



**Stanowisko nr 43/12/2009 z dnia 8 czerwca 2009 r.  
w sprawie finansowania ze środków publicznych  
mekaserminy (Increlex®) w leczeniu niskorosłych dzieci  
z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF-1**

### **Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych, przez okres 2 lat, mekaserminy (Increlex®) w leczeniu niskorosłych dzieci z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF-1, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Mekasermina jest produktem leczniczym przydatnym w leczeniu bardzo ograniczonej grupy pacjentów, którzy nie reagują na leczenie hormonem wzrostu. Efektywność kliniczna tego leku nie została jeszcze ostatecznie określona. Brak jest danych farmakoeconomicznych dla warunków polskich, ale dostępne oszacowania wskazują, że jednostkowe koszty leczenia są bardzo wysokie i zależą od wieku pacjenta. Wobec tego lek powinien być dostępny w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, ale wskazane jest ponowne rozpatrzenie wniosku pod kątem efektywności klinicznej i kosztowej leku po upływie 2 lat, z uwzględnieniem wyników obserwacji chorych uczestniczących w programie.

### **Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PLE-460-7094-4/KK/08 z dnia 27 października 2008r.), na podstawie wniosku o uruchomienie terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia.

### **Problem zdrowotny**

Niskorosłość (niedobór wysokości ciała) definiuje się jako wysokość ciała zlokalizowaną poniżej 10 centyla należnego dla wieku. Wśród rzadkich przyczyn niskorosłości jest zespół Larona, czyli pierwotny niedobór insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (insulin-like growth factor-1 deficiency - IGFD). Może on być spowodowany uszkodzeniem genu IGF-1 lub jego promotora, ale także uszkodzeniem receptora hormonu wzrostu lub zaburzeniem postreceptorowej drogi przekazywania sygnału hormonu wzrostu.<sup>1</sup>

Na rozpoznanie ciężkiego pierwotnego IGFD składają się wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu  $\leq -3,0$  oraz podstawowe stężenie IGF-1 poniżej 2,5 percentyla dla płci i wieku przy prawidłowym lub podwyższonym stężeniu hormonu wzrostu. Należy jednocześnie wykluczyć wtórne postaci niedoboru IGF-1, takie jak niedożywienie, niedoczynność tarczycy lub przewlekłą steroidoterapię.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



Klinicznie, zespół Larona manifestuje się niskim wzrostem, opóźnionym wiekiem kostnym, a czasami również niebieską twardówką gałki ocznej i zwyrodnieniem stawu biodrowego. Rozpoznanie wymaga potwierdzenia w odpowiednich testach prowokacyjnych.

Chorobowość zespołu Larona szacuje się na 1-9/1 milion, zaś pierwotny niedobór IGF-1 spowodowany mutacją genu IGF-1 występuje niezwykle rzadko – do tej pory opisano 4 przypadki na świecie.<sup>3</sup>

### **Obecna standardowa terapia**

Brak jest w Polsce produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia niskorosłych dzieci z ciężkim pierwotnym IGFD.<sup>4,5,6</sup>

### **Proponowana terapia**

Mekasermina jest ludzkim insulinopodobnym czynnikiem wzrostu-1 (rhIGF-1) uzyskanym za pomocą technologii rekombinacji DNA. Sekwencja aminokwasów produktu jest identyczna z sekwencją ludzkiego endogennego IGF-1.<sup>1</sup>

Mekasermina została dopuszczona do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego. Europejska Agencja ds. Leków (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni Charakterystykę Produktu Leczniczego Increlex®, jeśli będzie to konieczne.<sup>1</sup>

Mekasermina wskazana jest w długotrwałym leczeniu zaburzeń wzrostu u dzieci i młodzieży z ciężkim pierwotnym IGFD.<sup>1,2</sup>

Dla każdego pacjenta dawka powinna być dobrana indywidualnie. Zalecana dawka początkowa mekaserminy wynosi 0,04 mg/kg m.c. dwa razy na dobę w iniekcji podskórnej. Jeśli nie występują poważne objawy niepożądane, po co najmniej tygodniu dawka może być stopniowo zwiększana po 0,04 mg/kg do dawki maksymalnej 0,12 mg/kg podawanej dwa razy na dobę. Dawki większe niż 0,12 mg/kg podawane dwa razy na dobę nie były oceniane u dzieci z ciężkim pierwotnym IGFD.<sup>1</sup>

### **Skuteczność proponowanej terapii**

Wnioskodawca nie przedstawił analizy efektywności klinicznej w rozumieniu HTA.<sup>7</sup>

Jedno małe badanie kliniczne z grupą kontrolną, trwające 6 miesięcy, wykazało istotną poprawę tempa wzrostu u pacjentów leczonych rhIGF-1. W porównaniu do placebo, pacjenci w grupie leczonej rośli o 4,4cm/rok szybciej (95% CI 2,5 – 6,28).<sup>8</sup>

W największym (76 pacjentów) odnalezionym badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej, w ciągu pierwszego roku tempo wzrostu leczonych dzieci poprawiło się istotnie z 2,7cm/rok do 8cm/rok. Po dwóch latach, na mniejszej próbie (19 pacjentów) tempo wzrostu istotnie wzrosło z 2,8 cm/rok do 6,1 cm/rok.<sup>9</sup>

Brak jest na razie wiarygodnych wyników badań oceniających ostateczny wzrost leczonych dzieci po zakończeniu procesu wzrastania.

### **Bezpieczeństwo terapii**

Terapia mekaserminą nie jest pozbawiona działań niepożądanych. Bardzo często występowały hipoglikemia, przerost grasicy, bóle głowy, niedosłuch, przerost migdałków, chrapanie oraz zmiany w miejscu wkłucia.<sup>1</sup>

Wykonanie badania echokardiograficznego wskazane jest u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, po zakończeniu leczenia oraz w przypadku wystąpienia objawów sercowo-naczyniowych.<sup>1</sup>

Ostre przedawkowanie rhIGF-1 może prowadzić do hipoglikemii. Długotrwałe przedawkowanie może powodować pojawienie się objawów akromegalii i gigantyzmu.<sup>1</sup>

U chorych leczonych produktem Increlex®, podobnie jak u chorych leczonych GH, opisywano nadciśnienie wewnątrzczaszkowe z obrzękiem tarcz nerwu wzrokowego, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności lub wymioty.<sup>1</sup>

### **Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika**

Przedstawiona analiza ekonomiczna została przeprowadzona dla szwedzkiego systemu opieki zdrowotnej, nie była oparta na solidnych danych dotyczących efektywności klinicznej oraz była pozbawiona analizy wrażliwości, stąd jej wyniki należy traktować co najwyżej orientacyjnie. Autorzy podali, że w horyzoncie całego życia, dla grupy dzieci w wieku 2-5 lat, leczenie rhIGF-1 generuje 3,57 roku życia skorygowanego o jakość (QALY), natomiast koszt/QALY, w przeliczeniu na złotówki, wynosi ok. 205 tys. zł.<sup>7</sup>

Analiza wpływu na budżet polskiego płatnika publicznego, przeprowadzona w horyzoncie dwuletnim, zakładająca leczenie dzieci w wieku 2-5 lat wskazała na dodatkowe koszty rzędu 550 tys. zł w pierwszym i ok. 1 mln zł w drugim roku od uruchomienia terapeutycznego programu zdrowotnego obejmującego 15 i 25 pacjentów odpowiednio w pierwszym i drugim roku działania programu. Z powodu zależnego od masy ciała pacjenta sposobu dawkowania preparatu, włączenie do programu dzieci w wieku 2-10 lat automatycznie podniosło koszty ok. dwukrotnie.<sup>7</sup>

Belgijskie INAMI rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Increlex® jako leku sierocego we wskazaniu rejestracyjnym.<sup>10</sup>

Biorąc pod uwagę przydatność mekaserminy jako jedynej metody leczenia u części niskorosłych dzieci, ale jednocześnie słabość oceny efektywności klinicznej i bardzo wysoki koszt terapii, Rada przyjęła rekomendację jak na wstępie.

### **Piśmiennictwo:**

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Increlex
2. EMEA, Increlex – Scientific Discussion
3. Portal [www.orpha.net](http://www.orpha.net)
4. Stanowisko eksperckie prof. doc. dr hab. Macieja Hilczera - kierownika Kliniki Endokrynologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
5. Stanowisko eksperckie prof. Ewy Maleckiej-Tendery – kierownika Katedry i Kliniki Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii dziecięcej SUM w Katowicach
6. Stanowisko eksperckie dr hab. med. Andrzeja Kędzi - II Katedra Pediatrii, Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
7. Materiały przedstawione przez wnioskodawcę
8. Guevara-Aguirre J et al., „A randomized, double blind, placebo-controlled trial on safety and efficacy of recombinant human insulin-like growth factor-1 in children with growth hormone receptor deficiency”; *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 60(4): 1393-98
9. Chernausek SD et. al., „Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007, 92 (3): 902-910
10. INAMI: Institut national d'assurance maladie-invalidité; Décision du Ministre – Increlex