



RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – MECASSERMINA

Medicamento		PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
INCRELEX	1 frasco de 4 ml de solução injetável, doseado a 10 mg/ml	*	*	Ipsen Pharma SAS

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

Data de autorização de utilização – 29-03-2010

Duração da autorização de utilização – 4 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Para o tratamento a longo prazo de deficiências do crescimento em crianças e adolescentes com deficiência primária grave de fator de crescimento-1 insulin-like (IGFD primária).

A IGFD primária grave é definida por:

- altura com *z-score* $\leq -3,0$ e
- níveis basais de IGF-1 inferiores ao percentil 2,5 para a idade e sexo e
- suficiência de GH (Hormona de Crescimento).
- Exclusão de formas secundárias de deficiência de IGF-1, tais como desnutrição, hipotiroidismo ou tratamento crónico com doses farmacológicas de anti-inflamatórios esteroides.

A IGFD primária grave inclui doentes com mutações no recetor de GH (GHR), na via de sinalização pós-GHR e defeitos no gene de IGF-1; eles não são deficitários em GH, não podendo por isso esperar-se que respondam adequadamente ao tratamento com GH exógena. Recomenda-se a confirmação do diagnóstico através da realização de uma prova de estimulação de IGF-1.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Não havendo tratamento para esta situação clínica, que é muito rara, a existência deste medicamento vem preencher uma lacuna terapêutica, tendo evidente valor terapêutico acrescentado.

O rácio custo-efetividade incremental apresenta valores superiores aos usualmente aceites como razoáveis. No entanto, a avaliação deste

tem em consideração o facto de a mecassermina ser um medicamento órfão.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

A mecassermina é um fator de crescimento-1 insulin-like (rhIGF-1) produzido através de tecnologia de ADN recombinante. O IGF-1 é composto por 70 aminoácidos em cadeia simples com três pontes dissulfureto

intramoleculares e um peso molecular de 7649 daltons. A sequência de aminoácidos do produto é idêntica à do IGF-1 endógeno humano. A proteína rhIGF-1 é sintetizada por bactérias (*E. coli*) que foram modificadas pela adição do gene do IGF-1 humano.

O fator de crescimento-1 insulin like (IGF-1) é o principal mediador hormonal do crescimento em altura. Em condições normais, a hormona de crescimento (GH) liga-se ao seu recetor no fígado e noutros tecidos, estimulando a síntese/secreção do IGF-1. Nos tecidos alvo, o recetor IGF-1 Tipo 1, que é homólogo ao recetor da insulina, é ativado pelo IGF-1, originando sinais intracelulares que estimulam os múltiplos processos que conduzem ao crescimento em altura. As ações metabólicas do IGF-1 são em parte dirigidas à estimulação da absorção de glicose, ácidos gordos e aminoácidos, a fim de que o metabolismo suporte os tecidos em crescimento.

Foram demonstradas as seguintes ações do IGF-1 endógeno humano:

Crescimento dos Tecidos - O crescimento ósseo é feito nas placas epifisárias localizadas nas extremidades dos ossos em crescimento. O aumento e o metabolismo das células da placa epifisária são diretamente estimulados pela GH e pelo IGF-1. **Crescimento dos órgãos:** o tratamento com rhIGF-1 de ratos com deficiência de IGF-1 resulta no crescimento de todo o corpo e órgãos. **Crescimento celular:** os recetores de IGF-1 estão presentes na maior parte dos tipos de células e tecidos. O IGF-1 possui atividade mitogénica que origina um aumento do número de células no organismo.

Metabolismo dos Hidratos de Carbono - O IGF-1 suprime a produção de glicose hepática, estimula a utilização de glicose periférica e pode reduzir a glicémia e causar hipoglicémia. O IGF-1 tem efeitos inibidores da secreção de insulina.

Metabolismo Ósseo/Mineral - O IGF-1 circulante desempenha um papel importante na aquisição e manutenção da massa óssea. O IGF-1 aumenta a densidade óssea.

Não foi determinada a biodisponibilidade absoluta após a administração subcutânea da mecassermina em doentes com IGFD primária grave. Foi relatada uma biodisponibilidade da mecassermina em indivíduos saudáveis após administração subcutânea de aproximadamente 100%.

No sangue, o IGF-1 encontra-se ligado a seis proteínas de ligação do IGF (IGFBPs), com cerca de 80% ligado sob a forma de complexo com IGFBP-3 e uma subunidade ácido-lábil. A IGFBP-3 está diminuída em indivíduos com IGFD primária grave, originando uma maior depuração de IGF-1 nestes indivíduos relativamente a indivíduos saudáveis. O volume total de distribuição de IGF-1 (média \pm DP) após administração subcutânea de INCRELEX em 12 indivíduos com IGFD primária grave é estimado como sendo de 0,257 (\pm 0,073) l/kg com uma dose de mecassermina de 0,045 mg/kg, sendo previsto que aumente à medida que a dose de mecassermina aumenta. Existe pouca informação disponível sobre a concentração de IGF-1 livre após a administração de INCRELEX.

Tanto o fígado como o rim demonstraram metabolizar o IGF-1.

Estima-se que o $t_{1/2}$ terminal médio do IGF-1 total após administração única subcutânea de 0,12 mg/kg em três doentes pediátricos com IGFD primária grave é de 5,8 horas. A depuração do IGF-1 total é inversamente proporcional aos níveis séricos de IGFBP-3 e estima-se que a depuração sistémica do IGF-1 total (CL/F) seja de $0,04 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ com 3 mg/l de IGFBP-3 em 12 indivíduos.

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/increlex/H-704-PI-pt.pdf>

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO¹

2, 3, 4, 5, 6, 7

Apesar de causar com muita frequência hipoglicemias (reparte com a insulina o mesmo recetor) e outras reações adversas, tem uma relação benefício / risco favorável, sendo uma mais-valia terapêutica na respetiva indicação clínica.

Deve ser um medicamento com monitorização do seu uso (pela respetiva comissão da hormona do crescimento), já que pode ser utilizado como doping.

O IGF-1 é produzido a nível hepático em resposta à GH, atuando em recetores próprios, ligados a tirosina cinase e à AKT. Este medicamento vem preencher uma lacuna terapêutica, permitindo tratar os doentes com alteração do recetor (ou do seu mecanismo de sinalização intracelular) para a GH, ou com deficiência de produção de IGF-1. O diagnóstico

destes doentes é feito através de prova apropriada.

O medicamento em avaliação, a mecassermina ou rhIGF-1, é uma terapêutica de substituição tendo, assim, evidente valor terapêutico acrescido.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Numa análise de custo-efetividade, a intervenção terapêutica associada à utilização de mecassermina apresentou um rácio custo-efetividade incremental, no cenário base, superior ao usualmente aceite como razoável, face à ausência de tratamento. No entanto, tendo em consideração o facto de a mecassermina ser um medicamento órfão com valor terapêutico acrescido claro, a utilizar numa população restrita de doentes pediátricos, aceita-se a respetiva vantagem económica, baseada num resultado de custo-efetividade que traduz a especificidade da terapêutica em causa e da reduzida população pediátrica a que se destina.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de outubro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das características do medicamento

² EMEA

³ Medline



⁴ The Cochrane Library

⁵ Kemp SF. Insulin-like growth factor-I deficiency in children with growth hormone insensitivity: current and future treatment options. *BioDrugs*. 2009; 23(3): 155-63.

⁶ Rosenbloom AL. Mecasermin (recombinant human insulin-like growth factor I). *Adv Ther*. 2009; 26(1): 40-54.

⁷ Rosenbloom AL. The role of recombinant insulin-like growth factor I in the treatment of the short child. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19(4): 458-64.