

## **Beoordelingsrapport somatropine (*Genotropin*<sup>®</sup>, *Humatrope*<sup>®</sup>, *Norditropin*<sup>®</sup>, *Nutropinaq*<sup>®</sup>, *Omnitrope*<sup>®</sup>, *Zomacton*<sup>®</sup>) bij de indicatie 45,X/46,XY syndroom**

### **Samenvatting**

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft een beoordelingsrapport vastgesteld voor het geneesmiddel somatropine (*Genotropine*<sup>®</sup>, *Humatrope*<sup>®</sup>, *Norditropine*<sup>®</sup>, *Nutropinaq*<sup>®</sup>, *Omnitrope*<sup>®</sup>, *Zomacton*<sup>®</sup>) bij de indicatie 45,X/46,XY syndroom. Hierbij is zij tot de volgende conclusie gekomen:

Het 45,X/46,XY syndroom is een vorm van het syndroom van Turner. Om deze reden gelden voor de behandeling van patiënten met het 45,X/46,XY syndroom met somatropine dezelfde voorwaarden als voor deze vorm van behandeling van patiënten met het syndroom van Turner.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze is vermeld in het Farmacotherapeutisch Kompas (zie [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)).

### **Vraagstelling**

Een ziektekostenverzekeraar heeft een verzoek gekregen om somatropine te verstrekken voor de indicatie 45,X/46,XY syndroom. De betreffende ziektekostenverzekeraar heeft een vrijwillige adviesaanvraag ingediend bij het CVZ over de vergoeding van somatropine bij de indicatie 45,X/46,XY syndroom waarbij de vraag werd gesteld of het 45,X/46,XY syndroom kan worden gezien als een vorm van het syndroom van Turner waarvan behandeling met somatropine behoort tot de verzekerde zorg.

### **Regelgeving**

Somatropine is een in Nederland geregistreerd geneesmiddel; het is echter niet geregistreerd voor de behandeling van het 45,X/46,XY syndroom. Dit syndroom wordt echter doorgaans beschouwd als een vorm van het syndroom van Turner. Het gaat dus mogelijk om een voor deze indicatie niet geregistreerd geneesmiddel. Hieromtrent is regelgeving van toepassing die is opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas (editie 2009, blz. 1197).

1. Vergoeding van geneesmiddelen, die op bijlage 2 zijn opgenomen, bij niet-geregistreerde indicaties

*Advies CFH met betrekking tot niet-geregistreerde indicaties van een aantal op bijlage 2 opgenomen geneesmiddelen*

Regelmatig worden geneesmiddelen voorgeschreven voor een indicatie waarvoor het geneesmiddel niet is geregistreerd ('off-label' gebruik) (zie ook: *Voorschrijven en afleveren buiten de geregistreerde indicatie* op p. 1200). In het algemeen komen geneesmiddelen voor vergoeding in aanmerking ongeacht de indicatie waarvoor deze worden voorgeschreven. Voor een aantal geneesmiddelen heeft de minister op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering het recht op vergoeding wél gekoppeld aan indicaties. Dit houdt in dat de op bijlage 2 opgenomen geneesmiddelen slechts bij de door de minister aangewezen indicaties voor vergoeding in aanmerking komen. Zie voor een overzicht van deze nadere voorwaarden, zoals vermeld op bijlage 2 het hoofdstuk (*Bijlage 2, horende bij de Regeling zorgverzekering* op p. 1192).

Voor een aantal geneesmiddelen op bijlage 2 heeft de minister naast één of meerdere geregistreerde indicaties de bepaling opgenomen dat ook niet-geregistreerde indicaties voor vergoeding in aanmerking kunnen komen. Van recht op vergoeding is echter alleen sprake indien:

- de verzekerde lijdt aan een ziekte die in Nederland bij minder dan 1 op de 150.000 inwoners voorkomt;
- én de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd;
- én in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

*De CFH adviseert de zorgverzekeraars zo nodig over de vraag of een voor een andere indicatie geregistreerd geneesmiddel bij zo'n zelden voorkomende aandoening wel of niet valt onder de verzekerde farmaceutische zorg. De CFH beoordeelt de onderbouwing van de werkzaamheid van de farmacotherapie ten opzichte van de mogelijke andere medicamenteuze behandelingen en het aantal patiënten dat aan de betreffende aandoening lijdt. De CFH geeft betreffende de beoordeling van deze criteria slechts een advies. De zorgverzekeraar neemt de uiteindelijke beslissing. Wanneer over een geneesmiddel nieuwe gegevens worden aangedragen is herbeoordeling mogelijk. Regelmatig wordt bekeken of het advies nog actueel is.*

## Toelichting

### Toelichting indicatie

Het syndroom van Turner is niet één bepaald karyotype maar omvat een aantal verschillende karyotypen, mozaïeken en andere varianten. De International Classification of Diseases Versie 10 (2007; zie

<http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>) onderscheidt de volgende subtypen:

<b>Q96</b>	<b>Turner's syndrome</b>
	<b>Excludes:</b> Noonan's syndrome ( <a href="#">Q87.1</a> )
<b>Q96.0</b>	<b>Karyotype 45,X</b>
<b>Q96.1</b>	<b>Karyotype 46,X iso (Xq)</b>
<b>Q96.2</b>	<b>Karyotype 46,X with abnormal sex chromosome, except iso (Xq)</b>
<b>Q96.3</b>	<b>Mosaicism, 45,X/46,XX or XY</b>
<b>Q96.4</b>	<b>Mosaicism, 45,X/other cell line(s) with abnormal sex chromosome</b>
<b>Q96.8</b>	<b>Other variants of Turner's syndrome</b>
<b>Q96.9</b>	<b>Turner's syndrome, unspecified</b>

Het 45,X/46,XY syndroom wordt dus beschouwd als een vorm van het syndroom van Turner, dat wordt beschreven als een meestal bij personen met een vrouwelijk uiterlijk voorkomende aandoening gekenmerkt door de afwezigheid van een normaal tweede geslachtshormoon of van een deel daarvan. Deze aandoening leidt tot een aantal afwijkingen waarvan de meest in het oog springende zijn aangeboren lymfoedeem, korte lichaamslengte en ontwikkelingsstoornissen van de gonaden (Sybert en McCauley, 2004).

Het is van belang hierbij te vermelden dat het fenotype van het 45,X/46,XY syndroom uiteen kan lopen van normaal mannelijk of vrouwelijk tot een onvolledige seksuele differentiatie of mannelijk of vrouwelijk met de kenmerken van het syndroom van Turner (zie bijv. Grumbach et al. 2003). Bij personen met een normaal mannelijk of vrouwelijk

uiterlijk wordt de diagnose pas vaak op latere leeftijd gesteld bij onderzoek naar de oorzaak van de achterblijvende groei.

#### **Epidemiologie**

Het syndroom van Turner komt voor bij 1 op de 2500 tot 1 op de 3000 levend geboren meisjes. Ongeveer de helft van deze meisjes heeft monosomie X (45,X) en 5-10% heeft een verdubbeling van de lange arm van een X-chromosoom (46,X,i(Xq)). De overigen hebben meestal een mozaïek voor X,45 met een of meer extra cellijnen. Hierbij komt ook 45,X/46,XY voor (naar schatting enkele procenten) (**Sybert en McCauley, 2004**). Aldus beschouwd is de prevalentie van het 45,X/46,XY syndroom naar ruwe schatting waarschijnlijk ongeveer 1 op de 50.000 tot 1 op de 60.000.

#### **Toelichting somatropine**

##### **Geregistreerde indicaties**

Somatropine kent de volgende geregistreerde therapeutische indicaties:

- Langdurige behandeling van kinderen met groeistoornissen veroorzaakt door onvoldoende secretie van endogeen groeihormoon;
- Langdurige behandeling van groeistoornissen geassocieerd met het syndroom van Turner;
- Behandeling van kinderen vóór de puberteit met groeistoornissen geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie tot het moment van niertransplantatie;
- Suppletie van endogeen groeihormoon bij volwassenen met een groeihormoondeficiëntie die tijdens de jeugd of tijdens het volwassen leven is ontstaan. Voorafgaand aan de behandeling moet groeihormoondeficiëntie op de juiste wijze worden bevestigd.

##### **CFH-advies**

Het huidige CFH-advies luidt als volgt:

“Bij kinderen bij wie op basis van de criteria van de Gezondheidsraad een groeihormoondeficiëntie is vastgesteld, is de waarde van groeihormoonsubstitutie aangetoond in de zin van een toegenomen lengtegroei.

Bij prepuberale kinderen met chronische nierinsufficiëntie normaliseert de groeisnelheid door groeihormoon. De invloed op de eindlengte is waarschijnlijk beperkt, omdat het groeihormoon wordt gegeven als tijdelijke overbrugging tot aan de niertransplantatie. Bij kinderen met genetisch aangetoond prader-willisyndroom kan toediening van groeihormoon een verbetering van het psychosociaal functioneren, alsmede van de lichaamssamenstelling en spierkracht en daarmee indirect van de longfunctie bewerkstelligen. De betekenis hiervan voor de prognose op langere termijn is nog niet bekend.

Toediening van groeihormoon bij volwassenen kan worden overwogen indien sprake is van het groeihormoondeficiëntiesyndroom. De diagnose hiervan dient te worden bevestigd op grond van een aantal specifieke laboratoriumgegevens. Of groeihormoonsubstitutie op langere termijn leidt tot een verbeterde prognose is nog onduidelijk. Mede gezien de kosten is het daarom van belang dat de behandeling van volwassenen met groeihormoon plaatsvindt in het kader van effectiviteitsonderzoek. Somatropine heeft een significant effect op het verbeteren van de lengtegroei bij kinderen met SGA. Over de noodzaak van behandelen en de langetermijnbijwerkingen is echter nog te weinig bekend; er dient vervolgonderzoek te worden gestart. Somatropine is voor de indicatie turnersyndroom opnieuw in beoordeling genomen.”

##### **Nadere voorwaarden**

De nadere voorwaarden voor de toepassing van somatropine luiden als volgt

“uitsluitend voor een verzekerde:

- met een somatropinedeficiëntie, waarbij de groeischijven zijn gesloten,

- met een lengtegroei stoornis ten gevolge van een somatropinedeficiëntie, een chronische nierinsufficiëntie of het syndroom van Turner, waarbij de groeischijven nog niet zijn gesloten,
- met een Prader-Willi syndroom, waarbij de groeischijven nog niet zijn gesloten,
- met een groeistoornis bij kinderen met een kleine gestalte die bij geboorte 'small for gestational age' waren en die op een leeftijd van vier jaar of ouder geen inhaalgroei meer vertonen bij een lengte  $\leq -2,5$  SDS, waarbij de groeischijven nog niet zijn gesloten, of
- die voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde medische indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel."

## Beschouwing

Zoals hierboven vermeld behoort behandeling van mensen met het syndroom van Turner tot de verzekerde zorg indien de groeischijven nog niet zijn gesloten. Gelet op het gegeven dat het 45,X/46,XY syndroom wordt beschouwd als een vorm van het syndroom van Turner ligt het in de rede de behandeling van het 45,X/46,XY syndroom met somatropine ook te zien als verzekerde zorg met dezelfde voorwaarden.

Er is enige ervaring met de behandeling van jongens met het 45,X/46,XY syndroom met somatropine. **Richter-Unruh et al. (2004)** behandelden vijf jongens met het 45,X/46,XY syndroom met somatropine (0,028 – 0,05 mg/kg/dag). De inhaalgroei was ongeveer dezelfde als die wordt waargenomen bij kinderen met het syndroom van Turner die op deze wijze worden behandeld. De duur van de behandeling was echter betrekkelijk kort (1 – 2 jaar) en er zijn nog geen gegevens betreffende langerdurende behandeling.

## Conclusie

Het 45,X/46,XY syndroom is een vorm van het syndroom van Turner. Om deze reden gelden voor de behandeling van patiënten met het 45,X/46,XY syndroom met somatropine dezelfde voorwaarden als voor deze vorm van behandeling van patiënten met het syndroom van Turner.

## Literatuur

Grumbach MM, Hughes IA, Conti F. Syndrome of gonadal dysgenesis. turner syndroma and its variants. In: Williams Textbook of Endocrinology. 10<sup>th</sup> Ed. 2003: Philadelphia, Saunders.

Richter-Unruh A, Knauer-Fischer S, Kaspers S, Albrecht B, Gillesen-Kaesbach G, Hauffa BP. Short stature in children with an apparently normal male phenotype can be caused by 45,X/46,XY mosaicism and is susceptible to growth hormone treatment. Eur J Pediatr 2004;163:251-256.

Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. N Engl J Med 2004;351:1227-1238.