important al terapiei de substituție cu GH. În primul an de tratament, densitatea osoasă minerală poate scădea din cauza remodelării osoase. DXA este recomandată să fie efectuată la fiecare 2 ani. Dacă DMO măsurată prin DXA la inițierea tratamentului este redusă, la doi ani se va evalua necesitatea introducerii altor modalități terapeutice pentru afectarea osoasă.

- **IGF-1 seric** este un indicator al acțiunii hepatice GH și este cel mai util marker seric pentru titrarea dozei de GH. În cazul ajustării dozei, evaluarea trebuie să fie efectuată nu mai devreme de 6 săptămâni după schimbarea dozei. Valorile IGF-1 trebuie să fie menținute sub limita superioară a normalului (pentru vârsta și sexul pacientului), inclusiv pentru acei pacienți care au DGHA dovedit și care prezintă valori ale IGF-1 normale. După stabilirea dozei optime de tratament cu rhGH, monitorizarea eficienței și complianței la tratament se face prin evaluarea IGF1 seric la 6 luni.

- Pacienții cu hipopituitarism au un risc crescut de **boala cardiovasculară**. Nu există date care să ateste efectele terapiei GH asupra evenimentelor cardiace. O meta-analiză de studii clinice controlate placebo a indicat o îmbunătățire a unor markeri ca presiunea diastolică, masa totală de țesut adipos, LDL (low density lipoprotein), sau colesterol care a apărut odată cu terapia de substituție cu GH. Pe lângă măsurarea circumferinței taliei, acești markeri ai riscului cardiovascular trebuie monitorizați în fiecare an la toți pacienții. Obiectivele tratamentului cardiovascular pentru pacienții adulți cu DGHA trebuie să fie asemănător cu cel adresat populației generale. Glicemia a jeun trebuie să fie monitorizată anual din cauza creșterii prevalenței obezității la acești pacienți.

- Calitatea vieții (QoL) la pacienții adulți cu DGHA este deteriorată: nivelele de energie, satisfacerea partenerului, zilele de boala. Chestionare specifice relaționate la afecțiune QoL trebuie să fie validate pentru fiecare țară.

II.4. Siguranța terapiei cu rhGH

Rezistența la insulină

- Tratamentul cu GH este recunoscut ca o terapie sigură dacă standardele de tratament sunt urmate corect
- Terapia cu GH nu este asociată cu o creștere a incidenței diabetului zaharat de tip 1 sau 2. Poate crește rezistența la insulină și poate determina o înrăutățire a toleranței la glucoză. Indivizii predispuși către diabetul zaharat de tip 2, cum ar fi cei cu istoric familial pozitiv, obezi sau vârstnici necesita o monitorizare atenta. Dacă diabetul zaharat de tip 2 este diagnosticat, trebuie să fie tratat similar cu oricare alt pacient cu aceasta afecțiune, iar terapia de substituție cu GH continuată.

Recurența tumorilor pituitare/hipotalamice

- Nu există nicio dovadă că recurența tumorilor hipotalamice sau pituitare este influențată de terapia de substituție cu GH
- Înainte ca terapia de substituție cu GH să fie inițiată, trebuie să fie efectuată imagistica pituitară.
- Pacienții cu tumori reziduale trebuie să fie monitorizați regulat
- Terapia cu substituție cu GH nu impune intensificarea urmăririi pacienților cu tumori hipofizare față de monitorizarea lor uzuală.

Riscul de malignizare

- Nu există dovezi care să ateste că terapia de substituție cu GH la pacienții adulți crește riscul malignizării **de novo** sau recurenței
- Terapia cu GH la copiii supraviețuitori ai tratamentului împotriva cancerului crește ușor riscul relativ de a face o neoplazie secundară, dar la adulți nu sunt date comparabile



- *Terapia cu GH trebuie oprită la oricare pacient cu neoplazie malignă activă până când aceasta este controlată*
- *Recomandările curente pentru prevenirea cancerului și depistării precoce în populația generală trebuie să fie implementate*

III. Parametrii de evaluare minimă și obligatorii pentru inițierea tratamentului cu rhGH

Evaluarea inițială:

- *evaluarea clinică: circumferința taliei, înălțime, greutate, TA, IMC*
- *dozarea IGF-1*
- *GH bazal și prin teste dinamice*
- *profilul hormonal hipofizar*
- *glicemia a jeun, HbA1C*
- *profilul lipidic*
- *hemoleucograma*
- *RMN dacă există microadenoame pituitare sau tumora reziduală pituitară post-chirurgicală*
- *DXA*
- *+/- analiza compoziției corporale prin bioimpedanță sau DXA*

Evaluări intermediare pentru stabilirea dozei optime de tratament:

- *dozare IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămâni, pentru orice ajustare a dozei de rhGH.*

Evaluări la intervale de 6 luni :

- *evaluarea clinică: circumferința taliei, înălțime, greutate, TA, IMC*
- *evaluarea efectelor adverse*
- *criterii antropometrice (în perioada de tranziție)*
- *dozare IGF-1*
- *glicemia a jeun, HbA1C*
- *hemoleucograma*

Evaluări anuale (suplimentar față de evaluarea la 6 luni)

- *profilul lipidic*
- *RMN dacă există microadenoame pituitare sau tumora reziduală pituitară post-chirurgicală*
 - *Pacienții cu terapie de substituție tiroidiană, glucocorticoidă și gonadală necesită ajustări ale dozelor după începerea tratamentului de substituție cu GH*
- *analiza de masă corporală*

Evaluări la 2 ani (suplimentar fata de evaluarea anuală):

- *DXA*

IV. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A ADULȚILOR CU DGH

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la adulți.

Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate.

Tratamentul de inițiere:

- *Vârsta < 30 ani: 0,4 - 0,5 mg/zi (vezi și secțiunea B)*
- *Vârsta 30 - 60 ani: 0,2 - 0,3 mg/zi*
- *Vârsta > 60 ani: 0,1 - 0,2 mg/zi*



Se recomandă doze mici de GH (0,1 - 0,2 mg/zi) la toți pacienții cu diabet sau care sunt susceptibili de intoleranță la glucoză.

Intervalul de ajustare a dozelor:

La 2 luni, se pot crește dozele cu 0,1 - 0,2 mg/zi bazate pe răspunsul clinic, valorile IGF-1, efecte adverse, precum și pe considerentele individuale ca intoleranța la glucoză. Intervale mai mari de timp precum și creșteri mici ale dozelor sunt necesare la pacienții în vârstă.

Durata terapiei cu GH

- Dacă beneficiile sunt atinse, tratamentul trebuie continuat, dar dacă nu apar beneficii obiective după cel puțin 2 ani de tratament, terapia cu GH trebuie întreruptă.

- Dacă pacienții doresc întreruperea terapiei cu GH, după o perioadă de 6 luni de pauză, reluarea terapiei trebuie luată în considerație.

Terapia cu GH necesită o judecată clinică serioasă și o atentă sinteză a multor variabile care trebuie să fie integrate cu expertiza specialiștilor endocrinologi cu experiență.

Înainte ca terapia cu GH să fie începută, clinicienii trebuie să ia în considerație monitorizarea semnelor clinice de DGHA, dozele optime pentru celelalte terapii de substituție cu alți hormoni care pot influența dozajul GH.

Răspunsul la terapia GH este determinat de multe variabile ca vârsta, sex, adipozitate, sau medicația concomitentă. Exista o variabilitate mare individuală în ceea ce privește răspunsul la GH.

V. Prescriptori: medici endocrinologi, după inițiere în centrele de referință. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei, vor monitoriza corectitudinea administrării și complianța între evaluări. Evaluarea anuală sub tratament se va face în centrele de referință sus-menționate,,.

6. Punctaj

Tabelul nr. 5 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCIuri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
TOTAL PUNCTAJ	70 de puncte

7. Concluzii

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Somatrogonum** având indicația „**Ngenla este indicat pentru tratamentul copiilor și adolescenților începând cu vârsta de 3 ani cu tulburări de creștere cauzate de secreția insuficientă de hormon de creștere.,** întrunește punctajul de includere condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare



medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

8. Recomandări

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI Somatrogonum având indicația „*Ngenla este indicat pentru tratamentul copiilor și adolescenților începând cu vârsta de 3 ani cu tulburări de creștere cauzate de secreția insuficientă de hormon de creștere,*”.

Raport finalizat la data de : 15.05.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

