

**RIZIV**

Het secretariaat van de commissie voor de terugbetaling van geneesmiddelen  
t.a.v. Apoth. Veerle Van de Velde  
Tervurenlaan 211

1150 BRUSSEL

062815



**AANGETEKEND**

met bericht van ontvangst

Merelbeke, 14/02/2008  
FL/ch-increlex-TB-002

**Aanvraag tot vergoeding van de farmaceutische specialiteit :**  
**INCRELEX 10 mg/ml, oplossing voor injectie**  
**Weesgeneesmiddel**  
**u/ref. : 155-2377.1-LV-62416**

Geachte,

Ingevolge uw voornoemd schrijven dd. 04/02/2008 vindt u hieronder de antwoorden op de gestelde vragen.

- 1. Welke zijn de nieuwe indicaties die momenteel in studie zijn ? Zijn er nieuwe indicaties waarvoor een registratie op korte termijn verwacht wordt ?**

Tercica voert volgende fase III studies uit in de VS bij groeistoornissen:

- Studies die de doeltreffendheid en veiligheid van Increlex evalueren in een minder ernstige vorm, met name primaire IGF-I deficiëntie.
- Studie waarbij een éénmaal daags toediening wordt geëvalueerd.

Er zijn geen nieuwe indicaties waarvoor een registratie in Europa op korte termijn verwacht wordt.

- 2. Zijn er gegevens beschikbaar over de combinatie van mecasermine met andere factoren die een invloed kunnen hebben op de groei ?**

Er zijn bij Tercica, noch bij Ipsen gegevens beschikbaar bij kinderen over de combinatie van mecasermine met andere groeifactoren. Het wordt verwacht dat de nutritionele ondersteuning van de kinderen geoptimaliseerd zal worden tijdens de behandeling met Increlex.

Tot voor kort waren er twee vormen van rhIGF-I beschikbaar in de VS : rhIGF-I (Increlex, mecasermine, Tercica) en het binair proteïne complex rhIGF-I en IGF-I BP-3 (Iplex, mecasermine rinfabaat, Insmed). Deze laatste werd echter in de registratieprocedure teruggetrokken (cfr. bijlage I, EMEA, Withdrawal Assesment Report for Iplex).

IPSEN NV

GULDENSPORENPAK 87 - 9820 MERELBEKE, BELGIUM  
TEL.: +32 (0)9 243 96 00 - FAX: +32 (0)9 220 44 73  
E-MAIL: [IPSEN.BE@IPSEN.COM](mailto:IPSEN.BE@IPSEN.COM)  
[www.ipsen.com](http://www.ipsen.com)

### 3. Zijn er bijkomende gegevens beschikbaar over de eindlengte die zou kunnen behaald worden ?

De vergunninghouder dient in het kader van het risk management plan bijkomend onderzoek te verrichten en jaarlijks updates te bezorgen teneinde de jaarlijkse herbeoordeling van de baten/risico verhouding toe te laten. Bijkomende gegevens over de groei maken hier deel van uit. Bovenop de eerder ingediende gegevens zijn er 5 extra patiëntengegevens met betrekking tot de groei. Wij beschikken niet over hun finale eindlengte.

Hierbij een overzichtstabel van het totaal van 11 patiënten. In bijlage II kan u deze tabel en een meer gedetailleerde bespreking vinden omtrent de bijkomende gegevens van de 5 extra patiënten.

**Treatment-Naïve Subjects Who Attained Near Adult Height**

(Data received as of 31 August 2007)

Subject	10-901	10-904	10-905	10-928	10-950	10-004	10-006	10-008	10-010	10-011	10-013
Gender	M	F	F	F	M	F	F	M	F	M	M
Time on study (years)	7.7	6.6	6.6	6.3	3.4	12.5	13.3	10.7	5.4	12.5	8.4
Last age (years)	17.4	14.8	14.8	15.4	19.7	17.5	15.3	20.6	20.6	16.7	21.4
Estimated last bone age (years)	15.6	14.5	13.5	14.9	15.5	17.0	14.8	17.0	15.0	17.0	17.0
Change in height during treatment (cm)	53.1	36.1	28.1	34.9	13.7	59.4	74.8	33.5	25.9	53.7	42.6
Approximate expected change in mean height (cm) for age and gender in untreated IGFD subjects from Laron [22]	30	25	25	24	11	40	31	34	3	45	24
Approximate difference between observed and expected change in height (cm)	23	11	3	11	3	19	20	0	23	9	19

### 4. Zou de aanvrager een meer gedetailleerd voorstel tot terugbetaling kunnen voorleggen rekening houdend met diagnostische criteria, maximale posologie, exclusie criteria en stopping rules ?

#### Hoofdstuk IV, nieuwe paragraaf

De specialiteit wordt slechts vergoed in categorie A bij kinderen ouder dan 2 jaar en als is aangetoond dat de specialiteit voorgeschreven is voor de behandeling van ernstige primaire insulineachtige groeifactor-1 deficiëntie (IGFD), zijnde

- een lengte standaarddeviatiescore  $\leq$  aan 3,0 en
- basale IGF-1 spiegels lager dan het 2.5<sup>e</sup> percentiel voor leeftijd en geslacht en
- voldoende groeihormoon en
- uitsluiting van secundaire vormen van IGF-1 deficiëntie, zoals ondervoeding, hypothyreoïde of chronische behandeling met farmacologische doses anti-inflammatoire steroïden.

De specialiteit wordt niet langer vergoed wanneer de epifysaire schijven van de patiënt gesloten zijn.

Op grond van een verslag, opgesteld door een geneesheer specialist in de endocrinologie of pediatrie, levert de adviserende geneesheer aan de rechthebbende een attest af waarvan het model is bepaald onder "b" van bijlage III van het koninklijk besluit van 21.12.2001, en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot 12 maanden.

Deze machtigingen tot vergoeding kunnen verlengd worden voor hernieuwbare perioden van maximum 12 maanden op basis van een model "b", behoorlijk ingevuld door de voornoemde geneesheer-specialist en teruggestuurd naar de adviserende geneesheer van de verzekeringsinstelling.

**5. De complicaties die zich op langere termijn bij deze patiënten vaak voordoen zijn osteoporose, spierzwakte, obesitas en cardiovasculaire aandoeningen. Welke zouden de effecten van mecasermine hierop kunnen zijn ?**

Verbetering van de botdensiteit werd aangetoond in preklinische studies en bij klinische studies bij volwassenen.

Fysiologisch zou je een verbetering van de spiersterkte kunnen verwachten, doch hier zijn geen klinische gegevens over.

In de klinische studies bij IGFD werd vastgesteld dat de vetmassa, na een aanvankelijke vermindering, na 2 jaar behandeling terug de baseline waarde bereikt.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van mecasermine op cardiovasculaire aandoeningen.

**6. De aanvrager geeft een prevalentie die varieert tussen 10 tot 53 patiënten in België. Kan een betere schatting worden bekomen op basis van het aantal patiënten gekend in de centra die de metabole ziekte opvolgen ?**

In het dossier werd reeds aangegeven dat de prevalentiebepaling van deze weesindicatie uiterst moeilijk is aangezien de weinig gepubliceerde gegevens hierover.

Via deductie uit andere gepubliceerde peer reviewed rapporten kwamen we tot een prevalentie van 53 patiënten. Het is inderdaad zo (zie ook in onze aanvraag tot vergoeding) dat de praktijk ons een veel lagere schatting geeft voor België, namelijk 10. (Navraag in alle Belgische universitaire centra)

Vandaag worden in België, naar wij weten, twee patiënten behandeld met IGF-1.

Nu Increlex bijvoorbeeld in Duitsland en Zweden op de markt komt, zien we dat er respectievelijk 15 patiënten op 3 maanden en 3 patiënten op 2 maanden tijd, Increlex toegediend krijgen. Deze groei zal niet lineair zijn gezien de meeste van deze patiënten op de vergoeding van Increlex gewacht hebben. In Spanje zijn er actueel 9 patiënten in een compassionate use programma dat gestart werd in Juni 2007.

Gezien de eerder ingediende gegevens en het bovenstaande rekenen wij in België op een behandeling van in totaal

- 10 patiënten in jaar 1
- 17 patiënten in jaar 2
- 20 patiënten in jaar 3.

**7. Gelieve een nieuwe budgettaire schatting op te stellen rekening houdend met de opmerkingen van de CTG en een betere schatting van de prevalentie.**

Naast de reeds ingediende budgettaire tabellen maken we hierbij een 'budgettair' worst case scenario per kind (= de hoogst mogelijke kost per kind).

Met de veronderstelling dat

- het kind met de maximale dosis wordt behandeld (0,120mg/kg lichaamsgewicht/ tweemaal daags)
- het kind een gemiddeld gewicht heeft van 27,5kg bij een gemiddelde leeftijd van 9 jaar ( 27,5kg = het gemiddeld gewicht van een gezond kind van 9 jaar !)
- en de therapietrouw 100% is
- en de behandeling een volledig jaar beslaat.

Dan bedraagt de maximale kost voor een individuele behandeling per jaar  
→  $27,5 \text{ kg} * 0,12 \text{ mg/kg} * 2 \text{ maal daags} * 365 \text{ dagen} * 17,50 \text{ €/mg} = 42.156 \text{ €}$ .

Dit 'budgettair worst case' scenario, samen met de prevalentie veronderstelling van vraag 6 betekent dit een jaarlijks RIZIV budget van :

- jaar 1: 421.560 €
- jaar 2: 716.652 €
- jaar 3: 843.120 €.

**8. Welke zijn de risico's verbonden aan een behandeling bij kinderen tussen 2 en 3 jaar ?**

We veronderstellen dat deze vraag verband houdt met de vermelding in de wetenschappelijke bijsluiters over de reacties die benzylalcohol kan veroorzaken bij baby's en kinderen tot 3 jaar oud.

Increlex bevat als conserveermiddel 9mg benzylalcohol/ml Increlex.

De Europese richtlijn (Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use, July 2003) geeft aan dat bij blootstelling van minder dan 90 mg/kg/dag aan benzylalcohol er in de bijsluitertekst een contra-indicatie moet gegeven worden voor premature baby's en neonati en onder 'bijzondere voorzorgen en waarschuwing voor gebruik' de vermelding moet staan dat benzylalcohol toxische en anafylactische reacties kan veroorzaken bij baby's en kinderen tot 3 jaar.

Bij hogere blootstelling dan, of gelijk aan 90mg/kg/dag mag het product niet gebruikt worden in beide leeftijdsgroepen.

Aangezien Increlex onder een dosering van 90mg/kg/dag zit kan het dus gebruikt worden voor kinderen vanaf 2 jaar, doch de arts moet de nodige voorzorgen nemen met betrekking tot mogelijke toxische en anafylactische reacties.

**9. Cardiale hypertrofie wordt gemeld in de klinische studies. Welk cardiovasculair risico is hieraan verbonden ?**

Tijdens de klinische studies werden bij 36 patiënten echocardiografie uitgevoerd, vóór en tijdens de Increlex behandeling (metingen na 6 en 12 maand).  
18/36 patiënten vertoonden geen afwijkingen, 10/36 vertoonden intermitterend afwijkingen, 5/36 vertoonden afwijkingen tijdens de behandeling en 3/36 vertoonden reeds afwijkingen vóór de start van de behandeling.

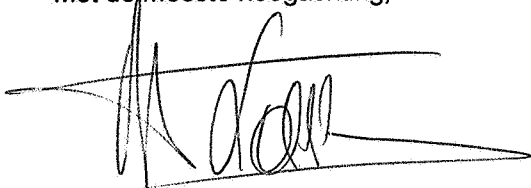
De afwijkingen vastgesteld met echocardiografie hebben bij geen enkele patiënt geleid tot het staken of onderbreken van de behandeling. De afwijkingen op echocardiografie waren asymptomatisch. Bij de interpretatie van deze echocardiografie bevindingen dient men rekening te houden met volgende factoren :

- hartafwijkingen maken onderdeel uit van de onderliggende aandoening, met name IGFD. Onbehandelde volwassen Laron patiënten vertonen immers cardiomyocytose met hartspierhypotrofie en verminderde cardiac output;
- er zijn geen betrouwbare normaaldata voor deze populatie vermits controle patiënten van dezelfde leeftijd een grotere gestalte hebben of, omgekeerd, controle patiënten met dezelfde gestalte merkbaar jonger zijn.

De onderzoeker Dr. Chernausek en Dr. Kimball, pediater-cardioloog, kwamen na review van de echocardiografieën tot volgend besluit: de vastgestelde veranderingen in de geometrie of in de hartfunctie zijn klinisch niet significant omwille van de omvang van de veranderingen. Daarbij vertoonden de patiënten geen cardiovasculaire symptomen.

Hoewel men geen nadelig effect ter hoogte van het hart verwacht, doch integendeel eerder een positief effect tengevolge van de anabole en positieve inotrope effecten van IGF-I, zal het optreden van cardiale hypertrofie of cardiovasculaire bijwerkingen in het kader van het post-marketing register verder worden gevolgd.

Met de meeste hoogachting,



Apr Frank Lorré  
Regulatory Affairs Director

**Bijlagen : I & II**