



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SOMAPACITANUM

INDICAȚIE: substituția hormonului de creștere (HC) endogen la copii cu vârsta de 3 ani și peste, la adolescenți cu insuficiență de creștere din cauza deficitului de hormon de creștere (copii și adolescenți cu DHC) și la adulți cu deficit de hormon de creștere (adulți cu DHC)

Data depunerii dosarului

14.12.2023

Numărul dosarului

39455

PUNCTAJ: 80

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: SOMAPACITANUM

1.2. DC: Sogroya 5 mg/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Sogroya 10 mg/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1.3. Cod ATC: H01AC07

1.4. Data eliberării APP: 31 martie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Novo Nordisk A/S Danemarca

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	<i>soluție injectabilă</i>
Concentrație	<i>5 mg/1,5 ml; 10 mg/1,5 ml</i>
Calea de administrare	<i>administrare subcutanată</i>
Mărimea ambalajului	<i>ambalaj cu 1 stilou injector (pen) preumplut x 1,5 ml sol.</i>

1.8. Preț conform conform O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat:

Medicament	Sogroya 5 mg/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	Sogroya 10 mg/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2833.11 lei	5042.92 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2833.11 lei	5042,92 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Indicație terapeutică: Sogroya este indicat pentru substituția hormonului de creștere (HC) endogen la copii cu vârsta de 3 ani și peste, la adolescenți cu insuficiență de creștere din cauza deficitului de hormon de creștere (copii și adolescenți cu DHC) și la adulți cu deficit de hormon de creștere (adulți cu DHC).

Doze și mod de administrare: tratamentul cu somapacitan trebuie inițiat și monitorizat de către medici cu o calificare și experiență corespunzătoare în diagnosticarea și abordarea terapeutică a pacienților cu deficit de hormon de creștere (de exemplu, endocrinologi).



Doze

Tabelul nr.1: Recomandare privind doza

Copii și adolescenți cu DHC	Doza inițială recomandată
Tratamentul pacienților netratați anterior și al copiilor și adolescenților care fac trecerea de la alte medicamente care conțin HC	0,16 mg/kg/săptămână
Adulți cu DHC	Doza inițială recomandată
Pacienți netratați anterior	
Adulți (≥ 18 până la < 60 de ani)	1,5 mg/săptămână
Femei care utilizează estrogen ca tratament administrat pe cale orală (indiferent de vârstă)	2 mg/săptămână
Vârstnici (60 de ani sau peste)	1 mg/săptămână
Pacienți care fac trecerea de la medicamente care conțin HC cu administrare zilnică	
Adulți (≥ 18 până la < 60 de ani)	2 mg/săptămână
Femei care utilizează estrogen ca tratament administrat pe cale orală (indiferent de vârstă)	4 mg/săptămână
Vârstnici (60 de ani sau peste)	1,5 mg/săptămână

Copii și adolescenți cu DHC

Stabilirea treptată a dozei

Doza de somapacitan poate fi individualizată și ajustată după cum este necesar, pe baza vitezei creșterii în înălțime, reacțiilor adverse, greutatea corporală și concentrațiilor serice ale factorului de creștere asemănător insulinei - tip I (FCI-I). Valorile medii ale scorurilor deviației standard (SDS) pentru valorile FCI-I (obținute la 4 zile după dozare) vă pot ghida în ajustarea dozei. Ajustarea dozelor trebuie să țintească atingerea valorii medii a FCI-I SDS în limitele normale, adică între -2 și +2 (de preferință aproape de valoarea 0 a SDS). Dacă valoarea FCI-I (SDS) este > 2 , aceasta ar trebui să fie reevaluată după administrarea ulterioară a somapacitan. Dacă valoarea se menține la > 2 , se recomandă reducerea dozei cu 0,04 mg/kg/săptămână. La unii pacienți pot fi necesare mai multe reduceri ale dozei.

La pacienții cărora li s-a redus doza dar care nu se dezvoltă bine, doza poate fi crescută în funcție de tolerabilitate până la o doză maximă de 0,16 mg/kg/săptămână. Creșterile treptate ale dozei nu trebuie să depășească trepte mai mari de 0,02 mg/kg pe săptămână.

Adulți cu DHC

Stabilirea treptată a dozei

Doza de somapacitan trebuie ajustată în mod individual, pentru fiecare pacient. Este recomandată creșterea progresivă a dozei, la interval de 2-4 săptămâni, în trepte de la 0,5 mg până la 1,5 mg, în funcție de răspunsul clinic al pacienților și de manifestarea reacțiilor adverse, până la o doză de somapacitan de 8 mg pe săptămână.

Concentrațiile serice ale factorului de creștere asemănător insulinei - tip I (FCI-I) (probe recoltate la 3-4 zile de la administrarea dozei) pot fi utilizate ca reper pentru stabilirea treptată a dozei. Ținta scorului deviației standard (SDS) pentru FCI-I trebuie să se încadreze în partea superioară a intervalului valorilor normale, fără a depăși 2 SDS. Valorile FCI-I SDS din intervalul țintă sunt atinse, de regulă, în decurs de 8 săptămâni de stabilire treptată a dozei. O perioadă de stabilire treptată a dozei mai lungă poate fi necesară în cazul unor pacienți adulți cu DHC.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (60 de ani sau peste)

În general, în cazul pacienților vârstnici pot fi necesare doze mai mici de somapacitan.



