



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: MECASERMINUM**

**INDICAȚIE: TRATAMENTUL DE LUNGĂ DURATĂ AL DEFICITULUI DE CREȘTERE LA COPIII ȘI ADOLESCENȚII CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 2 ȘI 18 ANI CU DEFICIT PRIMAR SEVER DE FACTOR DE CREȘTERE, ASEMĂNĂTOR INSULINEI-TIP 1**

Data depunerii dosarului	06.09.2016
Numărul dosarului	31467

**PUNCTAJ: 80**

---

---



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Mecaserminum

1.2. DC: Increlex 10mg/ml

1.3 Cod ATC: H01AC03

1.4. Data eliberării APP: august 2007

1.5. Deținătorul APP: Ipsen Pharma Franța

1.6. Tip DCI: orfan

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	10mg/ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon x 4ml soluție injectabilă

1.8. Preț (Ron)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	2734,04
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2734,04



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Increlex [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică	Durata medie a tratamentului
Pentru tratamentul de lungă durată al deficitului de creștere la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani cu deficit primar sever de factor de creștere asemănător insulinei-tip 1 (DFCI)	Doza inițială recomandată de mecasermină este de 0,04 mg/kg corp de două ori pe zi prin injecții subcutanate. În cazul în care nu apar timp de cel puțin o săptămână reacții adverse semnificative, doza poate fi crescută în trepte de 0,04 mg/kg până la doza maximă de 0,12 mg/kg administrată de două ori pe zi. Dozele mai mari de 0,12 mg/kg administrate de două ori pe zi nu au fost evaluate la copiii cu DFCI primar sever. Dacă doza recomandată nu este bine tolerată de pacient, trebuie avut în vedere tratamentul cu o doză mai mică. Cea mai mică doză asociată cu creșteri substanțiale, de la caz la caz este de 0,04 mg/kg de două ori pe zi.	Nu este specificată durata tratamentului.

*Siguranța și eficacitatea mecaserminum la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. De aceea mecaserminum nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 2 ani.*

## 2. GENERALITĂȚI PRIVIND DEFICITUL PRIMAR SEVER DE FACTOR DE CREȘTERE ASEMĂNĂTOR INSULINEI-TIP 1

Deficitul sever primar de factor de creștere asemănător insulinei-tip 1 (DFCI-1) este o afecțiune rară cauzată fie de prezența unor defecte genice ale FCI-1, fie de anumite defecte moleculare ale receptorului hormonului de creștere (GH), fie de anomalii ale căii de transducție a semnalului celular (defecte ale căii postreceptor), modificări ce determină rezistență la acțiunile hormonului de creștere.

În această afecțiune nivelul de GH circulant este normal sau crescut, în timp ce concentrația de FCI-1 este scăzută și nu crește după administrarea exogenă de GH.

DFCI primar sever este definit de:

- scor al deviației standard a înălțimii  $\leq 3,0$
- valori bazale ale FCI-1 mai mici decât 2,5% din valoarea corespunzătoare pentru vârstă și sex
- secreție suficientă a hormonului de creștere (GH)
- excluderea formelor secundare de deficit de FCI-1, cum ar fi malnutriție, hipotiroidism sau
- tratament cronic cu doze farmacologice de antiinflamatoare steroidiene [1].

Clinic, pacienții prezintă un deficit statural sever, dismorfism cranio-facial cu hipoplazia etajului facial mijlociu, mâini și picioare mici, întârzierea maturației scheletale și pubertare și hipoglicemii spontane. S-a observat că talia maximă pe care o pot atinge pacienții este de 111cm-142cm la bărbați și 108-136cm la femei [2].

Diagnosticul este confirmat de efectuarea unui test de generare de FCI-1 [1].



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Singurul tratament pentru această boală este reprezentat de administrarea subcutanată de FCI-1. Succesul tratamentului trebuie evaluat pe baza vitezei de creștere în înălțime. Tratamentul trebuie continuat până la fuziunea epifizelor și până la atingerea creșterii maxime a taliei pacienților.

### 3. MECANISMUL DE ACȚIUNE ȘI EFECTELE FARMACODINAMICE ALE MEDICAMENTULUI

#### MECASERMINUM (conform RCP-ului Increlex)

Factorul de creștere asemănător insulinei-tip 1 (FCI-1) este principalul mediator hormonal al creșterii staturale [1]. În condiții normale, hormonul de creștere (GH) se leagă de receptorii săi de la nivelul ficatului și din alte țesuturi și stimulează sinteza/secreția de FCI-1.

În țesuturile țintă, receptorul FCI-1 de tip 1, omolog receptorului pentru insulină, este activat de FCI-1, fapt care conduce la semnalizarea intracelulară cu stimularea de procese multiple care conduc la creșterea staturală.

Acțiunile metabolice ale FCI-1 sunt îndreptate în parte către stimularea absorbției de glucoză, acizi grași și aminoacizi, astfel ca metabolismul să sprijine țesuturile în creștere.

Au fost demonstrate următoarele acțiuni ale FCI-1 endogen uman:

- ❖ *Creșterea tisulară:* creșterea scheletului se realizează la nivelul metafizei (planșeului epifizei) situate la extremitățile unui os în creștere; creșterea și metabolismul cartilajelor de conjugare sunt stimulate în mod direct de GH și de FCI-1
- ❖ *Creșterea organelor:* tratamentul cu rhFCI-1 la șobolanii cu deficit de FCI-1 conduce la creșterea atât a organelor cât și a întregului organism
- ❖ *Creșterea celulară:* receptorii FCI-1 sunt prezenți pe majoritatea tipurilor de celule și țesuturi; FCI-1 are activitate mitogenă care conduce la creșterea numărului de celule din organism
- ❖ *Influențarea metabolismului glucidelor:* FCI-1 suprimă producția hepatică de glucoză, stimulează utilizarea periferică a glucozei și poate să scadă glicemia și să provoace hipoglicemie; FCI-1 are un efect de inhibare a secreției de insulină
- ❖ *Influențarea metabolismului osos/al sărurilor minerale:* FCI-1 circulant joacă un rol important în acumularea și întreținerea masei osoase; FCI-1 crește densitatea osoasă.

### 4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

La data de 22 mai 2006, Comisia Europeană a desemnat ca orfan medicamentul mecaserminum, care aparținea companiei Tercica Europe Limited din Irlanda, pentru a fi administrat ca tratament al deficienței primare de factor de creștere asemănător insulinei-tip 1. Ulterior, în iulie 2009, medicamentul a fost preluat de către compania Ipsen Pharma din Franța.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

La momentul încadrării mecaseerminum ca orfan, nu existau alternative terapeutice pentru DFCI-1, iar 2 din 10,000 locuitori din Uniunea Europeană erau diagnosticați cu această afecțiune.

Statutul de medicament orfan a fost acordat, ca urmare a îndeplinirii a 3 condiții:

- gravitatea bolii
- existența unor metode alternative de diagnostic, profilaxie sau tratament
- raritatea bolii (DFCI-1 nu afecta mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE) și investițiile mari pe care le presupunea tratamentul acestei afecțiuni.

În urma confirmării beneficiului terapeutic în DFCI-1 a mecaseerminum, pe baza rezultatelor unui studiu clinic, Agenția Europeană a Medicamentului a acordat companiei Ipsen Pharma în data de 03.08.2007 autorizația de punere pe piață pentru acest medicament cu indicația menționată mai sus [3].

#### 4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor depuse de către solicitant medicamentul mecaseerminum este rambursat în 15 țări ale Uniunii Europene în procent de 100%: Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Slovacia, Spania și Suedia.

Pentru rambursarea medicamentului mecaseerminum în Franța, Italia și Olanda nu a fost depusă declarația deținătorului autorizației de punere pe piață privind rambursarea. Prin urmare solicităm depunerea acestei declarații.

#### 5. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Nr. puncte
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 nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI mecaseerminum în statele membre ale UE –15 țări	25
<b>Total Punctaj</b>	<b>80</b>

#### 6. CONCLUZIE

Conform Ord.M.S.387/2015 care modifică și completează Ord.M.S.861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Mecaserminum



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Întrunește punctajul de admitere 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.

#### 7. RECOMANDĂRI

1. Este necesară depunerea unei declarații pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață privind rambursarea medicamentului mecaserminum în Franța, Italia și Olanda.
2. După depunerea documentului solicitat, recomandăm elaborarea unui protocol terapeutic pentru medicamentul mecaserminum cu indicația „*tratamentul de lungă durată al deficitului de creștere la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani cu deficit primar sever de factor de creștere asemănător insulinei-tip 1,*”.

#### Referințe bibliografice:

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Increlex 10 mg/ml, soluție injectabilă, [http://www.ema.europa.eu/docs/ro\\_RO/document\\_library/EPAR - Product Information/human/000704/WC500032225.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000704/WC500032225.pdf) accesat în decembrie 2016
2. Societatea Română de Diabet, Nutriție și Endocrinologie Pediatrică, Al 3-lea Congres Național de Diabet, Nutriție și Endocrinologie pediatrică - cu participare internațională - 12 - 14 Mai 2016, Timișoara, Romania, <http://www.jurnalulpediatrului.ro/pages/reviste/rev.php?r=2016-2.pdf>, accesat în decembrie 2016
3. Committee for Orphan Medicinal Products, Public summary of positive opinion for orphan designation of mecasermin for the treatment of primary insulin-like growth factor-1 deficiency due to molecular or genetic defects, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006431.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006431.pdf), accesat în decembrie 2016

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu