



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LONAPEGSOMATROPINUM

INDICAȚIE: deficiență de creștere la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 ani și 18 ani, ca urmare a secreției insuficiente de hormon de creștere endogen [deficit de hormon de creștere (DHC)]

Data depunerii dosarului

29.08.2024

Numărul dosarului

27633

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: LONAPEGSSOMATROPINUM

1.2. DC: Skytrofa 3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș;

Skytrofa 3,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș;

Skytrofa 4,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș;

Skytrofa 5,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș;

Skytrofa 6,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș;

Skytrofa 7,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș;

Skytrofa 9,1 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș;

Skytrofa 11 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș;

Skytrofa 13,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș;

1.3 Cod ATC: H01AC09

1.4 Data eliberării APP: 11 ianuarie 2022

1.5. Deținătorul de APP: Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S, Danemarca

1.6. Tip DCI: DCI nou (orfan)

1.7. Forma farmaceutică:

DC	Forma farmaceutică	Concentrație	Calea de administrare	Mărimea ambalajului
Skytrofa 3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	3 mg	subcutanată	Cutie cu 4 cartușe+6 ace
Skytrofa 3,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	3,6 mg	subcutanată	Cutie cu 4 cartușe+6 ace
Skytrofa 4,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	4,3 mg	subcutanată	Cutie cu 4 cartușe+6 ace
Skytrofa 5,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	5,2 mg	subcutanată	Cutie cu 4 cartușe+6 ace
Skytrofa 6,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	6,3 mg	subcutanată	Cutie cu 4 cartușe+6 ace



Skytrofa 7,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	7,6 mg	subcutanată	Cutie cu 4 cartușe+6 ace
Skytrofa 9,1 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	9,1 mg	subcutanată	Cutie cu 4 cartușe+6 ace
Skytrofa 11 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	11 mg	subcutanată	Cutie cu 4 cartușe+6 ace
Skytrofa 13,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	pulbere și solvent pentru soluție injectabilă	13,3 mg	subcutanată	Cutie cu 4 cartușe+6 ace

1.8. Preț conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr. 435499/09.07.2024, nr. 435500/09.07.2024, nr. 435501/09.07.2024, nr. 435502/09.07.2024, nr. 435503/09.07.2024, nr. 435504/09.07.2024, nr. 435505/09.07.2024, nr. 435506/09.07.2024 și nr. 435507/09.07.2024:

DC	Mărimea ambalajului	Concentrație	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)
Skytrofa 3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	Cutie cu 4 cartușe+6 ace	3 mg	4.243,72	1.060,93
Skytrofa 3,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	Cutie cu 4 cartușe+6 ace	3,6 mg	5.078,24	1.269,56
Skytrofa 4,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	Cutie cu 4 cartușe+6 ace	4,3 mg	6.051,82	1.512,95
Skytrofa 5,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	Cutie cu 4 cartușe+6 ace	5,2 mg	7.303,56	1.825,89
Skytrofa 6,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	Cutie cu 4 cartușe+6 ace	6,3 mg	8.833,51	2.208,37



Skytrofa 7,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	Cutie cu 4 cartușe+6 ace	7,6 mg	10.641,62	2.660,40
Skytrofa 9,1 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	Cutie cu 4 cartușe+6 ace	9,1 mg	12.727,88	3.181,97
Skytrofa 11 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	Cutie cu 4 cartușe+6 ace	11 mg	15.370,47	3.842,61
Skytrofa 13,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș	Cutie cu 4 cartușe+6 ace	13,3 mg	18.569,42	4.642,35

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicație terapeutică:

Deficiență de creștere la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 ani și 18 ani, ca urmare a secreției insuficiente de hormon de creștere endogen [deficit de hormon de creștere (DHC)].

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de medici care sunt calificați și au experiență în diagnosticarea și abordarea terapeutică a pacienților copii și adolescenți cu deficit de hormon de creștere (DHC).

Cantitatea și concentrația de lonapegsomatropină este întotdeauna exprimată în mg de somatropină, cu referire la conținutul fragmentului de somatropină, fără a include elementul de legătură mPEG, pentru împiedicarea erorilor privind medicația atunci când pacienții fac tranziția de la terapia zilnică cu somatropină.

Doze

Dozele și modul de administrare trebuie să fie stabilite individual pentru fiecare pacient.

Doza inițială

Doza inițială recomandată de Skytrofa este de 0,24 mg somatropină/kg corp, administrată o dată pe săptămână. Concentrațiile dozei inițiale recomandate pentru această doză în funcție de greutate pot fi găsite în Tabelul 1.

Tabelul 1: Doză recomandată pentru pacienți în funcție de greutate, atunci când li se prescriu doze de 0,24 mg somatropină/kg/săptămână

Greutate (kg)	Concentrația dozei de somatropină
11,5 – 13,9	3 mg
14 – 16,4	3,6 mg
16,5 – 19,9	4,3 mg
20 – 23,9	5,2 mg
24 – 28,9	6,3 mg
29 – 34,9	7,6 mg
35 – 41,9	9,1 mg
42 – 50,9	11 mg
51 – 60,4	13,3 mg
60,5 – 69,9	15,2 mg (utilizând două cartușe cu două camere a câte 7,6 mg fiecare)
70 – 84,9	18,2 mg (utilizând două cartușe cu două camere a câte 9,1 mg fiecare)
85 – 100	22 mg (utilizând două cartușe cu două camere a câte 11 mg fiecare)

Dacă se prescrie o doză diferită de cea de 0,24 mg somatropină/kg/săptămână, se calculează doza totală săptămânală (în mg somatropină) și se selectează concentrația corespunzătoare a dozei, după cum urmează:

- Doza săptămânală totală (mg somatropină) = doza prescrisă (mg somatropină/kg) x greutatea pacientului (kg)
- Se rotunjește doza săptămânală totală (mg somatropină) la cea mai apropiată concentrație a dozei, ținând cont atât de obiectivele terapeutice, cât și de răspunsul clinic.

Doza inițială pentru pacienții care fac tranziția de la medicamentele pe bază de somatropină administrate zilnic

Dacă terapia se modifică prin trecere de la somatropină administrată zilnic la lonapegsomatropină administrată o dată pe săptămână, trebuie să treacă cel puțin 8 ore de la ultima doză de somatropină administrată o dată pe zi și prima doză de lonapegsomatropină.

La copiii care fac tranziția de la somatropină administrată zilnic, medicii pot modifica doza inițială, ținând cont de doza actuală de somatropină, răspunsul clinic individual și considerentele clinice specifice pacientului.

Pentru copiii care trec de la medicamente pe bază de somatropină administrate zilnic la o doză săptămânală egală cu sau mai mare de 0,24 mg somatropină/kg corp, doza inițială recomandată de lonapegsomatropină este de 0,24 mg somatropină/kg corp (vezi Tabelul 1).

Pentru copiii care trec de la medicamente pe bază de somatropină administrate zilnic la o doză săptămânală mai mică decât 0,24 mg somatropină/kg corp, se administrează doza săptămânală descrisă anterior ca doză inițială recomandată de lonapegsomatropină.

Stabilirea treptată a dozei

Doza de lonapegsomatropină trebuie ajustată individual pentru fiecare pacient pe baza răspunsului clinic, a reacțiilor adverse și/sau a concentrațiilor serice ale factorului de creștere de tip insulinic 1 (IGF-1) cu valori din afara intervalului vizat. Concentrațiile disponibile pentru dozele de somatropină pot fi găsite mai sus.

Valorile medii ale scorului de deviație standard (SDS) al IGF-1 (măsurate la 4-5 zile după administrarea dozei) pot fi utilizate pentru stabilirea treptată a dozei (vezi Tabelul 2). Este necesar să se aștepte minimum 2 săptămâni după inițierea tratamentului cu lonapegsomatropină sau după orice altă modificare a dozei înainte de evaluarea valorilor SDS al IGF-1 rezultate. Modificările dozei trebuie efectuate pentru obținerea unor valori medii ale scorului de deviație standard (SDS) al factorului de creștere de tip insulinic 1 (IGF-1) cuprinse în intervalul de valori normale, și anume, între -2 și +2 (de preferat aproape de SDS 0).

Valorile SDS al IGF-1 pot varia de-a lungul timpului, așadar se recomandă monitorizarea de rutină a valorilor serice ale SDS al IGF-1 pe parcursul tratamentului, în special la pubertate.

Tabelul 2: Modificarea recomandată a concentrației dozei de somatropină pentru categoriile SDS mediu al IGF-1

Intervalul SDS mediu al IGF-1 (măsurat în ziua 4-5 după administrarea dozei)	Modificarea recomandată a concentrației dozei de somatropină
> +4	Reducerea cu 3 puncte a concentrației dozei
între +3 și +4	Reducerea cu 2 puncte a concentrației dozei
între +2 și +3	Reducerea cu 1 punct a concentrației dozei
între -2 și +2	Nicio modificare
< -2	Creșterea cu 1 punct a concentrației dozei

Evaluarea tratamentului

Evaluarea eficacității și siguranței trebuie luată în considerare la intervale de aproximativ 6-12 luni și poate fi efectuată prin evaluarea parametrilor auxologici, a biochimiei (IGF-1, hormoni, glicemie și lipide) și a stării de pubertate. La pubertate, trebuie avute în vedere evaluări mai frecvente.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților cu viteză de creștere anuală în înălțime < 2 cm/an, care și-au atins înălțimea finală, cu un scor de deviație standard (SDS) al creșterii în înălțime < + 1 după primul an de tratament sau, în cazul în care vârsta osoasă a acestora este > 14 ani (fete) sau > 16 ani (băieți), care corespunde cu închiderea plăcilor epifizare.

După ce epifizele au fuzionat, pacienții trebuie să fie reevaluați clinic pentru stabilirea necesității tratamentului cu hormon de creștere.



Tratament estrogenic oral

Este posibil ca fetele cărora li se administrează oral tratament estrogenic să necesite o doză mai mare de hormon de creștere pentru atingerea obiectivului terapeutic.

Doză omisă

Dacă o doză este omisă, aceasta trebuie administrată cât de curând posibil, dar nu mai târziu de 2 zile de la momentul omiterii dozei. Dacă au trecut mai mult de 2 zile, doza omisă nu mai trebuie administrată, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată în mod obișnuit. În fiecare caz, pacienții își pot relua programul obișnuit de administrare a dozei o dată pe săptămână.

Modificarea zilei de administrare a dozei

Ziua de administrare a injecției săptămânale poate fi modificată la o altă zi a săptămânii. Lonapegsomatropina poate fi administrată cu 2 zile înainte sau cu 2 zile după ziua programată de administrare a dozei. Se va asigura faptul că trec cel puțin 5 zile între ultima doză și ziua nou stabilită de administrare a dozei o dată pe săptămână.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu sunt disponibile informații privind pacienții cu insuficiență renală și nu pot fi oferite recomandări privind dozele.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile informații privind pacienții cu insuficiență hepatică și nu pot fi oferite recomandări privind dozele.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lonapegsomatropinei la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise în Rezumatul Caracteristicilor Produsului, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Fiecare injecție trebuie administrată subcutanat o dată pe săptămână, în abdomen, fesă sau coapsă. Locul administrării trebuie alternat pentru prevenirea lipoatrofiei.

Lonapegsomatropina este destinată administrării după reconstituirea pulberii pentru soluție injectabilă cu solventul furnizat. Lonapegsomatropina trebuie administrată cu ajutorul auto-injectorului ce conține hormon de creștere (HC) (Skytrofa Auto-Injector). Pacientul și persoana care îl îngrijește trebuie să fie instruiți în vederea asigurării faptului că aceștia înțeleg procedura de administrare cu ajutorul dispozitivului, pentru a li se permite să (auto-)injecteze lonapegsomatropină.

Soluția reconstituită trebuie să fie incoloră și limpede până la opalescentă și fără sau aproape fără particule vizibile.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi instrucțiunile incluse la finalul prospectului.



Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: hormoni pituitari și hipotalamici și analogi, somatotropină și agoniști ai acesteia.

Lonapegsomatropina este un „promedicament” al somatotropinei, cu acțiune de lungă durată. Lonapegsomatropina constă din substanța de bază, somatotropină, care este conjugată tranzitoriu cu un agent purtător pe bază de metoxipolietilen glicol (4 x 10 kDa mPEG) printr-un element de legătură TransCon. Agentul purtător are un efect de protecție, care reduce excreția renală și clearance-ul mediat de receptori al lonapegsomatropinei. După administrarea subcutanată, lonapegsomatropina elimină somatotropină complet activă prin autoclivajul elementului de legătură TransCon. Somatotropina (191 aminoacizi) are același mod de acțiune și distribuție ca somatotropina administrată zilnic, dar prin intermediul unei injecții subcutanate, administrate o dată pe săptămână.

Somatropina se leagă de un receptor hGH dimer din membrana celulelor țintă, rezultând transducția semnalului intracelular și multiple efecte farmacodinamice. Somatotropina are efecte directe asupra țesutului și metabolismului și efecte indirecte mediate de IGF-1, inclusiv stimularea diferențierii și proliferării condrocitelor, stimularea producerii hepatice de glucoză, a sintezei proteinelor și a lipolizei. Somatotropina stimulează creșterea scheletică la copiii și adolescenții cu DHC, ca rezultat al efectelor asupra plăcilor de creștere (epifizelor) ale oaselor.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Media Kompass SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI LONAPEGSSOMATROPINUM și cu DC : Skytrofa 3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 3,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 4,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 5,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 6,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 7,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 9,1 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 11 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș și Skytrofa 13,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, pentru indicația terapeutică: *„Deficiență de creștere la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 ani și 18 ani, ca urmare a secreției insuficiente de hormon de creștere endogen [deficit de hormon de creștere (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”.*

Deficit de hormon de creștere - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Deficitul de hormon de creștere (GHD) este o afecțiune rară caracterizată prin secreția insuficientă de hormon de creștere (GH) din glanda pituitară anterioară, o glandă mică situată la baza creierului, responsabilă pentru producerea mai multor hormoni. GHD poate fi prezent de la naștere (congenital), ca urmare a unor mutații genetice sau a unor defecte structurale ale creierului. De asemenea, poate fi dobândit mai târziu în viață, ca urmare a unui traumatism, a unei infecții, a terapiei prin radiații sau a creșterii unei tumori în creier. O a treia categorie nu are o cauză cunoscută sau diagnosticabilă (idiopatică).

Deficitul de hormon de creștere cu debut în copilărie poate fi de toate cele trei tipuri: congenital, dobândit sau idiopatic. Acesta duce la întârzierea creșterii, statură mică și întârzieri în maturizare, reflectate prin întârzierea creșterii oaselor extremităților, care nu corespund vârstei cronologice a copilului.

Deficitul de hormon de creștere cu debut la vârsta adultă este cel mai frecvent dobândit, fie din cauza unei tumori hipofizare, fie a unui traumatism cerebral, dar poate fi și idiopatic. Este caracterizat de o serie de simptome variabile, inclusiv niveluri reduse de energie, modificări ale greutateii corporale, osteoporoză (densitate minerală osoasă redusă), scăderea forței musculare, anomalii lipidice precum creșterea LDL - colesterolului, a rezistenței la insulină și funcție cardiacă afectată.

Netratat, deficitul de hormon de creștere la copii poate duce la statură mică și pubertate întârziată.

În ciuda unui tratament adecvat, persoanele cu deficit de hormon de creștere cu debut la vârsta adultă prezintă un risc crescut de boli cardiovasculare și accidente vasculare cerebrale. Adoptarea unui stil de viață sănătos, cum ar fi o dietă echilibrată și exerciții fizice regulate, poate ajuta la reducerea acestui risc.

Persoanele cu GHD cu debut la vârsta adultă au, de asemenea, un risc mai mare de a dezvolta osteoporoză, ceea ce le crește vulnerabilitatea la fracturi osoase cauzate de leziuni minore sau căzături. Pentru a reduce aceste riscuri, este important să se adopte o dietă bogată în calciu și să se ia suplimente de vitamina D, conform recomandărilor medicului curant.

Testarea este foarte importantă pentru a determina dacă un copil cu întârziere de creștere suferă într-adevăr de deficit de hormon de creștere. Se pot folosi diferiți agenți, inclusiv insulină, arginină, clonidină și l-dopa. Aceste teste au scopul de a stimula glanda pituitară să secrete hormonul de creștere (GH), permițând colectarea de probe de sânge pentru a măsura nivelurile de GH la intervale de timp prestabilite.

Medicii testează adesea și alte deficiențe hormonale care ar putea fi cauza de bază a staturii mici. Se măsoară parametri precum FreeT4, TSH, cortizolul, anticorpii pentru boala celiacă etc., pentru a exclude cauze organice subiacente ale staturii mici.

IGF-1, o proteină produsă în principal de ficat, dar prezentă în toate țesuturile ca răspuns la stimularea cu GH, poate fi măsurată pentru a depista deficitul de hormon de creștere (GHD) și ulterior pentru ajustarea terapiei cu GH.



Copiii cu deficit sever de GH ar trebui retestați după finalizarea creșterii pentru a stabili dacă îndeplinesc criteriile pentru terapia cu GH la vârsta adultă.

Epidemiologie

Deficitul de hormon de creștere (GHD) este o afecțiune rară. Aproximativ 1 din 4.000 până la 10.000 de copii suferă de GHD, iar aproximativ 1 din 10.000 de persoane prezintă GHD cu debut la vârsta adultă.

Management și tratament

Scopul tratamentului pentru deficitul de hormon de creștere (GHD) este normalizarea ratei de creștere în copilărie și atingerea unei înălțimi normale la vârsta adultă. Eficacitatea terapiei cu hormon de creștere uman recombinant la copii poate fi evaluată prin creșterea vitezei de creștere și a parametrilor auxologici asociați, precum și prin maturizarea osoasă. De peste 30 de ani, GHD este tratat cu hormon de creștere uman recombinant administrat zilnic. Exemple de produse medicamentoase includ Omnitrope (EU/1/06/332) și Nutropin Aq (EU/1/00/164).

Pentru tratarea GHD la adulți, este disponibil un tratament cu hormon de creștere administrat săptămânal (Sogroya (EU/1/20/1501)).

Conform algoritmilor actuali de tratament, dozele de hormon de creștere recombinant uman pentru copii sunt stabilite în funcție de greutatea corporală a copilului aflat în creștere, ceea ce corectează necesarul fiziologic mai mare de hormon de creștere în perioada de creștere comparativ cu adulții. Pentru siguranță, concentrațiile plasmatiche de IGF-I trebuie menținute în intervalul normal ajustat în funcție de vârstă și sex. Sunt necesare controale periodice ale nivelurilor de IGF-I, deoarece acestea pot crește în timp, chiar dacă doza de hormon de creștere nu se modifică.

Deși hormonul de creștere uman administrat zilnic este atât sigur, cât și eficient, frecvența administrării poate fi împovărătoare atât pentru populația pediatrică, cât și pentru îngrijitorii acestora. Astfel, copiii cu GHD tratați cu terapie zilnică cu hormon de creștere au potențialul de a atinge o înălțime normală la vârsta adultă, dar rezultatele din practică clinică reală nu au corespuns așteptărilor. Din cauza ratei de neaderență care variază între 5 și 82%, majoritatea nu ajung să atingă înălțimea genetică țintă, ceea ce oferă o oportunitate de a îmbunătăți rezultatele tratamentului în cazul GHD pediatric.

Pentru copiii cu deficit de hormon de creștere (GHD), cu cât afecțiunea este tratată mai devreme, cu atât șansele ca un copil să atingă o înălțime aproape normală la vârsta adultă sunt mai mari. Mulți copii cresc cu patru sau mai mulți centimetri în primul an de tratament și cu trei sau mai mulți centimetri în următorii doi ani de tratament. Ulterior, rata de creștere scade treptat.

Persoanele cu GHD cu debut la vârsta adultă au, în general, un prognostic favorabil și pot duce o viață sănătoasă dacă GHD este tratat corespunzător.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța lonapegsomatropinei administrată o dată pe săptămână au fost evaluate în cadrul unor studii clinice de fază 3, care au inclus 306 copii și adolescenți cu DHC.

Într-un studiu clinic de fază 3, multicentric, randomizat, în regim deschis, controlat cu comparator activ, cu grupuri paralele, desfășurat pe parcursul unei perioade de 52 de săptămâni, 161 de copii la prepubertate cu DHC care nu au fost tratați anterior au fost randomizați pentru a li se administra lonapegsomatropină (N = 105) o dată pe săptămână sau somatropină (N = 56) zilnic, ambele la o doză săptămânală totală de 0,24 mg somatropină/kg. Vârstele pacienților au fost cuprinse între 3,2 și 13,1 ani, iar media a fost de 8,5 ani. Majoritatea subiecților, [N = 132 (82%)], au fost de sex masculin. La includerea în studiu, pacienții au avut o valoare medie a scorului de deviație standard (SDS) al creșterii în înălțime de -2,93. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost viteza de creștere anualizată (VCA) măsurată în săptămâna 52. Tratamentul cu lonapegsomatropină o dată pe săptămână timp de 52 de săptămâni a avut ca rezultat o valoare a VCA non-inferioară în comparație cu somatropina administrată o dată pe zi (Tabelul 3). De asemenea, modificările scorului de deviere standard (SDS) a înălțimii (modificare față de valoarea de la includerea în studiu) au avut tendința să fie mai mari pentru lonapegsomatropina administrată o dată pe săptămână, comparativ cu somatropina administrată o dată pe zi (Tabelul 3). Modificările VCA și ale SDS al înălțimii tind să fie mai mari pentru lonapegsomatropină, comparativ cu cele ale somatropinei, din săptămâna 26 până la finalul studiului în săptămâna 52.

Raportul mediu (SD) dintre vârsta osoasă și vârsta cronologică a avansat similar în ambele brațe, de la includerea în studiu la săptămâna 52: de la 0,69 (0,16) până la 0,75 (0,15) în cazul tratamentului cu lonapegsomatropină administrată o dată pe săptămână și de la 0,70 (0,14) până la 0,76 (0,14) în cazul tratamentului cu somatropină administrată zilnic.

Tabelul 3: Creșterea și răspunsul IGF-1 în săptămâna 52 la copiii și adolescenții cu care nu au fost tratați anterior (analiză bazată pe populația cu intenție de tratament)

	Lonapegsomatropină administrată o dată pe săptămână (N = 105) (0,24 mg somatropină/kg/săptămână)	Somatropină administrată zilnic (N = 56) (0,24 mg somatropină/kg/săptămână)	Estimarea diferenței dintre tratamente (lonapegsomatropină minus somatropină)
VCA (cm/an)^a, media LS (ÎI 95%)	11,2 (10,7-11,6)	10,3 (9,7-10,9)	0,9 ^b (0,2-1,5)
SDS al creșterii în înălțime, modificare față de valoarea de la includerea în studiu^c, media LS (95% ÎI)	1,10 (1,02-1,18)	0,96 (0,85-1,06)	0,14 ^d (0,03-0,26)
Categoria SDS al IGF-1^e, % < 0	23,1%	40,7%	Nu s-a analizat

între 0 și +2	69,2%	57,4%	
între +2 și +3	7,7%	1,9%	
> +3	0	0	

a - VCA: Estimările pentru media celor mai mici pătrate și ÎI 95% s-au făcut pe baza modelului ANCOVA, care a inclus vârsta la momentul includerii în studiu, valorile maxime ale hormonului de creștere (transformate în jurnal) la testul de stimulare, valoarea SDS al creșterii în înălțime la momentul includerii în studiu – valoarea medie a SDS al creșterii în înălțime a părinților drept covariabile și tratamentul și sexul ca factori. Datele lipsă sunt imputate prin metoda imputării multiple.

b - $p = 0,0088$ (bilateral) pentru superioritate.

c - SDS al creșterii în înălțime, modificare față de valoarea la momentul includerii în studiu: Estimările pentru media celor mai mici pătrate și ÎI 95% s-au făcut pe baza modelului ANCOVA, care a inclus vârsta la momentul includerii în studiu, nivelurile maxime ale hormonului de creștere (transformate în jurnal) la testul de stimulare și valoarea SDS al creșterii în înălțime la momentul includerii în studiu drept covariabile și tratamentul și sexul ca factori.

d - $p = 0,0149$ (bilateral).

e - Nivelul mediu în săptămâna 52.

Într-un studiu de extensie în regim deschis, pacienții care au continuat tratamentul cu lonapegsomatropină au prezentat o creștere a SDS al creșterii în înălțime de 1,61 în săptămâna 104 față de momentul includerii în studiu. Pacienții care au făcut tranziția de la somatropină administrată zilnic la lonapegsomatropină în săptămâna 52 au prezentat o creștere a SDS al creșterii în înălțime de 1,49 în săptămâna 104 față de valoarea la momentul includerii în studiu.

Informații care susțin concluziile

Informații din studii clinice suplimentare privind lonapegsomatropina confirmă eficacitatea clinică pe termen lung a tratamentului cu lonapegsomatropină.

Într-un studiu clinic în regim deschis, cu un singur braț de tratament, desfășurat pe parcursul unei perioade de 26 de săptămâni, care a evaluat lonapegsomatropina administrată conform dozei de 0,24 mg somatropină/kg/săptămână la 146 de pacienți cu DHC cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, dintre care 143 au fost tratați anterior cu somatropină administrată zilnic în medie (SD) 1,1 (0,7) ani, viteza medie (SD) de creștere anuală în înălțime a fost de 9 (2,7) cm/an, iar modificarea medie (SD) față de valoarea SDS al creșterii în înălțime la momentul includerii în studiu a fost 0,28 (0,25). Preferința pacienților și a persoanelor care asigură îngrijirea acestora a fost evaluată în săptămâna 13. 84% dintre pacienți și 90% dintre persoanele care asigură îngrijirea acestora au preferat lonapegsomatropina administrată o dată pe săptămână, în locul somatropinei administrate zilnic.

Tabelul 4: Valorile medii SDS al IGF-1 la momentul includerii în studiu și în săptămâna 26 la copiii și adolescenții cu DHC cu tratament anterior (analiză bazată pe populația cu intenție de tratament)

Categoria SDS mediu al IGF-1	Valoarea la includerea în studiu (N = 143) n (%)	Săptămâna 26 (N = 139) n (%)
< 0	37 (25,9)	13 (9,4)
între 0 și +2	74 (51,7)	71 (51,1)
între +2 și +3	27 (18,9)	33 (23,7)
> +3	5 (3,5)	22 (15,8)

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice cu lonapegsomatropină au fost cefalee (11,1%), artralgie (4,6%), hipotiroidism secundar (2,6%) și reacții la locul injectării (1,6%). În general, aceste reacții au avut tendința de a fi temporare, iar severitatea a fost redusă până la moderată.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 5 de mai jos prezintă reacțiile adverse care au avut loc în timpul tratamentului cu lonapegsomatropină. Reacțiile adverse sunt clasificate conform înregistrărilor din baza de date MedDRA în funcție de aparate, sisteme și organe afectate și frecvența acestora, utilizând următoarea terminologie: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 5: Frecvența reacțiilor adverse în studiile clinice

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție anafilactică ^b
Tulburări endocrine		Hipotiroidism secundar	Insuficiență adrenocorticală secundară
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie	Scolioză Artrită Dureri de creștere
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacții la nivelul locului de injectare ^a	

a - Reacțiile la nivelul locului de injectare includ hiperemie, atrofie la locul injectării, durere la locul injectării, urticarie la locul injectării și edem localizat. Reacțiile la nivelul locului de injectare observate în cazul tratamentului cu lonapegsomatropină au fost, în general, minore și temporare.

b - Reacțiile anafilactice raportate în conexiune cu lonapegsomatropina au inclus angioedemul.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Imunogenicitatea

Pacienții pot dezvolta anticorpi anti-lonapegsomatropină. Proporția pacienților care au avut un rezultat pozitiv la testarea pentru depistarea anticorpilor legați detectabili în orice moment în timpul tratamentului a fost scăzută (6,3%) și niciun pacient nu a avut anticorpi neutralizanți. Nu a fost observată nicio corelație evidentă între anticorpii legați anti-lonapegsomatropină și evenimentele adverse sau pierderea eficacității. În cazul unei lipse inexplicabile a răspunsului la tratamentul cu lonapegsomatropină, trebuie să se ia în considerare testarea pentru depistarea anticorpilor antilonapegsomatropină.

Reacții adverse cu privire la clasa farmacologică a hormonului de creștere

În plus față de reacțiile adverse sus-menționate, cele prezentate mai jos au fost raportate în cazul utilizării altor medicamente care conțin hormon de creștere. Frecvențele acestor evenimente adverse nu pot fi estimate din datele disponibile (cu excepția cazului în care se indică altfel).

- Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi): leucemie.
- Tulburări metabolice și de nutriție: diabet zaharat tip 2.
- Tulburări ale sistemului nervos: hipertensiune intracraniană benignă, parestezie.
- Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: mialgie.
- Tulburări ale aparatului genital și sânului: ginecomastie (frecvență: mai puțin frecventă).
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: erupții cutanate, urticarie și prurit.
- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: edem periferic, edem facial.

Supradozaj

Simptome

Supradozajul acut poate conduce inițial la hipoglicemie și apoi la hiperglicemie. Supradozajul pe termen lung poate avea ca rezultat semne și simptome de gigantism.

Abordare terapeutică

Tratamentul este simptomatic și de susținere. Nu există antidot pentru supradozajul de somatotropină. Se recomandă monitorizarea funcției tiroidiene în urma supradozajului.

2. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC SKYTROFA (DC ANTERIOR LONAPEGSOMATROPIN ASCENDIS PHARMA) - DCI LONAPEGSOMATROPINUM

Solicitantul, Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S, a depus, la 26 iunie 2019, o cerere pentru desemnarea ca medicament orfan la Agenția Europeană pentru Medicamente pentru un produs medicamentos care conține lonapegsomatropină, pentru tratamentul deficienței de hormon de creștere (denumit în continuare „afecțiunea”). Cererea a fost depusă în conformitate cu articolul 3(1)(a), primul paragraf, din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane.

Avizul inițial al Comitetului pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP), care a stat la baza desemnării inițiale a medicamentului orfan în 2019, s-a bazat pe următoarele considerente:

- Intenția de a trata afecțiunea cu produsul medicamentos care conține lonapegsomatropină a fost considerată justificată pe baza datelor clinice care arată un efect semnificativ asupra vitezei de creștere la copiii afectați;
- Afecțiunea este cronic debilitantă din cauza pubertății întârziate și a deficitelor de dezvoltare facială, dentară și genitală, asociate cu o masă osoasă redusă și un risc crescut de osteopenie, osteoporoză și fracturi osoase. Pacienții se confruntă, de asemenea, cu probleme psihosociale severe legate de statura foarte mică;

- Deficiența de hormon de creștere afecta aproximativ 4 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană la momentul depunerii cererii.

Astfel, cerințele prevăzute la articolul 3(1)(a) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane sunt îndeplinite.

În plus, deși în Uniunea Europeană există metode satisfăcătoare de tratament pentru această afecțiune, solicitantul a oferit justificări suficiente pentru a demonstra că produsul medicamentos care conține lonapegsomatropină va aduce un beneficiu semnificativ celor afectați. Compania a furnizat date clinice care arată o creștere semnificativă a vitezei de creștere la copiii afectați în comparație cu tratamentele standard de hormon de creștere autorizate în prezent. Comitetul a considerat că aceasta constituie un avantaj clinic relevant pentru pacienții afectați.

Astfel, cerința prevăzută la articolul 3(1)(b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane este îndeplinită.

COMP concluzionează că cerințele prevăzute la articolul 3(1)(a) și (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane sunt îndeplinite. ***Prin urmare, COMP recomandă desemnarea acestui produs medicamentos, care conține lonapegsomatropină, ca medicament orfan pentru afecțiunea orfană: tratamentul deficienței de hormon de creștere.***

După examinarea cererii la data de 15 noiembrie 2021, Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP) a concluzionat că:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în domeniul afecțiunii orfane a medicamentului desemnat ca produs medicamentos orfan;
- prevalența deficienței de hormon de creștere (denumită în continuare „afecțiunea”) a fost estimată să rămână sub 5 din 10.000 și s-a concluzionat că este de 4,9 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;
- afecțiunea este cronic debilitantă din cauza problemelor psihosociale legate de statură mică, obezitatea abdominală, masa osoasă redusă, cu un risc crescut de osteopenie, osteoporoză și fracturi osoase. La copii, afecțiunea poate provoca episoade de hipoglicemie și pubertate întârziată. La adulți, aceasta este asociată suplimentar cu o masă corporală slabă diminuată, forță musculară redusă și capacitate fizică scăzută. Afecțiunea poate pune viața în pericol, fiind asociată cu o mortalitate generală de două ori mai mare față de populația generală;
- deși în Uniunea Europeană există metode satisfăcătoare pentru tratamentul acestei afecțiuni, presupunerea că lonapegsomatropina poate oferi un beneficiu semnificativ pentru cei afectați de această afecțiune orfană rămâne valabilă. Solicitantul a furnizat date globale privind satisfacția tratamentului din studiul clinic pivotal, demonstrând că lonapegsomatropina (hormon de creștere

administrat o dată pe săptămână) și somatropina (hormon de creștere administrat zilnic) au o eficacitate comparabilă. Totuși, povara tratamentului pentru pacienți și scorurile de satisfacție au fost îmbunătățite pentru lonapegsomatropină în comparație cu somatropină. Acest aspect a fost considerat acceptabil pentru susținerea unei contribuții majore la îngrijirea pacienților.

Având în vedere informațiile furnizate de companie și pe baza articolului 5(12)(b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, COMP este de părere că:

- criteriile pentru desemnare prevăzute în primul paragraf al articolului 3(1)(a) sunt îndeplinite;
- criteriile pentru desemnare prevăzute la articolul 3(1)(b) sunt îndeplinite.

Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane recomandă ca Lonapegsomatropin Ascendis Pharma, lonapegsomatropina pentru tratamentul deficienței de hormon de creștere (EU/3/19/2213), să nu fie eliminat din Registrul Comunitar al Medicamentelor Orfane.

[Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ](#)

[HAS \(Haute Autorité de Santé\)](#)

Pe site-ul oficial ale autorităților de reglementare din Franța (HAS) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC : Skytrofa 3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 3,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 4,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 5,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 6,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 7,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 9,1 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 11 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș și Skytrofa 13,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș (DCI LONAPEGSOMATROPINUM), pentru indicația terapeutică: „deficiență de creștere la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 ani și 18 ani, ca urmare a secreției insuficiente de hormon de creștere endogen [deficit de hormon de creștere (DHC)]”.

[NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)/ SMC \(Scottish Medical Consortium\)](#)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare din Marea Britanie (NICE/SMC) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC : Skytrofa 3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 3,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 4,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 5,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 6,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 7,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 9,1 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 11 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș și Skytrofa 13,3 mg pulbere și solvent pentru soluție



injectabilă în cartuș (DCI LONAPEGSSOMATROPINUM), pentru indicația terapeutică: „deficiență de creștere la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 ani și 18 ani, ca urmare a secreției insuficiente de hormon de creștere endogen [deficit de hormon de creștere (DHC)]”.

[IQWIG \(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen\)](#)

Conform raportului de evaluare G23-23, emis la data de 11 decembrie 2023, autoritățile de evaluare germane au concluzionat următoarele aspecte:

- Lonapegsomatropina este un medicament orfan, fiind un medicament aprobat pentru tratamentul unei afecțiuni rare.
- Nu trebuie prezentate dovezi ale beneficiului medical și ale beneficiului medical suplimentar în legătură cu terapia comparativă adecvată (secțiunea 35a paragraful 1 teza 11).
- Extinderea beneficiului suplimentar este evaluată de către G-BA. Din acest motiv, evaluarea beneficiului suplimentar nu este obiectul raportului.
- Prin urmare, G-BA a delegat IQWIG, conform secțiunii 35a, alineat 1, fraza 11, SGB V, să evalueze dosarul producătorului de medicamente exclusiv în ceea ce privește informațiile despre numărul de pacienți din populația țintă și costurile terapiei.

[G-BA \(der Gemeinsame Bundesausschuss\)](#)

Conform raportul G-BA publicat la data de 7 martie 2024 s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al lonapegsomatropinei pentru indicația terapeutică: „Deficiența creșterii la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 ani din cauza secreției insuficiente de hormon de creștere endogen (deficit de hormon de creștere [GHD])”, conform autorizației de punere pe piață din 11 ianuarie 2022.

Pentru evaluarea beneficiului, compania farmaceutică a furnizat rezultatele studiului heiGHt și ale studiului CT-301-CN. Ambele studii au oferit date despre mortalitate, morbiditate și efectele secundare.

Astfel, nu au fost raportate decese în cadrul studiilor heiGHt și CT-301-CN și nu s-au constatat avantaje sau dezavantaje evidente în categoria efectelor secundare. Semnificația statistică a diferenței în ceea ce privește "înălțimea corporală (SDS)" nu poate fi evaluată din punct de vedere al relevanței clinice, astfel încât nu se pot trage concluzii cu privire la amploarea beneficiului suplimentar. În plus, lipsesc evaluări pe termen lung care să permită aprecierea evoluției creșterii în timp.

La copiii și adolescenții cu vârsta între 3 și <18 ani, cu deficiență de creștere cauzat de secreția insuficientă de hormon de creștere, există **un indiciu al unui beneficiu suplimentar necuantificabil pentru lonapegsomatropină**. Această concluzie se bazează pe faptul că datele științifice disponibile nu permit o cuantificare exactă a beneficiului.



3. AUTORIZAȚIE DE STUDII CLINICE ȘI RAPORTUL INTERMEDIAR/FINAL

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Media Kompass SRL, a solicitat pentru evaluarea documentației din dosarul înregistrat cu numărul 27633/29.08.2024, aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul a inclus în dosar **autorizația de studii clinice și raportul final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă.**

Studiul clinic cu numărul de identificare EudraCT 2017-003410-20 (NCT03344458) este un studiu de fază 3 multicentric, cu numele: **“A Multicenter, Phase 3, Long-Term, Open-Label Trial Investigating Safety and Efficacy of Lonapegsomatropin Administered Once-Weekly in Children with Growth Hormone Deficiency Who Have Completed a Prior Lonapegsomatropin Clinical Trial”.**

Acest studiu, având autorizație de studiu clinic aprobată și înregistrată la ANMDMR cu numărul 22058E/17.01.2019, a fost derulat și în România în următoarea instituție medicală: Spitalul Clinic Județean de Urgență “Sf. Spiridon” Iași. În studiu, au fost înrolați 3 pacienți români.

Studiul multicentric, de fază 3, de tip extensie deschisă, a fost conceput pentru a evalua siguranța și eficacitatea pe termen lung a administrării săptămânale a lonapegsomatropinei la copiii cu GHD (deficit de hormon de creștere) care au participat anterior la un studiu principal de fază 3 privind lonapegsomatropina (de exemplu, CT-301 sau CT-302). Subiecții care au continuat în cadrul studiului de extensie din unul dintre studiile principale au fost tratați anterior fie cu lonapegsomatropină săptămânal, fie cu Genotropin administrat zilnic.

Studiul a fost realizat în 63 de centre clinice din: Armenia (1 centru), Australia (1 centru), Belarus (1 centru), Bulgaria (1 centru), Canada (1 centru), Georgia (4 centre), Grecia (1 centru), Italia (2 centre), Noua Zeelandă (1 centru), Polonia (2 centre), România (1 centru), Rusia (16 centre), Turcia (3 centre), Ucraina (4 centre) și Statele Unite (24 de centre).

Acest raport rezumă rezultatele de la momentul înscrierii în studiul de extensie (valoarea inițială) până la sfârșitul studiului, în Săptămâna 260. Totuși, 87% dintre subiecții înscriși au încheiat participarea la studiu înainte de Săptămâna 260, îndeplinind criteriile pentru finalizarea studiului la o vizită anterioară (de exemplu, la momentul întreruperii studiului, produsul devenise disponibil comercial pentru 28%, s-au făcut aranjamente alternative pentru continuarea accesului la tratamentul cu hGH pentru 32% sau tratamentul pentru GHD nu mai era considerat adecvat, conform evaluării investigatorului, pentru 27%). Pentru subiecții care luau deja lonapegsomatropină în studiile principale, rezultatele privind imunogenitatea au fost rezumate de la momentul înscrierii în studiile principale până la sfârșitul studiului de extensie.

Datele finale ale studiului au fost publicate pe data de 15 august 2023.

În general, rezultatele studiului CT-301EXT au demonstrat că:

1. Rezultatele privind siguranța și eficacitatea observate în cadrul studiului de extensie au fost consistente cu cele observate în studiile principale CT-301 și CT-302.
2. Complanța pe durata studiului a fost ridicată, cu o medie de 97,4% în rândul subiecților. În subgrupul de subiecți care au trecut la auto-injectorul de GH, complianța medie a tratamentului în timpul utilizării acestuia a fost similar de ridicată, la 96,1%.
3. Lonapegsomatropina a fost, în general, sigură și bine tolerată pe parcursul a 260 de săptămâni de administrare săptămânală, până la o doză de 0,505 mg/kg/săptămână. Doza medie a rămas relativ similară și consistentă de la începutul până la sfârșitul studiului în brațele de tratament heiGHT, însă a fost redusă treptat pentru populația generală.
4. Nu au fost raportate probleme de siguranță legate de administrarea pe termen lung a lonapegsomatropinei asupra markerilor clinici ai creșterii și parametrilor de dezvoltare.
5. Nu au fost identificate probleme de siguranță legate de tratamentul cu lonapegsomatropină în ceea ce privește imunogenitatea. Toate EASI (evenimente adverse apărute în timpul tratamentului) raportate, asociate reacțiilor de hipersensibilitate, au fost atribuite altor medicamente și alergiilor de mediu și au fost evaluate ca nefiind legate de medicamentul studiat.
6. Rata de creștere a fost în concordanță cu așteptările clinice în urma tratamentului cu lonapegsomatropină la subiecții pediatrici cu GHD din acest studiu, așa cum reiese din scăderea treptată a VHA (viteza anuală de creștere) în timp. Acest fenomen este în concordanță cu ceea ce se raportează în populațiile generale și mixte de diferite vârste, pe măsură ce indivizii înaintază în vârstă.
7. La săptămâna 13, majoritatea (62,5%) copiilor (≥ 9 ani la Vizita 1) au preferat lonapegsomatropina administrată săptămânal în locul terapiei zilnice cu Genotropin, motivând că frecvența redusă a injecțiilor a fost cel mai important factor, și au indicat că ar prefera să continue administrarea de lonapegsomatropină după încheierea studiului.
8. Pe baza datelor de PK pe termen lung pentru mPEG, nivelurile la starea de echilibru au fost atinse la sau înainte de 6 luni și s-au menținut stabile până la 5 ani (Săptămâna 260) de tratament cu lonapegsomatropină.

Una dintre limitările studiului este că majoritatea participanților au fost băieți. În ciuda acestui dezechilibru, lonapegsomatropina nu a arătat diferențe în rezultatele clinice în funcție de sex.

O altă limitare este dimensiunea populației studiate, de 298 de subiecți, reflectând incidența și prevalența scăzută a GHD. Prin urmare, efectele mici până la moderate ale tratamentului pe termen lung, care ar putea fi importante din punct de vedere clinic, este posibil să nu fi fost pe deplin evidențiate în acest studiu.



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

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI LONAPEGSSOMATROPINUM și cu DC : Skytrofa 3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 3,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 4,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 5,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 6,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 7,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 9,1 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș și Skytrofa 13,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, pentru indicația terapeutică: „Deficiență de creștere la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 ani și 18 ani, ca urmare a secreției insuficiente de hormon de creștere endogen [deficit de hormon de creștere (DHC)]”, **este rambursat într-un singur stat membru ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv Germania.

Calculul costurilor terapiei - prezentat în scop informativ

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de medici care sunt calificați și au experiență în diagnosticarea și abordarea terapeutică a pacienților copii și adolescenți cu deficit de hormon de creștere (DHC).

Cantitatea și concentrația de lonapegsomatropină este întotdeauna exprimată în mg de somatropină, cu referire la conținutul fragmentului de somatropină, fără a include elementul de legătură mPEG, pentru împiedicarea erorilor privind medicația atunci când pacienții fac tranziția de la terapia zilnică cu somatropină.

Doze

Dozele și modul de administrare trebuie să fie stabilite individual pentru fiecare pacient.

Doza inițială

Doza inițială recomandată de Skytrofa este de 0,24 mg somatropină/kg corp, administrată o dată pe săptămână. Concentrațiile dozei inițiale recomandate pentru această doză în funcție de greutate pot fi găsite în Tabelul 1.

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării.

Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”,

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **un an calendaristic**.

Luând în considerare cele de mai sus, costul maxim al terapiei per pacient pentru o perioadă de un an calendaristic este prezentat în tabelul 6.

Tabelul 6: Cost terapie

Greutate (kg)	Concentrația dozei de somatropină	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei) Skytrofa	Cost terapie/pacient/an (lei)
11,5 – 13,9	3 mg	1.060,93	55.168,36
14 – 16,4	3,6 mg	1.269,56	66.017,12
16,5 – 19,9	4,3 mg	1.512,95	78.673,4
20 – 23,9	5,2 mg	1.825,89	94.946,28
24 – 28,9	6,3 mg	2.208,37	114.835,24
29 – 34,9	7,6 mg	2.660,40	138.340,8
35 – 41,9	9,1 mg	3.181,97	165.462,44
42 – 50,9	11 mg	3.842,61	199.815,72
51 – 60,4	13,3 mg	4.642,35	241.402,2
60,5 – 69,9	15,2 mg (utilizând două cartușe cu două camere a câte 7,6 mg fiecare)	2.660,40	276.681,6
70 – 84,9	18,2 mg (utilizând două cartușe cu două camere a câte 9,1 mg fiecare)	3.181,97	330.924,88
85 – 100	22 mg (utilizând două cartușe cu două camere a câte 11 mg fiecare)	3.842,61	399.631,44

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate a medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

4. PUNCTAJUL OBTINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj
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

NOTĂ: DAPP poate să depună la dosarul de evaluare o estimare a populației eligibile corespunzătoare indicației medicamentului orfan sau pentru terapie avansată, cu indicarea surselor datelor depuse.

5. CONCLUZII

- Deficitul de hormon de creștere (GHD) este o afecțiune rară caracterizată prin secreția insuficientă de hormon de creștere (GH) din glanda pituitară anterioară, o glandă mică situată la baza creierului, responsabilă pentru producerea mai multor hormoni.
- Deficitul de hormon de creștere cu debut în copilărie poate fi de toate cele trei tipuri: congenital, dobândit sau idiopatic. Acesta duce la întârzierea creșterii, statură mică și întârzieri în maturizare, reflectate prin întârzierea creșterii oaselor extremităților, care nu corespund vârstei cronologice a copilului.
- Deficitul de hormon de creștere cu debut la vârsta adultă este cel mai frecvent dobândit, fie din cauza unei tumori hipofizare, fie a unui traumatism cerebral, dar poate fi și idiopatic. Este caracterizat de o serie de simptome variabile, inclusiv niveluri reduse de energie, modificări ale greutateii corporale, osteoporoză

(densitate minerală osoasă redusă), scăderea forței musculare, anomalii lipidice precum creșterea LDL - colesterolului, a rezistenței la insulină și funcție cardiacă afectată.

- Deficitul de hormon de creștere (GHD) este o afecțiune rară. Aproximativ 1 din 4.000 până la 10.000 de copii suferă de GHD, iar aproximativ 1 din 10.000 de persoane prezintă GHD cu debut la vârsta adultă.
- Afecțiunea este cronic debilitantă din cauza problemelor psihosociale legate de statura mică, obezitatea abdominală, masa osoasă redusă, cu un risc crescut de osteopenie, osteoporoză și fracturi osoase. La copii, afecțiunea poate provoca episoade de hipoglicemie și pubertate întârziată. La adulți, aceasta este asociată suplimentar cu o masă corporală slabă diminuată, forță musculară redusă și capacitate fizică scăzută. Afecțiunea poate pune viața în pericol, fiind asociată cu o mortalitate generală de două ori mai mare față de populația generală.
- Deși în Uniunea Europeană există metode satisfăcătoare pentru tratamentul acestei afecțiuni, presupunerea că lonapegsomatropina poate oferi un beneficiu semnificativ pentru cei afectați de această afecțiune orfană rămâne valabilă. Solicitantul a furnizat date globale privind satisfacția tratamentului din studiul clinic pivotal, demonstrând că lonapegsomatropina (hormon de creștere administrat o dată pe săptămână) și somatropina (hormon de creștere administrat zilnic) au o eficacitate comparabilă. Totuși, povara tratamentului pentru pacienți și scorurile de satisfacție au fost îmbunătățite pentru lonapegsomatropină în comparație cu somatropină.
- SKYTROFA (LONAPEGSSOMATROPINUM) este un medicament orfan, indicat pentru tratamentul deficienței de creștere la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 ani și 18 ani, ca urmare a secreției insuficiente de hormon de creștere endogen [deficit de hormon de creștere (DHC)].

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI LONAPEGSSOMATROPINUM** și cu **DC : Skytrofa 3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 3,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 4,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 5,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 6,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 7,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 9,1 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 11 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș și Skytrofa 13,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș**, pentru indicația terapeutică: „Deficiență de creștere la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 ani și 18 ani, ca urmare a secreției insuficiente de hormon de creștere endogen [deficit de hormon de creștere (DHC)]”, întrunește punctajul de **inclusiune 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 C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI LONAPEGSOMATROPINUM** și cu **DC : Skytrofa 3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 3,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 4,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 5,2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 6,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 7,6 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 9,1 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș, Skytrofa 11 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș și Skytrofa 13,3 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în cartuș**, pentru indicația terapeutică: „Deficiență de creștere la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 ani și 18 ani, ca urmare a secreției insuficiente de hormon de creștere endogen [deficit de hormon de creștere (DHC)]”.

Referințe bibliografice:

- 1.RCP Skytrofa (*Lonapegsomatropin, INN-lonapegsomatropin*)
- 2.EPAR Skytrofa (*Lonapegsomatropin, INN-lonapegsomatropin*)
- 3.DECIZIE COMP medicament orfan (*Orphan Maintenance Assessment Report - Lonapegsomatropin Ascendis Pharma*)
- 4.Orphanet (<https://www.orpha.net/en/disease>)
- 5.NORD (*Growth Hormone Deficiency - Symptoms, Causes, Treatment | NORD*)
- 6.AVIZ IQWIG (G23-23 - *Lonapegsomatropin - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0*)
- 7.AVIZ G-BA (<https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=skytrofa>)
- 8.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425701/>
- 9.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482141/>
10. <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/85/11/3990/2852253?redirectedFrom=fulltext>
11. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003410-20
12. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03344458?term=NCT03344458&rank=1>

Report finalizat în data de: 10.12.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU