

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
9 oktober 2007

Uw kenmerk  
Farmatec/FA-2804948

Datum  
17 december 2007

Ons kenmerk  
PAK/27087664

Behandeld door  
dr. M.H.J. Eijgelshoven

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 54

Onderwerp  
Beoordeling mecasermine (Increlex®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 10 september 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren van het weesgeneesmiddel mecasermine (Increlex®), waarvoor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering is aangevraagd. Aan de fabrikant van mecasermine (Increlex®) heeft u vrijstelling verleend voor het uitvoeren van een farmaco-economisch onderzoek. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH rapport (07/37). Op basis van dit oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over opname van mecasermine (Increlex®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

#### Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om mecasermine aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Increlex® op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem. Tevens is het CVZ van mening dat nadere voorwaarden nodig zijn om de inzet van dit middel te beperken tot de geregistreerde indicatie, omdat daarbij een therapeutische meerwaarde is aangetoond.

#### Achtergrond

Mecasermine is geregistreerd voor de behandeling van groeistoornissen bij kinderen en adolescenten met ernstige primaire insulineachtige-groefactor-1- deficiëntie (primaire IGFD). Ernstige primaire IGFD is een groeistoornis veroorzaakt door een primair tekort aan insulineachtige groefactor-1 (IGF-1). Patiënten die lijden aan primaire IGFD maken wel voldoende groeihormoon aan, maar dit leidt niet tot adequate productie van IGF-1. Hierdoor treedt een ernstige groeistoornis op. Primaire IGFD kan op latere leeftijd tevens leiden tot aandoeningen als osteoporose, diabetes mellitus en cardiovasculaire aandoeningen. Kinderen met primair IGFD reageren niet op de gebruikelijke behandeling met groeihormoon.

Nederlandse gegevens over incidentie en prevalentie ontbreken. Wel is duidelijk dat primaire IGFD een zeldzame aandoening is. Op basis van Britse gegevens wordt door de fabrikant geschat dat de incidentie ongeveer 5 à 6 nieuwe patiënten per jaar is.

#### Uitkomsten CFH beoordeling.

In de vergadering van 26 november 2007 heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) zich uitgesproken over de onderlinge vervangbaarheid en over de therapeutische waarde van mecasermine bij patiënten met ernstige, primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie. De Commissie heeft het volgende geconcludeerd:

*Bij de behandeling van primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie heeft mecasermine een therapeutische meerwaarde. Het is het enig geregistreerde geneesmiddel bij deze indicatie en geeft een significante toename van de groeisnelheid gedurende minimaal zes jaar. Gegevens over de te behalen eindlengte zijn beperkt beschikbaar.*

Op basis van de schatting van het aantal mogelijke gebruikers (44-59) door de CFH worden de totale kosten ten laste van de zorgverzekering van gebruik van mecasermine geraamd op € 545.000 tot € 730.000, - per jaar. De CFH geeft in de kostenconsequentieraming aan dat er mogelijk sprake is van een overschatting van het potentieel aantal behandelde patiënten.

#### Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals patiënten, behandelaren, zorgverzekeraars en de betrokken fabrikant. Van alle partijen is een instemmende reactie aangaande het voorgestelde advies ontvangen.

#### Overwegingen CVZ:

- Mecasermine is een nieuwe behandelingsmogelijkheid voor een specifieke groep kinderen met groeistoornissen waarvoor eerder geen behandeling mogelijk was. Op grond van de beschikbare gegevens komt de CFH tot de conclusie dat dit geneesmiddel voor deze aandoening een therapeutische meerwaarde heeft. Wel zijn er door de beperkte ervaring met dit middel onzekerheden rondom de inzet in de praktijk. Deze onduidelijkheden betreffen ondermeer het type en het aantal patiënten dat behandeld zal gaan worden en de daadwerkelijk gebruikte dosering. Daarnaast is wel al duidelijk dat ondanks het aangetoonde positieve effect op de groeisnelheid de kinderen klein blijven en dat gegevens over de eindlengte vooralsnog beperkt zijn. Verder is nog niet duidelijk of mecasermine tevens de complicaties op latere leeftijd zoals osteoporose, diabetes mellitus en cardiovasculaire aandoeningen, kan voorkomen.
- Tijdens behandeling worden frequent bijwerkingen gemeld. In de praktijk vormen zij echter zelden aanleiding om de behandeling te onderbreken/staken. In verband met mogelijke complicaties door de behandeling met mecasermine zijn wel extra controles nodig.
- Om de inzet van dit middel zo optimaal mogelijk te laten zijn, ook in het kader van de onzekerheden over het uiteindelijke effect en bijwerkingen, heeft de Europese registratie autoriteit, EMEA, niet alleen criteria opgesteld voor de diagnose van ernstige primaire IGFD, maar is de fabrikant ook de verplichting van verder onderzoek opgelegd. De CHMP heeft de volgende criteria voor de diagnose van ernstige primaire IGFD vastgesteld:
  - Lengte standaarddeviatiescore (SDS) = -3;
  - Basale IGF-1 spiegels lager dan het 2,5<sup>e</sup> percentiel voor leeftijd en geslacht;
  - Voldoende groeihormoon;
  - Secundaire vormen zijn uitgesloten (zoals ondervoeding, hypothyreoïdie, chronische behandeling met farmacologische doses anti-inflammatoire steroïden).
- Tevens beveelt de EMEA aan om de diagnose te bevestigen door het uitvoeren van een specifieke test.
- Een punt van aandacht vormt het potentiële off-label gebruik van mecasermine. Ook al is het niet waarschijnlijk dat mecasermine op korte termijn in grote mate off-label gaat worden voorgeschreven, kan niet worden uitgesloten dat het in de toekomst ook toegepast gaat worden bij minder ernstige vormen van primaire IGFD of bij secundaire vormen van deze aandoening. De grote diversiteit in begrippen en definities die voor groeistoornissen gehanteerd worden maakt dit off-label gebruik

ook waarschijnlijker. Met dit mogelijke gebruik buiten de geregistreerde indicatie is in de hierboven aangegeven kostenconsequentieraming geen rekening gehouden.

- Op basis van de hierboven weergegeven punten is het toepassen van mecasermine een behandeling waarvoor specifieke kennis is vereist. Daarnaast zijn met deze behandeling hoge kosten gemoeid. Dit alles maant in de ogen van het CVZ tot een zekere voorzichtigheid bij de inzet van dit geneesmiddel en rechtvaardigt een plaatsing op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

Het CVZ adviseert u om Increlex® (mecasermine) op te nemen op bijlage 1B en 2 van de Regeling zorgverzekering en de nadere voorwaarden als volgt te formuleren:

#### **54. Mecasermine**

Voorwaarde:

Uitsluitende voor een verzekerde bij wie de groeischijven nog niet zijn gesloten:

met een groeistoornis ten gevolge van primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie , waarbij sprake is van:

- een lengte standaarddeviatiescore (SDS) = -3 en
- basale IGF-1 spiegels lager dan het 2,5<sup>e</sup> percentiel voor leeftijd en geslacht en
- voldoende groeihormoon en
- geen secundaire vormen van IGF-1-deficiëntie

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 07/37**

### **mecasermine (Increlex®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 26 november 2007

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

27065861

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

2	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. mecasermine (Increlex®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Standaarddosering
3	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7. Therapeutische waardebeoordeling
3	2.a.8. Conclusie therapeutische waarde
3	2.a.9. Beoordeling doelmatigheid
3	2.b. Kostenconsequentieraming
4	3. Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 10 september 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Increlex®

## 1. Inleiding

In de brief van 7 augustus 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Increlex®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. mecasermine (Increlex®)

#### **Samenstelling**

Injectievloeistof 10 mg/ml; flacon 4 ml.

#### **Geregistreeerde indicatie**

Groeistoornissen bij kinderen en adolescenten met ernstige primaire insulineachtige-groefactor-1- deficiëntie (primaire IGFD) door mutaties in de GH-receptor en de post-GHR-signalroute en met IGF-1 gendefecten.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant stelt voor mecasermine te plaatsen op bijlage 1b, omdat het het eerste geneesmiddels is dat is geregistreerd voor de behandeling van ernstige, primaire IGFD.

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Er zijn geen andere geneesmiddelen geregistreerd voor toepassing bij ernstige primaire IGFD. De patiënten zijn ook niet behandelbaar met groeihormoon; patiënten met IGFD hebben normale tot verhoogde concentratie groeihormoon. Concluderend kan worden gesteld dat er geen geneesmiddel in het GVS is opgenomen waarmee de onderlinge vervangbaarheid kan worden getoetst. Hiermee komt mecasermine niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A.

#### *2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

#### **Gelijksoortig indicatiegebied**

n.v.t.

#### **Gelijke toedieningsweg**

n.v.t.

#### **Bestemd voor dezelfde**

n.v.t.

#### **leeftijdscategorie**

#### **Klinische relevante verschillen in eigenschappen**

n.v.t.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Mecasermine is niet onderling vervangbaar.

#### *2.a.5. Standaarddosering*

Niet van toepassing.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Er zijn geen geneesmiddelen waarmee mecasermine onderling vervangbaar is en het geneesmiddel kan daarom niet op bijlage 1A worden geplaatst. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B dient de therapeutische waarde te worden bepaald.

#### *2.a.7. Therapeutische waardebeoordeling*

De therapeutische waardebeoordeling van mecasermine is gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport. Daarin is geconcludeerd dat mecasermine bij de behandeling van groeistoornissen ten gevolge van ernstige primaire IGFD een therapeutische meerwaarde heeft. Het is het enige middel dat voor deze indicatie is geregistreerd en geeft een significante toename van de groeisnelheid gedurende minimaal 6 jaar. Gegevens over de te behalen eindlengte zijn beperkt beschikbaar. De toename van de eindlengte dient te worden afgewogen tegen de mogelijke complicaties van de behandeling.

De plaats is conform de geregistreerde indicatie zeer beperkt.

#### *2.a.8. Conclusie therapeutische waarde*

Mecasermine heeft bij groeistoornissen ten gevolge van ernstige primaire IGFD een therapeutische meerwaarde.

#### *2.a.9. Beoordeling doelmatigheid*

Voor het uitvoeren van een farmaco-economische evaluatie is vrijstelling gegeven door VWS, vanwege de zeldzaamheid van de aandoening en het gegeven dat de EMEA/CHMP mecasermine heeft aangewezen als weesgeneesmiddel.

### **2.b. Kostenconsequentieraming**

Naar verwachting zullen maximaal circa 44 tot 59 patiënten met ernstige primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie met mecasermine behandeld worden. Wanneer wordt uitgegaan van 100% therapietrouw en vier voorschriften per jaar dan bedragen de totale gemiddelde kosten van behandeling met mecasermine circa € 12.400,- per jaar. De totale kosten van gebruik van mecasermine bij de beschreven patiëntengroep van tussen de 44 en 59 patiënten tussen de € 545.000 en € 730.000,- op jaarbasis. Waarschijnlijk is er

hierbij sprake van een overschatting van het aantal patiënten met ernstige primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie.

Een punt van aandacht vormt het potentiële off-label gebruik van mecasermine. Ook al is het niet waarschijnlijk dat mecasermine op korte termijn in grote mate off-label gaat worden voorgeschreven, kan niet worden uitgesloten dat het in de toekomst ook toegepast gaat worden bij minder ernstige vormen van primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie of bij secundaire vormen van insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie.

### **3. Conclusie**

Mecasermine heeft bij de behandeling van groeistoornissen ten gevolge van ernstige primaire IGFD een therapeutische meerwaarde.

De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch  
adviseur



# Farmacotherapeutisch rapport mecasermine (Increlex®) bij de indicatie primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie (IGFD)

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel mecasermine (Increlex®) injectievloeistof. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met beste ondersteunende zorg. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Met mecasermine kan bij kinderen met groeistoornissen ten gevolge van ernstige, primaire insulineachtige-groeifactor-1 deficiëntie (IGFD) een significante verbetering van de groeisnelheid worden bereikt gedurende minimaal 6 jaar. Er zijn nog slechts beperkt gegevens beschikbaar over de eindlengte. Bij 5 van de 6 kinderen waarvan de eindlengte bekend is, was de toename meer dan 10 cm. De kinderen blijven echter klein (eindlengte gem. 135 cm). Het is nog niet duidelijk of start van de behandeling op jongere leeftijd of combinatie met IGFBP-3 (Insulin-like Growth Factor-binding-protein-3) de eindlengte verder kan doen toenemen. Het is niet aangetoond dat mecasermine tevens de complicaties op latere leeftijd zoals osteoporose, diabetes mellitus en cardiovasculaire aandoeningen kan voorkomen.

Tijdens behandeling worden frequent bijwerkingen gemeld. In de praktijk vormen zij zelden aanleiding om de behandeling te onderbreken/staken. De meest voorkomende bijwerkingen zijn hypoglykemie (bij ca. 50%), lipohypertrofie op de injectieplaats, hypertrofie van de tonsillen en adenoid, hoofdpijn en intracraniale hypertensie. De omvang van verschillende organen zoals nier, milt en thymus neemt toe tijdens behandeling. Ook is cardiale hypertrofie gemeld. In verband met mogelijke complicaties door de behandeling met mecasermine zijn extra controles nodig zoals funduscopisch en echocardiografisch onderzoek. Daarnaast dient men alert te zijn op symptomen van intracraniale hypertensie (papiloedeem, visusveranderingen, hoofdpijn, misselijkheid en/of braken), complicaties samenhangend met hypertrofie van het lymfoïde weefsel en symptomen wijzend op afglijden van de heupkop of progressie van scoliose (zoals mank lopen of pijn in heupen of knieën). De risico's van behandeling ten aanzien van nieuwvormingen, antilichamvorming en orgaangroei dienen nog verder in kaart te worden gebracht.

### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie heeft mecasermine een therapeutische meerwaarde. Het is het enig geregistreerd geneesmiddel bij deze indicatie en geeft een significante toename van de groeisnelheid gedurende minimaal zes jaar. Gegevens over de te behalen eindlengte zijn beperkt beschikbaar. De toename van de eindlengte dient te worden afgewogen tegen de mogelijke complicaties van de behandeling.

## 2. Inleiding

mecasermine

<b>Geneesmiddel</b>	Increlex®
<b>Samenstelling</b>	Injectievloeistof 10 mg/ml; flacon 4 ml.
<b>Geregistreeerde indicatie</b>	Groeistoornissen bij kinderen en adolescenten met ernstige primaire insulineachtige-groeifactor-1-deficiëntie (primaire IGFD) door mutaties in de GH-receptor en de post-GHR-signaalroute en met IGF-1 gendefecten.
<b>Dosering</b>	Subcutaan: begindosering: 0,04 mg/kg tweemaal per dag. Vervolgens kan bij goede verdraagbaarheid na 1 week de

	dosering worden verhoogd met stappen van 0,04 mg/kg tot een maximale dosis van 0,12 mg/kg tweemaal per dag.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Recombinant humane insuline-achtige groeifactor 1 (rhIGF-1). Onder normale omstandigheden bindt groeihormoon (GH) aan de GH-receptor in de lever en andere weefsels en stimuleert de synthese/secretie van IGF-1. In doelweefsels wordt de IGF-1-receptor type 1, die homoloog is aan de insulinereceptor, geactiveerd door IGF-1. Dit heeft een effect op de weefselgroei, koolhydraatmetabolisme en bot/mineraalmetabolisme.
<b>Bijzonderheden</b>	Mecasermine is geregistreerd als weesgeneesmiddel.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie (IGFD) kan diverse oorzaken hebben. De oorzaken kunnen worden onderverdeeld in primaire, secundaire of functionele oorzaken.

Ernstige primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie (IGFD) is een ernstige groeistoornis veroorzaakt door een primair tekort aan insulineachtige groeifactor-1 (IGF-1). De belangrijkste oorzaken van primaire IGFD zijn groeihormoon receptor defecten, verstoringen van de groeihormoon signaaltransductie en IGF-1 gen defecten. Hierdoor wordt uiteindelijk onvoldoende IGF-1 geproduceerd.

Patiënten die lijden aan primaire IGFD maken wel voldoende groeihormoon aan, maar dit leidt niet tot adequate produktie van IGF-1. Hierdoor treedt een ernstige groeistoornis op. Primaire IGFD kan op latere leeftijd tevens tot aandoeningen als osteoporose, diabetes mellitus en cardiovasculaire aandoeningen leiden.

Bij de meest ernstige vorm van primaire IGFD bestaat een defect in de groeihormoon receptor, deze vorm wordt het Laron-syndroom genoemd. Hierbij is IGF-1 niet detecteerbaar in het lichaam, terwijl de spiegels van groeihormoon juist hoog zijn. De patiënten hebben een ernstige lengtegroeistoornis op jonge leeftijd. Onbehandeld bereiken jongens uiteindelijk een lengte van 119 -142 cm, meisjes van 108-136 cm.<sup>1</sup> Tevens hebben ze een aantal afwijkingen die een karakteristiek uiterlijk veroorzaken zoals een afwijkend gezicht door een verminderde groei van de gezichtsbeenderen, weinig haar, een slecht gebit en obesitas. Tevens is er een vertraagde ontwikkeling van de motoriek, een verstoorde botopbouw en een karakteristieke hoge "piepstem". Ook komen hypoglykemieën vaak voor.

De CHMP heeft de volgende criteria voor de diagnose van ernstige primaire IGFD vastgesteld:

- Lengte standaarddeviatiescore (SDS) = -3
- Basale IGF-1 spiegels lager dan het 2,5<sup>e</sup> percentiel voor leeftijd en geslacht
- Voldoende groeihormoon
- Secundaire vormen zijn uitgesloten (zoals ondervoeding, hypothyreoïdie, chronische behandeling met farmacologische doses anti-inflammatoire steroïden)

Daarnaast beveelt de CHMP aan om de diagnose te bevestigen door het uitvoeren van de IGF-1 generatietest.<sup>2</sup>

Primaire IGFD is een zeldzame aandoening. Nederlandse gegevens over incidentie en prevalentie ontbreken. Op basis van Britse gegevens wordt door de fabrikant geschat dat de incidentie ongeveer 5 à 6 nieuwe patiënten per jaar is. De prevalentie in Nederland wordt geschat op 88 patiënten.

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

Tot het beschikbaar komen van mecasermine bestond voor primair IGFD geen specifieke behandeling. Patiënten met primair IGFD reageren niet op de gebruikelijke behandeling met groeihormoon bij kinderen met groeistoornissen.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 9 oktober 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: insulin-like growth factor deficiency, IGF-1, mecasermin, Laron syndrome, growth hormone insensitivity syndrome. Dit heeft geen aanvullende publicaties opgeleverd.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van mecasermine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### **4.a. Werkzaamheid/effectiviteit**

De werkzaamheid kan worden beoordeeld op de lengtegroeisnelheid (cm/jaar). De effectiviteit dient beoordeeld te worden op de toename van de eindlengte.

Er zijn 4 klinische onderzoeken naar de werkzaamheid/effectiviteit uitgevoerd met mecasermine bij patiënten met ernstige primaire IGFD:

Studie F0206s: n= 8; studieopzet: open, dosis: 80-120 microg/kg s.c. tweemaal/dag. <sup>3 4 5</sup>

Studie F0375g: n=8; studieopzet: dubbelblind, placebo-gecontroleerd, cross-over; dosis: 80-120 microg/kg s.c. tweemaal/dag. <sup>6</sup>

Studie F0671g: n=23; studie-opzet: open; dosis: 80-120 microg/kg s.c. tweemaal per dag.<sup>2</sup>

Alle patiënten (min 1) uit de hierboven genoemde 4 studies zijn opgenomen in Studie 1419: n=76; studie-opzet: open, multi-center; dosis: 80-120 microg/kg tweemaal per dag (Chernausek et al).<sup>7</sup>

Tevens zijn nog een aantal gepubliceerde onderzoeken opgenomen in het dossier over behandeling met IGF-1 bij patiënten met IGFD. Een tweetal van deze onderzoeken wordt verder niet besproken in dit rapport, vanwege de kleine aantallen patiënten en/of korte vervolgduur [Laron et al; Walker et al].<sup>8 9</sup> De resultaten van de onderzoeken van Guevara-Aquirre J et al, Ranke et al en Klinger et al worden kort vermeld. <sup>10 11 12 13</sup>

### **Chernausek et al (studie 1419)**

Omdat alle resultaten uit eerdere studies zijn opgenomen in studie 1419 wordt bij het bespreken van de werkzaamheid van mecasermine in dit rapport uitgegaan van de uitkomsten van dit onderzoek (zie tabel 1). Deze extensie-studie loopt nog; de vervolgduur is inmiddels tot 12 jaar. De resultaten worden beschreven in het EPAR (scientific discussion + samenvatting produktkenmerken). Tevens is er een publicatie verschenen met voorlopige resultaten (Chernausek et al, 2007).<sup>14 15</sup>

Van de 76 patiënten in dit onderzoek hadden 85% (53) het Laron-syndroomachtige fenotype, 11% (7) GH-gendeletie en 2% (1) neutraliserende antistoffen tegen groeihormoon. Het merendeel (90%) was prepuberaal bij aanvang van de behandeling. Van de geïncludeerde patiënten waren 44 niet eerder behandeld met IGF-1, terwijl de overige patiënten eerder met verschillende IGF-1 preparaten werden behandeld.

De belangrijkste inclusiecriteria in dit onderzoek waren: leeftijd > 2 jaar, een lengte SDS < -2, IGF-1 spiegels SDS < -2 en bewijs van groeihormoon resistentie (respons van IGF-1 < 50 microg/l op exogeen GH 0,1 mg/kg 4x/dag). Kinderen met vorming van antilichamen op behandeling met groeihormoon (GH bindingscapaciteit > 10 microg/ml) werden eveneens geïncludeerd in dit onderzoek.

Uitgangswaarden van de behandelde patiënten waren (gemiddelde  $\pm$  SD):

- Leeftijd (in jaren):  $6.8 \pm 3.8$
- Lengte (in cm):  $85 \pm 15.3$
- Lengte standaarddeviatiescore (SDS):  $-6.7 \pm 1.8$
- Lengtegroeisnelheid (cm/jaar):  $2.8 \pm 1.8$
- Lengtegroeisnelheid SDS:  $-3.3 \pm 1.7$
- IGF-1 (ng/ml):  $21.6 \pm 4.8$
- IGF-1 SDS:  $-4.4 \pm 2$
- Botleeftijd (in jaren):  $3.9 \pm 2.8$

Primair eindpunt van dit onderzoek was de groeisnelheid bij patiënten die niet eerder waren behandeld met IGF-1. Secundair eindpunt vormde de lengte standaarddeviatiescore (SDS).

Inmiddels zijn 62 patiënten ten minste 1 jaar behandeld met mecasermine, 13 patiënten zijn gedurende 8 jaar behandeld. Zes patiënten hebben inmiddels hun eindlengte bereikt. Van 59 patiënten is de uitgangswaarde van de lengtegroeisnelheid beschikbaar. Uiteindelijk werden bijna alle patiënten behandeld met een dosering van 120 microg/kg tweemaal per dag.

In het eerste behandeljaar steeg de lengtegroeisnelheid van  $2.8 \pm 1.8$  cm per jaar naar  $8.0 \pm 2.2$  cm per jaar ( $p < 0.0001$ ), terwijl de lengtegroeisnelheid SDS verbeterde van  $-3.3 \pm 1.7$  naar  $+1.9 \pm 3.0$  ( $p < 0.0001$ ). Gedurende de daaropvolgende 5 jaar van behandeling was er eveneens een statistisch significante verbetering van de lengtegroeisnelheid en de lengtegroeisnelheid SDS. Vanaf het tweede behandeljaar was de lengtegroeisnelheid overigens ongeveer gelijk aan die bij normale kinderen wordt verwacht.

Bij 5 van de 6 patiënten die inmiddels bijna hun eindlengte hebben bereikt is de geschatte toename van de eindlengte (o.b.v. de groeicurves van Laron et al voor onbehandelde IGFD patiënten) door behandeling met mecasermine meer dan 10 cm (behaalde eindlengte varieert van 112 tot 164 cm).<sup>16</sup>

Van 47 patiënten werden tevens de effecten van mecasermine op het voortschrijden van de botleeftijd geanalyseerd. Voor aanvang van de behandeling was de skeletrijping vertraagd (chronologische leeftijd gem. 6.5 jaar, botleeftijd gem. 3.8 jaar). Het interval tussen de eerste en laatste meting was  $5.1 \pm 3$  jaar, terwijl de gemiddelde verandering van de botleeftijd  $5.8 \pm 2.9$  jaar was (verschil 0.7;  $p = 0.0013$ ). Dit wijst erop dat de rijping van het skelet toeneemt tijdens behandeling met mecasermine met een toename van de leeftijd.

De omvang van verschillende organen zoals nier, milt en thymus kan toenemen. Ook is cardiale hypertrofie gemeld.

Tabel 1. Resultaten mecasermine (Chernausek et al)

	Uitgangswaarde	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 4	Jaar 5	Jaar 6	Jaar 7	Jaar 8
<b>Lengtegroeisnelheid (cm/jr)</b>									
<b>N</b>	59	59	48	38	23	21	20	16	13
<b>Gemiddeld (SD)</b>	2.8 (1.8)	8.0 (2.2)	5.8 (1.5)	5.5 (1.8)	4.7 (1.6)	4.7 (1.6)	4.8 (1.5)	4.6 (1.5)	4.3 (1.1)
<b>Gemiddelde ? (SDS) t.o.v. uitgangswaarde</b>		+5.2 (2.6)	+2.9 (2.4)	+2.3 (2.4)	+1.5 (2.2)	+1.5 (1.8)	+1.5 (1.7)	+1.0 (2.1)	+0.7 (2.5)

p-waarde voor ? t.o.v. uitgangswaarde		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0045	<0.0015	<0.0009	<0.0897	<0.3059
<b>Lengte SDS</b>									
N	62	62	57	51	41	22	20	16	14
Gemiddeld (SD)	-6.7 (1.8)	-5.9 (1.7)	-5.6 (1.8)	-5.3 (1.8)	-5.3 (1.8)	-5.5 (1.8)	-5.4 (1.8)	-5.2 (2.0)	-5.2 (1.9)
Gemiddelde ? (SD) t.o.v. uitgangswaarde		+0.8 (0.5)	+1.1 (0.8)	+1.4 (1.0)	+1.4 (1.1)	+1.4 (1.3)	+1.4 (1.2)	+1.4 (1.1)	+1.6 (1.1)
p-waarde voor ? t.o.v. uitgangswaarde		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

### Onderzoeken met IGF-1

De resultaten van behandeling met IGF-1 komen overeen met die van mecasermine. Met name tijdens het eerste behandeljaar wordt een inhaalgroei waargenomen.

In het onderzoek van **Guevara-Aquirre J et al** worden de resultaten beschreven van behandeling met rhIGF-1 met verschillende doseringen (120 microg/kg 2x/dag; n=15 en 80 microg/kg 2x/dag; n=7) gedurende 2 jaar bij patiënten met GH-receptor deficiëntie. De leeftijd varieerde van 3.1 – 17.1 jaar. De groeisnelheid nam in beide doseringsgroepen in gelijke mate toe: in het eerste jaar met  $5.5 \pm 1.4$  cm/jaar ( $p < 0.05$ ), tot een gemiddelde groeisnelheid van  $8.9 \pm 1.5$  cm/jaar. In het tweede jaar van behandeling was de groeisnelheid gemiddeld  $6.1 \pm 1.5$  cm/jaar.

In de publicatie van **Ranke et al** worden de resultaten beschreven van 17 patiënten met IGFD die behandeld zijn met IGF-1 (40-120 microg/kg 2x/dag) gedurende 48 maanden of langer. Zes van hen werden gedurende 6 jaar behandeld. De gemiddelde leeftijd bij start van de behandeling was 9.1 jaar (3.7 – 13.5) en de gemiddelde lengte SDS was  $-6.5 \pm 1.3$ . Aan het eind van het onderzoek was de gemiddelde leeftijd 14.2 jaar (9.1-17.7) en de gemiddelde lengte SDS  $-4.9 \pm 1.9$ . Tijdens het laatste jaar van observatie was de groeisnelheid  $5.1 \pm 2.1$  cm/jaar.

In het onderzoek van **Klinger et al** worden 9 prepuberale kinderen beschreven met Laronsyndroom die zijn behandeld met IGF-1 (150-200 microg/kg/dag). Tijdens het eerste behandeljaar nam de groeisnelheid toe van  $4.7 \pm 1.3$  tot  $8.2 \pm 0.8$  cm/jaar ( $p < 0.0001$ ). Na 2 jaar behandeling (n=6) was de gemiddelde groeisnelheid  $6.0 \pm 1.3$  cm/jaar ( $p < 0.0004$  t.o.v. uitgangswaarde), na 3 jaar (n=5)  $4.8 \pm 1.3$  cm/jaar ( $p < 0.001$ ). De groeisnelheid nam het sterkste af bij kinderen waarbij het sluiten van de epifysairschijven naderde.

**Discussie:** De werkzaamheid van mecasermine is dosisafhankelijk. Bij een dosering van 100 – 120 microg/kg tweemaal per dag bedroeg de gemiddelde lengtegroeisnelheid in het eerste en tweede jaar respectievelijk circa  $8.7 \pm 1.7$  cm en  $6.1 \pm 1.6$  cm per jaar ( $p < 0.0001$  t.o.v. de uitgangswaarde). Er bleek bij nadere analyse geen verschil te bestaan ten aanzien van de werkzaamheid tussen de eerder onbehandelde patiënten en de patiënten die voorafgaande aan opname in studie 1419 met diverse recombinant IGF-1 producten behandeld waren. De werkzaamheid van mecasermine bij patiënten met GH gen deletie bleek overigens vergelijkbaar met die van de patiënten met primaire IGFD.

Het is nog onduidelijk of start van behandeling met mecasermine op jongere leeftijd, een hogere dosis of combinatie met andere middelen (IGFBP-3=IGF binding proteïn 3) de eindlengte verder kan verbeteren. IGFBP-3 is in de circulatie het belangrijkste transportproteïne van IGF-I en kan de verblijfsduur van IGF-I in het plasma verlengen.

**Conclusie:** Met mecasermine kan bij kinderen met ernstige, primaire IGFD een verbetering van de groeisnelheid worden bereikt. Er zijn nog slechts beperkt gegevens beschikbaar over de eindlengte. Bij 5 van de 6 kinderen waarvan de eindlengte bekend is, was de toename meer dan 10 cm. De kinderen blijven echter klein (eindlengte gem. 135 cm). Het is nog niet duidelijk of start

van de behandeling op jongere leeftijd of combinatie met IGFBP-3 de eindlengte verder kan doen toenemen.

#### **4.b. Bijwerkingen**

Voor het beoordelen van de bijwerkingen zijn de gegevens van 76 patiënten gebruikt. De gemiddelde behandelduur van deze patiënten was  $4.4 \pm 3.1$  jaar, de mediane behandelduur was 4 jaar, de langste behandelduur bedroeg 12.5 jaar. Bijwerkingen komen frequent voor, maar zijn zelden reden om de behandeling te staken of te onderbreken.

Hypoglykemie werd het meest frequent gemeld, vooral in de eerste behandelmaand en met name bij jonge kinderen. Van de 36 patiënten (=47%) die één of meer hypoglykemieën doormaakten, trad bij 6 een ernstige hypoglykemie op. Bij 12 van de 36 patiënten was een anamnese van hypoglykemie aanwezig. Door kort voor of na toediening een maaltijd of tussendoortje te nuttigen kan symptomatische hypoglykemie in het algemeen worden voorkomen.

Andere veel voorkomende bijwerkingen waren hypoacusis (bij 20%), hoofdpijn (bij 18%), hypertrofie van de tonsillen en adenoïd (bij 16%, m.n. tijdens eerste 2 behandeljaren) en lipohypertrofie op de injectieplaats (32%). Het optreden van de laatstgenoemde bijwerking kan worden voorkomen door de injectieplaats voldoende af te wisselen. Hypertrofie van de tonsillen kan gepaard gaan met complicaties als snurken, slaapapneu en chronische middenoorontsteking. Bij 4% trad intracranieële hypertensie op, hetgeen meestal verdwijnt zonder de mecasermine-behandeling te onderbreken.

Bij 11 van de 23 geteste kinderen met ernstige, primaire IGFD werden anti-IGF-1-antistoffen gevonden tijdens het eerste behandeljaar. Tot nu toe zijn geen klinische gevolgen zoals groeiremming, allergische reacties door deze antistoffen vastgesteld. Omdat het aantal geteste patiënten klein is en de methode om deze antistoffen vast te stellen niet gevalideerd, is hier door de EMEA extra onderzoek naar gevraagd.

Bij patiënten die snel groeien kan progressie van scoliose optreden of kan de heupkop afglijden, waardoor een verhoogde kans op slijtage van de heup ontstaat.

In epidemiologisch onderzoek is een associatie gevonden tussen de IGF-1 spiegels in het bloed en het risico van kanker. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen gevonden dat mecasermine het risico op het ontstaan van carcinoom verhoogt. Door behandeling met mecasermine worden de IGF-1 concentraties bij personen met ernstig primair IGFD gedurende een beperkte periode naar een normaal niveau gebracht, zodat het risico waarschijnlijk als gelijk kan worden beschouwd met de normale populatie. Overigens zal in het risk management programma aandacht worden besteed aan het risico van carcinoom.<sup>17 18</sup>

Conclusie: De meest frequent gemelde bijwerkingen vormen hypoglykemie, lipohypertrofie op de injectieplaats, hypertrofie van de tonsillen en adenoïd, hoofdpijn en intracraniale hypertensie. De bijwerkingen vormen in de praktijk zelden aanleiding om de behandeling te onderbreken/staken.

#### **4.c. Ervaring**

Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening zijn weinig patiënten met mecasermine (of andere rec IGF-1 producten) behandeld in klinische onderzoeken. Overigens staat in het EPAR vermeld dat mecasermine tevens bij andere indicaties is onderzocht bij in totaal meer dan 1500 patiënten (bv bij diabetes mellitus type 1 en 2, HIV cachexie).

Conclusie: De ervaring is beperkt.

#### **4.d. Toepasbaarheid**

Gebruik wordt afgeraden bij kinderen jonger dan 2 jaar omdat er onvoldoende gegevens zijn over veiligheid en werkzaamheid.

Mecasermine mag niet worden toegepast bij (aanwijzingen voor) nieuwvormingen.

Vóór toepassing dienen schildklierstoornissen en voedingsdeficiënties te worden gecorrigeerd.

Gegevens over toepassing van mecasermine bij nier- en leverfunctiestoornissen ontbreekt.

Interactiestudies zijn niet uitgevoerd met mecasermine.

De injectievloeistof bevat benzylalcohol als conserveermiddel. Bij kinderen tot 3 jaar kan benzylalcohol toxische en anafylactoïde reacties veroorzaken.

In verband met mogelijke complicaties door de behandeling met mecasermine zijn extra controles nodig zoals funduscopisch en echocardiografisch onderzoek. Daarnaast dient men alert te zijn op symptomen van intracraniale hypertensie (papiloedeem, visusveranderingen, hoofdpijn, misselijkheid en/of braken), complicaties samenhangend met hypertrofie van het lymfoïde weefsel en symptomen wijzend op afglijden van de heupkop of progressie van scoliose (zoals mank lopen of pijn in heupen of knieën).

Het risico van optreden van hypoglykemie is met name verhoogd bij jonge kinderen, kinderen met een hypoglykemie in de anamnese en kinderen met een onregelmatig eetpatroon. Vooral bij de start van de behandeling dienen tot 2-3 uur na toediening risicovolle bezigheden te worden vermeden, totdat een goed verdragen dosis is vastgesteld. Bij een voorgeschiedenis van ernstige hypoglykemie dient glucagon altijd bij de hand te zijn. De ouders/verzorgers dienen te worden geïnstrueerd over het herkennen van hypoglykemische symptomen.

Bij patiënten met een allergische reactie op geïnjecteerd IGF-1, met onverwacht hoge IGF-1 bloedwaarden of met een uitblijvende groeirespons dient te worden gecontroleerd op een antistofreactie. Bij optreden van een allergische reactie de behandeling onmiddellijk onderbreken en medische hulp inroepen.

**Discussie:** De fabrikant geeft aan dat tot nu toe geen enkele patiënt die heeft deelgenomen aan de klinische studies is gestopt vanwege de bijwerkingen.

**Conclusie:** Tijdens gebruik is het belangrijk te controleren op mogelijke risico's en bijwerkingen van de behandeling.

#### 4.e. Gebruiksgemak

Behandeling met mecasermine dient onder leiding te staan van artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en behandeling van patiënten met groeistoornissen. Het wordt tweemaal per dag toegediend als subcutane injectie.

Mecasermine dient kort vóór of na een maaltijd of tussendoortje te worden toegediend omdat het insuline-achtige hypoglykemische effecten kan hebben. Bij optreden van hypoglykemie dient de dosering te worden verlaagd. Indien om welke reden dan ook niet gegeten kan worden, mag mecasermine niet worden toegediend. De aanbevolen dosering mag niet worden verhoogd om één of meer overgeslagen doses in te halen. De injectieplaats dient voor iedere injectie te worden afgewisseld.

## 5. Overige overwegingen

### 5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering (DDD)	Kosten (€) per 30 dagen
Mecasermine (Increlix®)	649 euro per flacon (=40 mg mecasermine).	2 mg	973,50 euro

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van mecasermine

### 6.a. Claim van de fabrikant

Gezien de therapeutische meerwaarde, het ontbreken van behandelingsalternatieven, de ernst van de aandoening en de beperkte totale kosten wordt plaatsing op bijlage 1b van de Regeling zorgverzekering aangevraagd.

### 6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij de behandeling van ernstige, primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie (IGFD) heeft mecasermine een therapeutische meerwaarde. Voor de behandeling van de groeistoornis die het gevolg is van deze deficiëntie was tot nu toe geen geneesmiddel geregistreerd. Uit onderzoek komt naar voren dat behandeling met mecasermine gedurende zes jaar de groeisnelheid statistisch significant verbetert bij kinderen met deze aandoening. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de uiteindelijke lichaams lengte die met behandeling kan worden bereikt. Voorlopige gegevens wijzen op een toename van meer dan 10 cm ten opzichte van de verwachte eindlengte. Het is niet aangetoond dat mecasermine tevens de complicaties op latere leeftijd zoals osteoporose, diabetes mellitus en cardiovasculaire aandoeningen kan voorkomen.

## 7. CFH-advies

Mecasermine heeft een significant effect op het verbeteren van de lengtegroei bij kinderen met ernstige primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie (IGFD). Er dient een afweging plaats te vinden tussen de toename van de eindlengte tegen de complicaties van de behandeling. Over de effecten op de langetermijn en de prognose is nog weinig bekend.

## 8. Literatuur

•

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 november 2007.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk XIV van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

---

<sup>1</sup> Laron Z. Natural history of the classical form of primary growth hormone (GH) resistance (Laron syndrome). *J Ped Endocrinol & Metabol* 1999;12:231-49.

<sup>2</sup> EMEA. Samenvatting van de produktkenmerken. 6-12-2007.

<sup>3</sup> Backeljauw PF, Underwood LE, GHIS Collaborative Group. Therapy for 6.5-7.5 years with recombinant insulin-like growth factor I in children with growth hormone insensitivity syndrome: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1504-10.

<sup>4</sup> Underwood LE, Backeljauw P, Duncan V. Effects of insulin-like growth factor I treatment on statural growth, body composition and phenotype of children with growth hormone insensitivity syndrome. GHIS Collaborative Group. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:182-4.

<sup>5</sup> Backeljauw P, Underwood LE. Prolonged treatment with recombinant insulin-like growth factor-I in children with growth hormone insensitivity syndrome – a clinical research center study. GHIS Collaborative Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3312-7.

<sup>6</sup> EMEA European Public Assessment Report Increlix. 13-08-2007

<sup>7</sup> Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J et al. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth-factor (IGF)-1 in children with severe IGF-1 deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:902-10.

<sup>8</sup> Laron Z, Anin S, Klipper-Aurbach Y et al. Effects of insulin-like growth factor on linear growth, head circumference, and body fat in patients with Laron-type dwarfism. *Lancet*; 1992;339:1258-62.

<sup>9</sup> Walker JL, Van Wyk JJ, Underwood LE. Stimulation of statural growth by recombinant insulin-like growth factor 1 in a child with growth hormone insensitivity syndrome (Laron type). *J Pediatr* 1002;121:641-6.

<sup>10</sup> Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Vasconez O et al. Two-year treatment of of growth hormone (GH) receptor deficiency with recombinant insulin-like growth-factor 1 in 22 children: comparison of two dosages levels and to GH-treated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:629-33.



<sup>11</sup> Ranke MB, Savage MO, Chatelain PG et al. Long-term treatment of growth hormone insensitivity syndrome with IGF-1. *Horm Res* 1999;51:128-34.

<sup>12</sup> Klinger B, Laron Z. Three years IGF-1 treatment of children with Laron Syndrome. *J Pediatric Endocrinol & Metabol* 1995;8:149-58.

<sup>13</sup> Backeljauw PF, Underwood LE, GHIS Collaborative Group. Therapy for 6.5 -7.5 years with recombinant insulin-like growth factor I in children with growth hormone insensitivity syndrome: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1504-10.

<sup>14</sup> Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J et al. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth-factor (IGF)-1 in children with severe IGF-1 deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:902-10.

<sup>15</sup> Editorial: Defining the role of IGF-1 therapy for short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):813-4.

<sup>16</sup> Laron Z, Lilos P, Klinger B. Growth curves for Laron syndrome. *Arch Dis Child* 1993;68:768-70.

<sup>17</sup> Clark RG. Recombinant human insulin-like growth factor I (IGF-1): risks and benefits of normalizing blood IGF-1 concentrations. *Hum Res* 2004;62(suppl 1):93-100.

<sup>18</sup> EPAR scientific discussion mecasermine. EMEA 2007.

# Kostenconsequentieraming van opname van mecasermine (Increlex®) in het Geneesmiddelvergoedingssysteem

## 1) Inleiding

Mecasermine is een weesgeneesmiddel en is onder exceptionele omstandigheden geregistreerd voor: Groeistoornissen bij kinderen en adolescenten met ernstige primaire insulineachtige-groefactor-1- deficiëntie (primaire IGFD) door mutaties in de GH-receptor en de post-GHR-signaalroute en met IGF-1 gendefecten<sup>1</sup>.

Ernstige primaire insulineachtige groefactor-1 deficiëntie (IGFD) is een ernstige groeistoornis veroorzaakt door een primair tekort aan insulineachtige groefactor-1 (IGF-1). De belangrijkste oorzaken van primaire IGFD zijn groeihormoon receptor defecten, verstoringen van de groeihormoon signaaltransductie en IGF-1 gen defecten. Hierdoor wordt uiteindelijk onvoldoende IGF-1 geproduceerd. Patiënten die lijden aan primaire IGFD maken wel voldoende groeihormoon aan, maar dit leidt niet tot adequate produktie van IGF-1. Hierdoor treedt een ernstige groeistoornis op. Primaire IGFD kan op latere leeftijd tevens tot aandoeningen als osteoporose, diabetes mellitus en cardiovasculaire aandoeningen leiden.

Bij de meest ernstige vorm van primaire IGFD bestaat een defect in de groeihormoon receptor, deze vorm wordt het Laron-syndroom genoemd. Hierbij is IGF-1 niet detecteerbaar in het lichaam, terwijl de spiegels van groeihormoon juist hoog zijn. De patiënten hebben een ernstige lengtegroeistoornis op jonge leeftijd. Onbehandeld bereiken jongens uiteindelijk een lengte van 119 -142 cm, meisjes van 108-136 cm. Tevens hebben ze een aantal afwijkingen die een karakteristiek uiterlijk veroorzaken zoals een afwijkend gezicht door een verminderde groei van de gezichtsbeenderen, weinig haar, een slecht gebit en obesitas. Tevens is er een vertraagde ontwikkeling van de motoriek, een verstoorde botopbouw en een karakteristieke hoge "piepstem". Ook komen hypoglykemieën vaak voor.

De CHMP heeft de volgende criteria voor de diagnose van ernstige primaire IGFD vastgesteld:

- Lengte standaarddeviatiescore (SDS) = -3
- Basale IGF-1 spiegels lager dan het 2,5e percentiel voor leeftijd en geslacht
- Voldoende groeihormoon
- Secundaire vormen zijn uitgesloten (zoals ondervoeding, hypothyreoïdie, chronische behandeling met farmacologische doses anti-inflammatoire steroïden)

Daarnaast beveelt de CHMP aan om de diagnose te bevestigen door het uitvoeren van de IGF-1 generatietest<sup>2</sup>.

## 2) Uitgangspunten

### *Aantal patiënten:*

De fabrikant schat op basis van een extrapolatie van de resultaten van onderzoek naar de prevalentie van idiopatische korte lengte in drie Schotse steden dat er circa 88 kinderen en adolescenten tot en met 16 jaar in Nederland zijn met een ernstige, primaire insulineachtige-groefactor 1 deficiëntie. Bij de betrouwbaarheid van deze extrapolatie kunnen de nodige vraagtekens worden gezet. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een betere schatting kan worden gemaakt.

Hierbij wordt aangenomen dat 25% van de kinderen en adolescenten met idiopatische korte lengte, primaire insulineachtige-groefactor 1 deficiëntie heeft.<sup>3</sup> Om te berekenen hoeveel van deze kinderen en adolescenten een ernstige vorm hebben wordt gesteld dat patiënten met een ernstige vorm van primaire insulineachtige-groefactor 1 deficiëntie een SDS hebben van -3 of lager (overeenkomend met een percentiel van 0,135%). Deze 0,135% is 5,9% van het percentiel behorende bij een SDS van -2 van 2,275%. De fabrikant past het percentage van 5,9% vervolgens toe om van het aantal kinderen/adolescenten met een primaire insulineachtige-groefactor 1 deficiëntie naar het aantal kinderen/adolescenten met een ernstige, primaire insulineachtige-groefactor 1 deficiëntie te komen. De fabrikant gaat er verder van uit dat uiteindelijk tussen de 50

en 67% van alle patiënten met ernstige primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie met mecasermine behandeld zullen worden (n=44 – 59).

Navraag bij twee Nederlandse experts op het gebied van de behandeling van groeistoornissen leert dat zij verwachten dat er circa 10 kinderen met deze aandoening in Nederland bekend zijn. Het aantal van 60 patiënten zal volgens hen dan ook niet worden overschreden.

#### *Dosering*

De dosering van mecasermine dient individueel te worden aangepast. Indien er geen bijwerkingen optreden kan de dosis worden opgevoerd tot 0,12 mg/kg, tweemaal per dag. Uitgaande van een gemiddelde leeftijd van negen jaar en een gewicht van 20 kg bedraagt de dosering maximaal 2,4 mg tweemaal per dag. De fabrikant gaat uit van een gemiddelde dosering van 0,08 mg/kg, overeenkomend met 1,6 mg tweemaal per dag. Door de WHO is de DDD vastgesteld op 2 mg, overeenkomend met 0,05 mg/kg, tweemaal per dag. In deze kostenconsequentieraming wordt de DDD aangehouden als schatting van de gemiddelde onderhoudsdosering.

#### *Kosten van het gebruik*

Mecasermine kost € 649,- per 40 mg.(A.I.P.) Dit is voldoende voor 20 dagen behandelen. Voor een geheel jaar behandelen zijn ruim 18 flacons nodig. Wanneer wordt uitgegaan van 100% therapietrouw en vier voorschriften per jaar dan bedragen de totale gemiddelde kosten van behandeling met mecasermine circa € 12.400,- per jaar.

#### *Marktpenetratie*

De fabrikant houdt in zijn raming rekening met een geleidelijke toename van het gebruik van mecasermine. Doordat patiënten geleidelijk instromen zullen deze patiënten gedurende het eerste behandeljaar niet voor een geheel jaar behandeld worden. Na drie jaar ontstaat vervolgens een stabiele behandelde patiënten populatie. In deze KCR wordt getracht een schatting te presenteren van de totale kosten van behandeling na deze drie jaar.

### **3) Kostenconsequentieraming**

Wanneer de raming wordt opgesteld op basis van de hierboven beschreven uitgangspunten dan bedragen de totale kosten van gebruik van mecasermine bij de beschreven patiëntengroep van tussen de 44 en 59 patiënten tussen de € 545.000 en € 730.000,- op jaarbasis. Waarschijnlijk is er hierbij sprake van een overschatting van het aantal patiënten met ernstige primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie. Hierbij wordt uitgegaan van de totale kosten van gebruik op het moment dat de patiëntenpopulatie stabiel is, circa drie jaar na potentiële opname van mecasermine in het geneesmiddelvegoedingssysteem.

Een punt van aandacht vormt het potentiële off-label gebruik van mecasermine. Ook al is het niet waarschijnlijk dat mecasermine op korte termijn in grote mate off-label gaat worden voorgeschreven, kan niet worden uitgesloten dat het in de toekomst ook toegepast gaat worden bij minder ernstige vormen van primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie of bij secundaire vormen van insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie. De grote diversiteit in begrippen en definities die voor groeistoornissen gehanteerd worden maakt dit off-label gebruik ook waarschijnlijker. Met dit mogelijke gebruik buiten de geregistreerde indicatie is in deze kostenconsequentieraming verder geen rekening gehouden.

### **4) Referenties**

1. EPAR mecasermine (Increlex®) EMEA London
2. Farmacotherapeutisch rapport mecasermine (Increlex®), College voor zorgverzekeringen, Diemen 2007
3. Rosenfeld R.G, et.al: Editorial: Toward a molecular basis for idiopathic short stature. Journal of clinical endocrinology & metabolism 89(3);1066-1067 2004.