Copii și adolescenți

Datele disponibile cu privire la efectele clinice ale somapacitan la pacienții copii cu DHC cu vârsta sub 3 ani sunt limitate. Nu se poate face nicio recomandare cu privire la posologie.

Sex

O creștere a sensibilității la FCI-I (factorul de creștere asemănător insulinei - tip I) de-a lungul timpului a fost observată la bărbați. Acest lucru sugerează că există riscul de supradozaj în cazul bărbaților. Femeile, în special cele care utilizează estrogen pe cale orală, pot avea nevoie de doze mai mari și de o perioadă de stabilire treptată a dozei mai lungă, comparativ cu bărbații. În cazul femeilor care utilizează estrogen administrat pe cale orală, trebuie luată în considerare schimbarea căii de administrare a terapiei estrogenice (de exemplu, administrare transdermică, administrare vaginală).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pentru pacienții cu insuficiență renală. Pacienții cu insuficiență renală pot avea nevoie de administrarea unor doze mai mici de somapacitan, însă nu este necesară nicio ajustare suplimentară a dozei, deoarece doza de somapacitan este ajustată în mod individual, în funcție de nevoia fiecărui pacient.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată pot avea nevoie de administrarea unor doze mai mari de somapacitan, însă nu este necesară nicio ajustare suplimentară a dozei, deoarece doza de somapacitan este ajustată în mod individual, în funcție de nevoia fiecărui pacient. Nu sunt disponibile informații privind utilizarea somapacitan la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Se recomandă prudență în cazul tratamentului cu somapacitan la acești pacienți.

Mod de administrare

Somapacitan trebuie administrat o dată pe săptămână, în orice moment al zilei. Somapacitan trebuie administrat prin injectare subcutanată, la nivelul abdomenului, coapselor, feselor sau al părților superioare ale membrilor superioare, fără a fi necesară ajustarea dozei. Locul de injectare trebuie alternat prin rotație, în fiecare săptămână, pentru a preveni lipoatrofia.

Mecanism de acțiune

Somapacitan este un derivat recombinant al hormonului de creștere uman, cu acțiune prelungită. Acesta este alcătuit din 191 de aminoacizi, fiind asemănător cu hormonul de creștere uman endogen, cu o singură substituție în structura de aminoacizi (L101C) la care a fost atașat un fragment de legare de albumină. Fragmentul de legare de albumină (lanț lateral) constă dintr-un fragment de acid gras și un distanțier hidrofili, atașat la poziția 101 a proteinei. Mecanismul de acțiune al somapacitan se manifestă fie direct prin intermediul receptorului HC și/sau indirect prin intermediul FCI-I produs în țesuturile din întregul corp, dar predominant de ficat. Atunci când deficitul de hormon de creștere este tratat cu somapacitan, se obține o normalizare a compoziției corporale (de exemplu, scădere a masei țesutului adipos, creștere a masei musculare) și a acțiunii metabolice. Somapacitan stimulează creșterea scheletului la pacienții copii și adolescenți cu DHC ca urmare a efectelor asupra plăcilor de creștere (epifize) ale oaselor.

Precizări DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Novo Nordisk Farma S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI SOMAPACITANUM și DC Sogroya 5 mg/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, Sogroya 10 mg/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut pentru



indicația terapeutică „Sogroya este indicat pentru substituția hormonului de creștere (HC) endogen la copii cu vârsta de 3 ani și peste, la adolescenți cu insuficiență de creștere din cauza deficitului de hormon de creștere (copii și adolescenți cu DHC) și la adulți cu deficit de hormon de creștere (adulți cu DHC)”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”. Menționăm că reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a depus la dosarul de evaluare și autorizația pentru desfășurarea unui studiu clinic și raportul final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului cu DCI SOMAPACITANUM și DC SOGROYA pentru indicația deșusă.

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE ȘI Marea Britanie- prezentat în scop informativ:

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Novo Nordisk Farma S.R.L. a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI SOMAPACITANUM și DC Sogroya 5 mg/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, Sogroya 10 mg/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total în 3 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, respectiv: Germania, Slovenia și Danemarca.

2. DEFICITUL DE HORMON DE CREȘTERE- CARACTERISTICI, EPIDEMIOLOGIE, MANAGEMENT ȘI TRATAMENT

Deficitul de hormon de creștere (DHC) este o tulburare rară care afectează atât copiii cât și adulții, caracterizată de niveluri sistemice scăzute ale hormonului de creștere. Prevalența în Uniunea Europeană este estimată la 4,9 cazuri la 10000 de persoane (copii și adulți).

Hormonul de creștere (HC) este produs de celulele somatotrope din glanda pituitară anterioară. Secreția este stimulată de hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GHRH) și inhibată de somatostatina, ambele fiind produse de hipotalamus. Deficitul de hormon de creștere este adesea asociat cu defecte care apar la nivelul glandei pituitare sau a hipotalamusului. Simptomul tipic al DHC la copii este creșterea insuficientă. Tulburarea de creștere este suspectată dacă creșterea subiecților pediatrici se dezvoltă într-un ritm mai lent decât ar fi de așteptat pe baza diagramei de creștere a zonei geografice locale. În acest caz, pot fi luate în considerare evaluări diagnostice suplimentare pentru a găsi cauza creșterii încetinite.

Deficitului de hormon de creștere poate fi **congenital** (din cauza unor mutații genetice sau a unor defecte structurale în zonele hipotalamo-hipofizare ale creierului), **dobândit** (ca urmare a unei leziuni cerebrale traumatice, a unor infecții, a radioterapiei sau a unor tumori în zonele hipotalamo-hipofizare ale creierului) sau **idiopatic**. DHC poate apărea ca un deficit hormonal izolat sau în combinație cu deficite multiple ale hormonilor hipofizari (hipopituitarism).

Etiologia DHC în copilărie este de obicei de origine hipotalamică, cu secreție afectată de GHRH, cel mai frecvent diagnostic fiind de deficit izolat de HC idiopatic. La nou-născuți, manifestările clinice ale DHC congenital includ hipoglicemie, convulsii hipoglicemice, icter prelungit, micropenis și criptorhidie la băieți. Pacienții diagnosticați la vârste mai mici suferă în general de o formă mai severă a DHC, au șanse mai mari să sufere de deficite hipofizare multiple și tind să aibă mai multe complicații la naștere. O reducere substanțială a ratei de creștere poate deveni evidentă în primele câteva luni de viață. Uneori este asociat cu o întârziere în închiderea fontanelii. Orice nou-născut sau sugar cu hipoglicemii severe sau simptomatice pentru care nu există o cauză evidentă necesită dozarea HC din sânge. Valori sub 20 ng/ml vor fi sugestive pentru DHC în perioada neonatală. La copiii cu retard de creștere la care s-au exclus alte cauze, valori scăzute ale IGF-I (insulin growth factor 1) și IGFBP-3 (insulin growth factor binding protein) sunt indicative pentru DHC, mai ales la valori sub -2DS (deviații standard). IGF-1 este folosit frecvent ca biomarker, deși valoarea lui se corelează slab cu obiectivele terapeutice finale în DHC. Testele de provocare pentru HC pot fi utilizate în diagnostic conform protocoalelor standardizate. Evaluarea prin rezonanță magnetică (IRM) a hipofizei este un element important în diagnostic. La pacienții cu DHC congenital, IRM-ul poate evidenția anomalii structurale precum: hipoplazie pituitară, absența tijeii pituitare sau ectopia hipofizei posterioare. Prezența celei din urmă confirmă diagnosticul și este predictivă pentru deficite hipofizare multiple. IRM de hipofiză este de asemenea util în a prezice evoluția sub tratament. Copilul cu statură joasă prezintă risc de hărțuire, imaturitate socială și stimă de sine scăzută. Simptomul tipic al DHC la copii este insuficiența creșterii și, în consecință, scopul tratamentului este reprezentat de normalizarea ratei de creștere în timpul copilăriei și atingerea înălțimii normale a adultului. Conform algoritmilor de tratament, dozele pediatrice de hormon de creștere uman recombinant se bazează pe greutatea corporală a copilului în creștere. Concentrațiile plasmatice de IGF-I trebuie menținute în intervalul normal în funcție de vârstă și sex din motive de siguranță. Sunt necesare verificări periodice ale nivelurilor de IGF-I, deoarece acestea se pot schimba în timp chiar dacă doza de hormon de creștere nu se modifică. În timp ce hormonul de creștere uman cu administrare zilnică este sigur și eficient, frecvența sa de administrare poate fi o povară atât pentru copii, cât și pentru persoanele care îi îngrijesc. Deși copiii cu DHC tratați cu doză zilnică a hormonului de creștere pot atinge înălțimea normală a adultului, rezultatele reale nu sunt conform așteptărilor. Datorită ratelor de neaderență la tratament care variază de la 5 la 82% , majoritatea pacienților cu DHC nu ating înălțimea țintă.

La adult, consecințele DHC sunt atât de ordin psihologic cât și metabolice. Cele mai frecvente cauze ale DHC la adulți sunt afectarea glandei pituitare sau a hipotalamusului, cauzate de prezența unor tumori (adenom hipofizar sau craniofaringiom), a unor intervenții chirurgicale sau a radioterapiei. Simptomatologia cuprinde manifestări neuropsihice cognitive, cardiace, metabolice, musculare și osoase: modificări ale memoriei, vitezei de procesare și atenției, depresie, anxietate, izolare socială, oboseală, slăbiciune, fibromialgie, disfuncție neuromusculară, adipozitate centrală, scăderea masei musculare, scăderea densității osoase, afectare cardiacă, scăderea sensibilității

la insulină, aterogeneză accelerată cu creșterea grosimii intimă-medie carotidiană, creșterea lipoproteinelor cu densitate scăzută, stare protombrotică, scăderea transpirației și a termoreglării.

Tulburări neurospihice cognitive

Pacienții cu DHC se plâng frecvent de un nivel scăzut de energie, labilitate emoțională și oboseală mentală, conducând la o calitate scăzută a vieții.

Mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară

Deficitul de hormon de creștere este asociat cu niveluri mai ridicate ale inhibitorului activatorului plasminogenului (protrombotic), cu creșterea grosimii intimă-medie carotidiană și pierderea celulelor CD34+ circulante, sugerând o disfuncție endotelială. Gradul de DHC este direct legat de nivelul colesterolului total crescut, valoarea LDL, grăsimea trunchiului, raportul talie-șold și riscul de hipertensiune arterială, toate fiind responsabile de creșterea mortalității cardiovasculare.

Compoziția corpului și anomalii metabolice

Pacienții adulți cu DHC au o masă corporală redusă și adipozitate abdominală crescută. Într-un studiu pe 15 femei adulte sănătoase, autorii au arătat că secreția de hormon de creștere a fost mult redusă la pacienții cu grăsime trunchială mare, comparativ cu cei cu grăsime trunchială scăzută. Obezitatea trunchială este asociată cu sindromul metabolic și rezistența la insulină.

Anomalii musculare

DHC la adulți a fost asociat cu reducerea masei musculare slabe și funcția neuromusculară afectată.

Anomalii osoase

Deși hormonul de creștere poate acționa direct asupra celulelor scheletice, majoritatea efectelor sale sunt mediate de IGF-I, care este prezent în circulația sistemică și este sintetizat de țesuturile periferice. DHC la adulți provoacă osteoporoză cu turnover osos scăzut, creșterea fracturilor și scăderea masei osoase.

Diagnostic

DHC sever trebuie definit din punct de vedere biochimic într-un context clinic adecvat. La pacienții cu boală hipotalamo-hipofizară, sindromul DHC la adult se prezintă în mod caracteristic cu modificări ale compoziției corporale, inclusiv reducerea masei corporale slabe și a densității minerale osoase și creșterea masei adipoase cu preponderență a adipozității abdominale (circumferința taliei este crescută). Pielea este subțire și uscată, iar transpirația este redusă. Forța musculară și performanța la efort sunt reduse. Un sentiment de afectare al bunăstării și alte afectări psihologice sunt frecvente. O evaluare pentru DHC la adult trebuie luată în considerare numai la pacienții cu semne de boală hipotalamo-hipofizară, la subiecții care au fost supuși iradierii craniene sau în cazul



pacienților cu deficit de HC cu debut în copilărie. La pacienții cu boală organică hipotalamo-hipofizară, probabilitatea apariției DHC crește odată cu creșterea numărului de deficite de hormoni hipofizari, de la aproximativ 45% dacă nu sunt prezente alte deficite, la aproape 100% dacă sunt prezente trei sau patru deficite de hormoni hipofizari.

Diagnosticul de DHC se stabilește prin testul de stimulare a secreției de HC. Înainte de testare, pacienții trebuie să primească substituție hormonală adecvată pentru alte deficite hormonale. Testul de toleranță la insulină este testul de diagnostic de elecție. Este contraindicat la pacienții cu istoric de boală cardiacă ischemică sau la pacienții cu tulburări convulsive. DHC sever la adulți este definit de un răspuns al HC la hipoglicemie mai mic de 3 $\mu\text{g/L}$. La pacienții cu contraindicații la testul de toleranță la insulină trebuie utilizate teste alternative de stimulare a secreției de HC (de exemplu administrarea combinată de arginină și GHRH). Pacienții adulți cu boală hipotalamo-hipofizară însoțită și de unul sau două deficite suplimentare de hormoni hipofizari necesită un singur test de stimulare a secreției de HC pentru diagnostic. La pacienții adulți cu trei sau mai multe deficite hormonale la nivelul axei hipofizare, deficitul de HC poate fi presupus și în acest context testul de stimulare a secreției de HC este opțional. Deficitul de GH cu debut în copilărie necesită reconfirmare la vârsta adultă.

Tratament

Odată stabilit diagnosticul de DHC la adulți, trebuie instituit un regim de substituție cu hormon de creștere și ajustat în funcție de răspunsul clinic și nivelul seric de IGF-I.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC SOGROYA (DCI SOMAPACITANUM)

La data de 24 august 2018, Comisia Europeană prin decizia EU/3/18/2068 a acordat desemnarea orfană către Novo Nordisk A/S Danemarca pentru DCI Somapacitanum indicat pentru tratamentul deficitului de hormon de creștere. La data de 31 martie 2021 medicamentul cu DCI Somapacitanum și DC Sogroya a fost autorizat centralizat conform deciziei Comisiei Europene 2457 pentru indicația *substituția hormonului de creștere endogen (HC) la adulții cu deficit de hormon de creștere (adulții cu DHC)*. Ulterior, conform deciziei Comisiei Europene 5104/24.07.2023 indicația terapeutică inițială a fost revizuită: *Sogroya este indicat pentru substituția hormonului de creștere (HC) endogen la copii cu vârsta de 3 ani și peste, la adolescenți cu insuficiență de creștere din cauza deficitului de hormon de creștere (copii și adolescenți cu DHC) și la adulți cu deficit de hormon de creștere (adulți cu DHC)*.

Decizia COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) pentru desemnarea orfană s-a bazat pe următoarele aspecte:

- afecțiunea este cronic debilitantă, asociată cu o gamă largă de simptome neuropsihice, cognitive, cardiace, metabolice, musculare și osoase; pune viața în pericol și are o prevalență în Uniunea Europeană de 4,9 cazuri la

10000 de persoane. Medicamentul cu DCI Somapacitanum și DC Sogroya este inclus în registrul Orphanet având numărul EMEA/H/C/005030.

- afecțiunea este cronic debilitantă din cauza pubertății întârziate, a deficitelor în ceea ce privește dezvoltarea facială, dentară și genitală și este asociată cu o masă osoasă redusă cu risc crescut de a dezvolta osteopenie, osteoporoză și fracturi osoase. Deficitul de hormon de creștere la adulți este asociat cu obezitatea abdominală, scăderea masei corporale slabe, reducerea forței musculare și a capacității de efort. Pacienții se confruntă, de asemenea, cu probleme psihosociale severe legate de statura foarte mică.

- tratamentul standard al deficitului de hormon de creștere la copii și adulți consta la momentul respectiv în injectarea zilnică a somatotropinei (hormonul de creștere). La momentul desemnării orfane a medicamentului cu DC Sogroya, în Uniunea Europeană nu era aprobat niciun medicament cu acțiune prelungită pentru tratamentul DHC. Eficacitatea medicamentului Sogroya (hormon de creștere administrat o dată pe săptămână) a fost comparabilă cu cea a medicamentului cu DC Norditropin (hormon de creștere administrat o dată pe zi), însă aderența la tratament a fost mai bună în brațul de tratament cu Sogroya, acesta fiind un beneficiu important în viața reală.

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ: HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 31 ianuarie 2024, ca urmare a evaluării beneficiului terapeutic al medicamentului cu DC Sogroya, acordă un **beneficiu terapeutic important** pentru indicația *substituția hormonului de creștere (HC) endogen la copii cu vârsta de 3 ani și peste și la adolescenți cu insuficiență de creștere din cauza deficitului de hormon de creștere (copii și adolescenți cu DHC)*.

Comisia de Transparență acordă un **beneficiu terapeutic moderat** pentru indicația *substituția hormonului de creștere (HC) endogen la adulți cu deficit de hormon de creștere (adulți cu DHC)*. Comisia consideră că Sogroya nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în strategia terapeutică actuală a tratamentului de substituție al hormonului de creștere endogen la copii cu vârsta de 3 ani și peste, la adolescenți cu insuficiență de creștere din cauza deficitului de hormon de creștere (copii și adolescenți cu DHC) și la adulți cu deficit de hormon de creștere (adulți cu DHC).

Locul în strategia terapeutică: SOGROYA (somapacitan) administrat săptămânal **este un medicament de primă linie** în tratamentul de substituție al hormonului de creștere endogen la copiii cu vârsta de 3 ani și peste, adolescenți și la adulți cu deficit de hormon de creștere.

4. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Studiul care a stat la baza autorizării medicamentului cu DC Sogroya indicat la adulții cu deficit de hormon de creștere este Studiul 4054. În acest studiu clinic controlat cu placebo (dublu-orb) și cu comparator activ (deschis), cu durata de 34 de săptămâni (plus o perioadă de wash-out de o săptămână), 301 pacienți adulți cu DHC netratați anterior au fost randomizați (2:1:2) și la 300 dintre ei li s-a administrat somapacitan sau placebo o dată pe

săptămână sau somatropină o dată pe zi, pentru o perioadă de tratament de 34 de săptămâni (faza principală a studiului clinic). Populația de pacienți a avut o vârstă medie de 45,1 ani (interval între 23 și 77 de ani; 41 de pacienți au avut vârsta de 65 de ani sau mai mult), 51,7% au fost pacienți de sex feminin și 69,7% au avut DHC cu debut în perioada adultă.

Un total de 272 de pacienți adulți cu DHC care au finalizat faza principală de 34 de săptămâni au continuat terapia într-un studiu clinic deschis, de extensie, cu durata de 53 de săptămâni (a inclus și o perioadă de wash-out de o săptămână). Pacienții cărora li s-a administrat placebo au trecut la administrarea somapacitan, iar pacienții cărora li s-a administrat somatropină au fost re-randomizați (1:1) pentru a li se administra fie somapacitan, fie somatropină.

Obiectivele principale: demonstrarea eficacității administrării o dată pe săptămână de somapacitan în comparație cu placebo, după 34 de săptămâni de tratament la pacienții cu DHC.

Obiectiv secundar legat de eficacitate: evaluarea eficacității și siguranței somapacitanului după o perioadă de 86 de săptămâni (adică în timpul perioadei principale și de prelungire a studiului) la pacienții adulți cu DHC.

Efectele clinice observate pentru criteriile finale principale de evaluare în faza principală a tratamentului (tabelul 1) și faza de extensie a tratamentului (tabelul 2) sunt prezentate mai jos.

Tabelul nr 1 : Rezultate la 34 de săptămâni

Modificare față de valoarea inițială la 34 de săptămâni ^a	somapacitan	somatropină	placebo	Diferență somapacitan - placebo [ÎI 95%] valoare p	Diferență somapacitan - somatropină [ÎI 95%]
Număr de pacienți (N)	120	119	61		
Grăsime la nivelul trunchiului % (Criteriu final principal de evaluare)	-1,06	-2,23	0,47	-1,53 [-2,68; -0,38] 0,0090 ^b	1,17 [0,23; 2,11]
Țesut adipos visceral (cm ²)	-10	-9	3	-14 [-21; -7]	-1 [-7; 4]
Masă musculară scheletică apendiculară (g)	558	462	-121	679 [340; 1.019]	96 [-182; 374]
Masă musculară (g)	1394	1345	250	1144 [459; 1829]	49 [-513; 610]
Nivel FCI-I SDS	2,40	2,37	-0,01	2,40 [2,09; 2,72]	0,02 [-0,23; 0,28]

N = număr de pacienți în setul complet de analiză, ÎI = interval de încredere, DZ=diabet zaharat. FCI-I SDS: Scorul deviației standard pentru factorul de creștere asemănător insulinei - tip I

a Parametrii compoziției corporale se bazează pe scanarea prin absorbtometrie duală cu raze X (DXA).

b Analiza primară a constatat în comparația modificărilor față de valoarea inițială a % de grăsime la nivelul trunchiului, pentru somapacitan și placebo. Modificări ale procentului de grăsime la nivelul trunchiului între momentul inițial și măsurătorile de la săptămâna 34 au fost evaluate utilizând modelul analizei de covarianță având ca factori tratamentul, tipul de debut al DHC, sexul, regiunea, DZ și interacțiunea dintre sex și regiune și DZ și drept covariabilă valoarea inițială, modelul încorporând o tehnică de imputare multiplă, în care valorile lipsă din săptămâna 34 au fost imputate pe baza datelor din grupul placebo.

Analiza post-hoc de subgrup pentru modificările după 34 de săptămâni față de valoarea inițială a procentului de grăsime la nivelul trunchiului (%), comparativ cu placebo, a arătat o diferență estimată între tratamente (somapacitan-placebo) de -2,49% [-4,19; -0,79] la bărbați, -0,80% [-2,99; 1.39] la femeile care nu utilizează estrogen administrat pe cale orală, -1,44% [-3,97; 1,09] la femeile care utilizează estrogen administrat pe cale orală.

Tabelul nr.2: Rezultate la 87 de săptămâni

Modificare față de valoarea inițială la 87 de săptămâni^a	somapacitan/ somapacitan	somatropină/ somatropină	placebo/ somapacitan	somatropină/ somapacitan	Diferență somapacitan/ somapacitan versus somatropină/somatropină [ÎI 95%]
Număr de pacienți (N)	114	52	54	51	
Grăsime la nivelul trunchiului %	-1,52	-2,67	-2,28	-1,35	1,15 [-0,10; 2,40]
Țesut adipos visceral (cm ²)	-6,64	-6,85	-10,21	-8,77	0,22 [-10; 10]
Masă musculară scheletică apendiculară (g)	546,11	449,09	411,05	575,80	97,02 [-362; 556]
Masă musculară (g)	1.739,05	1.305,73	1.660,56	1.707,82	433,32 [-404; 1271]

^a Parametrii compoziției corporale se bazează pe scanarea DXA.

Valorile observate și simulate ale FCI-I SDS din studiu clinic

În faza principală a studiului clinic, la finalul perioadei de stabilire treptată a dozei de 8 săptămâni, au fost per total observate valori ale FCI-I SDS egale cu 0 sau mai mari în rândul a 53% dintre pacienții adulți cu DHC din studiu cărora li s-a administrat somapacitan. Cu toate acestea, procentul a fost mai mic în subgrupuri specifice, cum ar fi la femeile care utilizează estrogen administrat pe cale orală (32%) și la pacienții adulți cu debut DHC în copilărie (39%) (tabelul 3). Analize post-hoc bazate pe simulări au evidențiat faptul că procentele de pacienți adulți cu DHC care ating valori ale FCI-I SDS mai mari de 0 sunt de așteptat să fie mai mari în cazul în care ar fi permisă o perioadă de stabilire treptată a dozei de somapacitan mai lungă de 8 săptămâni. În această analiză bazată pe simulări, s-a pornit de la presupunerea că stabilire treptată a dozei de somapacitan a fost bine tolerată de toții pacienții până la atingerea intervalului țintă pentru valorile FCI-I SDS sau până la atingerea dozei de somapacitan de 8 mg pe săptămână.

Tabelul nr.3: Procentele de pacienți adulți cu DHC cărora li s-a administrat somapacitan, cu valori ale FCI-I SDS mai mari de 0

<u>Subgrupuri</u>	Bărbați	Femei care nu utilizează estrogen cu administrare orală	Femei care utilizează estrogen cu administrare orală	Adulți cu debut de DHC în copilărie	Adulți cu debut de DHC la vârsta adultă	Total
Observat ^a	71%	46%	32%	39%	60%	53%
Simulări <i>post-hoc</i>	100%	96%	70%	84%	92%	90%

^aStudiul a fost proiectat pentru atingerea unei valori a FCI-I SDS mai mare de -0,5.

Pentru copii și adolescenți cu DHC, siguranța și eficacitatea clinică a medicamentului Sogroya au fost evaluate în cadrul studiului clinic 4263 (REAL 4).

Studiul clinic REAL 4 (faza 3)

Eficacitatea și siguranța somapacitan administrat o dată pe săptămână au fost evaluate într-un studiu clinic de fază 3 cu grupuri paralele (REAL 4), cu o durată de 52 de săptămâni, randomizat, deschis, multicentric, controlat, cu 200 de pacienți copii și adolescenți cu DHC, netratați anterior. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra somapacitan 0,16 mg/kg/săptămână, o dată pe săptămână (N=132) sau pentru a li se administra somatropină 0,034 mg/kg/zi, o dată pe zi (N=68). La momentul inițial, cei 200 de pacienți aveau o vârstă medie de 6,4 ani (intervalul: 2,5 până la 11 ani). 74,5% dintre pacienți erau bărbați. Viteza anuală de creștere în înălțime în săptămâna 52 a fost similară pentru somapacitan și somatropină (tabelul 4).

Tabelul nr.4: Rezultatele creșterii în săptămâna 52 la pacienți copii și adolescenți cu DHC

	Somapacitan o dată/săptămână (N=132)	Somatropin o dată/zi (N=68)	Diferența estimată dintre tratamente (95% ÎI) (somapacitan minus somatropin)
Viteza anuală de creștere în înălțime (cm/an)	11,2	11,7	-0,5 [-1,1; 0,2]

În conformitate cu aceasta, în ceea ce privește înălțimea, modificările valorilor SDS și FCI-I SDS din săptămâna 52, comparativ cu valorile inițiale au fost, de asemenea, similare pentru somapacitan și somatropină (tabelul 5).

Tabelul nr.5: SDS și FCI-I SDS pentru înălțime, la pacienți copii și adolescenți cu DHC – 52 săptămâni de tratament

	Somapacitan o dată/săptămână (N=132)	Somatropin o dată/zi (N=68)	Diferența estimată dintre tratamente (95% ÎI) (somapacitan minus somatropin)
SDS pentru înălțime, valori inițiale ^a	-2,99	-3,47	

SDS pentru înălțime, modificări față de valorile inițiale	1,25	1,30	-0,05 [-0,18; 0,08]
FCI-I SDS, valori inițiale ^a	-2,03	-2,33	
FCI-I SDS, săptămâna 52 ^a	0,28	0,10	
FCI-I SDS modificări față de valorile inițiale	2,36	2,33	0,03 [-0,30; 0,36]

^a Media observată

Marea majoritate a pacienților copii și adolescenți (96,9%) a atins în studiul clinic valoarea medie a FCI-I SDS în limite normale (-2 până la +2) după 52 săptămâni de tratament cu somapacitan administrat o dată pe săptămână (tabelul 6). Un număr scăzut de pacienți au avut valoarea medie a FCI-I SDS peste +2 (2,3%) și niciun pacient nu a avut o valoarea medie a FCI-I SDS peste +3.

Tabelul nr.6: Valoarea medie a FCI-I SDS pentru copii și adolescenți cu DHC după 52 de săptămâni de tratament cu somapacitan administrat o dată pe săptămână

Categoria FCI-I SDS	Media la săptămâna 52 (N=132)
<-2	0,8%
-2 la 0	21,2%
0 la +2	75,8%
+2 la +3	2,3%
>+3	0

Studiul clinic REAL 3 (faza 2)

Un total de 59 de pacienți copii și adolescenți cu DHC netratați anterior cu medicamente de tip hormon de creștere au participat timp de 26 de săptămâni la perioada principală și timp de 26 de săptămâni la perioada de extensie la un studiu clinic de grup paralel, cu 4 brațe cu administrarea de somapacitan o dată pe săptămână la doze de 0,04, 0,08 și 0,16 mg/kg/săptămână și brațul de control activ de 0,034 mg/kg/zi somatropină administrată zilnic. Pacienții au continuat 104 de săptămâni într-o extensie de siguranță deschisă cu brațe paralele cu somapacitan 0,16 mg/kg/săptămână și 0,034 mg/kg/zi somatropină administrată zilnic. Toți pacienții au fost ulterior transferați pe somapacitan cu administrare o dată pe săptămână 0,16 mg/kg/săptămână într-o extensie de siguranță pe termen lung, de 208 săptămâni.

Tratamentul cu somapacitan o dată pe săptămână a dus la beneficii continue de tratament până la, cel puțin, săptămâna 208. SDS pentru înălțime a fost de -1,06 (schimbare față de valoarea inițială: 2,85) la 38 de pacienți. Rezultatul cu privire la înălțime obținut în săptămâna 208 la pacienții care au schimbat de la tratamentul cu somatropină 0,034 mg/kg/zi, administrată zilnic, la tratamentul cu somapacitan 0,16 mg/kg/săptămână, administrat o dată pe săptămână în săptămâna 156, a indicat faptul că beneficiile tratamentului cu HC administrat zilnic se



mențin și după trecerea la somapacitan administrat o dată pe săptămână. Valoarea medie a FCI-I SDS a rămas în limitele normale pentru toate grupurile.

5. PUNCTAJ

Solicitantul a de spus la dosarul de evaluare autorizația pentru desfășurarea unui studiu clinic și raportul final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului cu DCI SOMAPACITANUM și DC SOGROYA pentru indicația depusă. ANMDMR a emis Autorizația nr. 29266E/22.12.2014 care aprobă desfășurarea studiului conform protocolului nr. NN8640-4054, version2.0, nr. EudraCT: 2013-002892-16: „A multicentre, multinational, randomised, parallel-group, placebo-controlled (double blind) and active-controlled (open) trial to compare efficacy and safety of once weekly dosing of NNC0195-0092 with once weekly dosing of placebo and daily Norditropin FlexPro in adults with growth hormone deficiency for 35 weeks, with a 53-week extension period”. În România, centrele participante la studiu au fost: Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj Napoca, Institutul de Endocrinologie “C.I.Parhon” București, Spitalul Clinic Județean Mureș, Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu și au fost incluși 28 de pacienți.

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteriu	Nr. de puncte
1. 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	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	10
Total	80

Calculul costurilor terapiei – prezentat în scop informativ

Pentru calculul costurilor terapiei vom lua în considerare perioada de 1 an calendaristic de administrare a tratamentului.

Cost anual tratament pentru adulți cu DHC

Pacienți netratați anterior	Doza	Cost anual
Adulți (≥18 până la <60 de ani)	1,5 mg/săptămână	8 penuri 10mg/1,5ml x 5042.92 lei (preț/pen) lei=40.343,36 lei (3.361,94 lei/lună) 16 penuri 5mg/1,5ml x 2833,11 lei (preț/pen)= 45.329,76 lei (3.777,48 lei/lună)
Femei care utilizează estrogen ca tratament administrat pe cale orală (indiferent de vârstă)	2 mg/săptămână	11 penuri 10mg/1,5ml x 5042.92 lei= 55.472,12 lei (4.622,67 lei/lună) 21 penuri 5mg/1,5ml x 2833,11 lei (preț/pen)= 59.495,31 lei (4.957,94 lei/lună)
Vârstnici (60 de ani sau peste)	1 mg/săptămână	6 penuri 10mg/1,5ml x 5042,92 lei (preț/pen)= 30.257,52 lei (2.521,46 lei/lună) 11 penuri 5mg/1,5ml x 2833,11 lei (preț/pen)= 31.164,21 lei (2.597,01 lei/lună)
Pacienți care fac trecerea de la medicamente care conțin HC cu administrare zilnică		
Adulți (≥18 până la <60 de ani)	2 mg/săptămână	11 penuri 10mg/1,5ml x 5042.92 lei (preț/pen)= 55.472,12 lei (4.622,67 lei/lună) 21 penuri 5mg/1,5ml x 2833,11 lei (preț/pen)= 59.495,31 lei (4.957,94 lei/lună)
Femei care utilizează estrogen ca tratament administrat pe cale orală (indiferent de vârstă)	4 mg/săptămână	21 penuri 10mg/1,5ml x 5042,92 lei (preț/pen)= 105.901,32 lei (8.825,11 lei/lună) 42 penuri 5mg/1,5ml x 2833,11 lei (preț/pen)= 118.990,62 lei (9.915,88 lei/lună)
Vârstnici (60 de ani sau peste)	1,5 mg/săptămână	8 penuri 10 mg/1,5 ml x 5042.92 (preț/pen) lei=40.343,36 lei (3.361,94 lei/lună) 16 penuri 5mg/1,5ml x 2833,11 lei (preț/pen)= 45.329,76 lei (3.777,48 lei/lună)
Adulți cu DHC tratați cu doza maximă săptămânală	8 mg/săptămână	42 penuri 10mg/1,5ml x 5042,92 lei (preț/pen)= 211.802,64 lei (17.650,22 lei/lună) 84 penuri 5mg/1,5ml x 2833,11 lei (preț/pen)= 237.981,24 lei (19.831,77 lei/lună)



Cost anual tratament pentru copii cu greutatea de 30 kg (doza săptămânală= 0,16 mg x 30 kg=4,8 mg/săptămână).

Copii și adolescenți cu DHC	Doza	Cost anual
Tratamentul pacienților netratați anterior și al copiilor și adolescenților care fac trecerea de la alte medicamente care conțin HC	0,16 mg/kg/săptămână	25 penuri 10mg/1,5ml x 5042,92 lei (preț/pen)= 126.073 lei (10.506,08 lei/lună)
		50 penuri 5mg/1,5ml x 2833,11 lei (preț/pen)= 141.655,5 lei (11.804,62 lei/lună)

Statutul de compensare al medicamentului:

Conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, anexa 1, art. 1, lit. k [...]:

„k) **statut de compensare** - totalitatea informațiilor referitoare la încadrarea unui medicament în sublistele și secțiunile prevăzute în Listă, procentul de compensare, modul de prescriere; modificarea statutului de compensare a unei DCI compensate cuprinde: mutarea, adăugarea, excluderea sau eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (***)¹ sau (***)²; stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: **se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe «procent» de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește quantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din quantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din quantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; **dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A**”.**

DC medicament	Cost tratament lunar	Coplată pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Coplată pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplată pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Salariul minim brut în vigoare la data evaluării	Grad de îndatorare maxim 20% din salariul minim brut	50% din grad maxim de îndatorare
Sogroya 10mg/1,5 ml	2.521,46 lei	2.017,16 lei	1.260,73 lei	252,14 lei	3300 lei	660 lei	330 lei



Având în vedere cele specificate anterior, medicamentul cu DCI Somapacitanum întrunește condițiile de includere în Sublista A.

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI SOMAPACITANUM, pentru indicațiile de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **includere necondiționată** 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, SUBLISTA A.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI SOMAPACITANUM și DC Sogroya 5 mg/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, Sogroya 10 mg/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut pentru indicația: „Sogroya este indicat pentru substituția hormonului de creștere (HC) endogen la copii cu vârsta de 3 ani și peste, la adolescenți cu insuficiență de creștere din cauza deficitului de hormon de creștere (copii și adolescenți cu DHC) și la adulți cu deficit de hormon de creștere (adulți cu DHC)”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Sogroya (Sogroya, INN-somapacitan (europa.eu))
2. Public summary of opinion on orphan designation Somapacitan for the treatment of growth hormone deficiency (europa.eu)
3. Decizia 2457/31.03.2021 dec_150964_ro.pdf (europa.eu)
4. Epar Sogroya, INN-somapacitan (europa.eu)
5. Sogroya X-06-G AR, INN-somapacitan (europa.eu)
6. Orphanet Orphanet : Search for an orphan drug
7. HAS SOGROYA, 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml, (has-sante.fr)
8. Romanian Journal of Pediatrics (RJP_2019_2_RO_Art-07.pdf)
9. Decizia 5104/24.07.2023 dec_159691_ro.pdf (europa.eu)

Raport finalizat în data de:25.03.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu