

Refusjonsrapport – mecasermin (Increlex) til behandling av kortvoksthet

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for mecasermin (Increlex) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon: Increlex (mecasermin) har som godkjent indikasjon vekstforstyrrelse hos barn og unge med alvorlig primær mangel på insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1).

Bakgrunn: Det er søkt om refusjon for barn med vekstforstyrrelse pga. alvorlig mangel på insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1). Antall barn i Norge som er aktuelle for slik behandling er svært begrenset. Beregninger gjort av Ipsen som tilsier at det er 20 – 25 aktuelle pasienter må antagelig regnes som maksimumstall. Barn med alvorlig IGF-1 mangel har ingen alternativ behandling per i dag.

Mecasermin er utviklet for behandling av en sjelden sykdom (orphan drug) og det stilles dermed mindre strenge krav til dokumentasjonen som ligger til grunn for godkjenning enn for andre legemidler. Det er derfor ikke gjort randomiserte kliniske studier som dokumenterer effekten av mecasermin. Effekten er i stedet dokumentert gjennom en åpen ukontrollert studie.

De sentrale endepunktene som er brukt i den helseøkonomiske analysen av behandling med mecasermin er antall cm pasientene vinner i voksen høyde sammenliknet med om de ikke fikk behandling og effekten dette har på deres livskvalitet.

Resultat:

Voksen høyde beregnes til 123 cm ubehandlet for begge kjønn, mens behandlede pasienter beregnes å nå en voksen høyde på 134-5 cm for gutter og 126 – 128 cm for jenter. Guttene vinner 1,45 – 1,61 høydestandardavviksskår (HSDS) noe som tilsvarer ca 11 cm, mens jentene vinner 0,39 – 0,77 HSDS noe som tilsvarer 3 – 5 cm. Vekstutvikling og voksen høyde for barn som behandles med mecasermin er beregnet på grunnlag av data fra den ukontrollerte studien og så sammenliknet med data fra en eldre observasjonsstudie av barn med alvorlig mangel på IGF-1 som ikke fikk behandling.

I den helseøkonomiske modellen antas det at økt høyde gir forbedret livskvalitet. En økning i høyde på ett poeng i høydestandardavviksskår beregnes å gi en økning i livskvalitet på 0,102. Nyttegevinsten i voksen alder beregnes å ligge mellom 0,04 og 0,16 per år avhengig av startalder for behandling og kjønn.

Det er vanskelig å konkludere med om det er en årsakssammenheng mellom høyde og livskvalitet. Det er svært vanskelig å få studert dette ved hjelp av randomiserte kliniske studier og man må derfor bruke observasjonsdata. Umiddelbart kan det være rimelig å

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

anta at det er en slik sammenheng for personer med alvorlig IGF-1 mangel. Det finnes imidlertid ingen studier som viser dette. Dokumentasjonen for at lav høyde forårsaker lavere livskvalitet for andre grupper kortvokste er også mangelfull og til dels sprikende i sine konklusjoner. Formen og styrken på sammenhengen er også usikker.

Legemiddelkostnaden for behandling med mecasermin antas å ligge mellom 68 000 og 271 000 kroner eks. mva. per år per barn. Dette er den dominerende kostnaden forbundet med behandling.

Ipsen har beregnet at gjennomsnittlig inkrementell kostnadseffektivitetsratio for barn som er 2-5 år når behandlingen startes er ca. 434 000 kroner per QALY vunnet. Dette varierer imidlertid mellom 374 000 og 741 000 kroner avhengig av startalder og kjønn. Beregningen er særlig sensitiv for diskonteringsrate, effekten av mecasermin på høyde og nyttegevinsten ved øket høyde.

Avhengig av kjønn og startalder ser behandling med mecasermin ut til å ligge tett opp til eller over grensen for det som vanligvis anses som kostnadseffektivt. Størrelsen av effekten av mecasermin på høyde og livskvalitet er svært usikker og sensitivitetsanalysene viser at dette er variabler som har stor betydning for modellens resultater. En del av denne usikkerheten er knyttet til at mecasermin er et legemiddel for en sjelden sykdom, noe som gjør det vanskeligere å framskaffe relevant dokumentasjon. Samlet sett finner Legemiddelverket det sannsynlig at behandling med mecasermin, for flertallet av aktuelle pasienter, har en kostnad per QALY som overstiger det som vanligvis regnes som kostnadseffektivt.

Fordelingshensyn som alvorlighet og mulighet for realisering av helsepotensiale kan imidlertid også tillegges vekt på den måten at man godtar en høyere kostnad per QALY. Nå finnes det liten dokumentasjon i form av studier som viser at denne pasientgruppen eller andre kortvokste har et spesielt stort livskvalitetstap målt i QALY. Legemiddelverket antar likevel at flertallet i den norske befolkningen vil anse det å bli 120 – 130 cm som en tilstand som gir alvorlige fysiske, psykiske og sosiale problemer og at de derfor vil ha stor betalingsvillighet for å hjelpe denne gruppen. Dette kan tale for å godta en kostnad per QALY som er høyere enn det som vanligvis regnes som kostnadseffektivt. Ut fra dette finner Legemiddelverket at det er overvekt av sannsynlighet for at mecasermin er refusjonsverdig.

Legemiddelverket kan imidlertid bestemme at legemidler som er refusjonsverdige likevel bare refunderes etter individuell søknad. Momenter som taler for dette i denne saken er at legemidlet er kostbart, at behandlingen bare er aktuell for en liten pasientgruppe og at det er lite hensiktsmessig å definere generelle refusjonsbetingelser. Det er imidlertid sannsynlig at alle pasienter med alvorlig IGF-1 mangel vil få innvilget søknad om individuell refusjon. Å bestemme at legemidlet kun kan refunderes etter individuell søknad vil derfor kun medføre et unødvendig fordyrende administrativt ledd.

Vedtak: Legemiddelverket vurderer det slik at det er overvekt av sannsynlighet for at mecasermin (Increlex) oppfyller de faglige vilkårene (jf. Legemiddelforskriftens § 14-13) for opptak på blå resept. Mecasermin (Increlex) tas derfor opp på blå resept under blåreseptforskriftens § 2.

| | | | | | | |
|---|---|-------------|---------------|-------------|---|---------------|
| <u>Refusjonsberettiget bruk:</u> vekstforstyrrelse hos barn og unge med alvorlig primær mangel på insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1) | | | | | | |
| <u>Refusjonskoder:</u> | | | | | | |
| | | ICPC | | | ICD | |
| Kode | Tekst | | Vilkår | Kode | Tekst | Vilkår |
| T10 | Dvergvekst IKA | | 29, 165 | E34.3 | Dvergvekst ikke klassifisert annet sted | 29,165 |
| <u>Vilkår:</u> | | | | | | |
| 165 | Alvorlig primær mangel på IGF-1 er definert ved: <ul style="list-style-type: none"> • Høyde, standardavviksskår $\leq - 3$ og • IGF-1 nivå under 2,5 persentilen for alder og kjønn • Tilstrekkelig nivå av veksthormon • Eksklusjon av sekundære tilstander som kan forårsake IGF-1 mangel som feilernæring hypothyroidisme, langvarig behandling med steroider. | | | | | |
| 29 | Refusjon ytes kun til barn under 18 år etter resept fra spesialist i barnesykdommer eller tilsvarende spesialavdeling/spesialpoliklinikk i sykehus. Behandlingen skal være instituert av spesialist i barnesykdommer ved Rikshospitalet, Akershus universitetssykehus, Ullevål universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus, Universitetssykehuset i Nord-Norge, Stavanger universitetssykehus eller St. Olavs hospital. Det skal være dokumentert i journal og på resepten hvem som har instituert behandlingen. | | | | | |

Erfaringen med bruk av mecasermin i Norge er svært begrenset. Bruken av legemidlet vil derfor bli fulgt opp gjennom en oppfølgingsplan:

1. Innen 1. mars 2010 skal Ipsen oversende data om beskriver den pasientgruppen som har fått refusjon for mecasermin i Sverige. Dette er de samme opplysninger som skal oversendes TLV i Sverige.
2. Innen 1. mars 2012 skal Ipsen sende inn tilsvarende norske data til Legemiddelverket.

INNHOLDSFORTEGNELSE

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | OPPSUMMERING | 1 |
| 2 | SØKNADSLOGG | 5 |
| 3 | INTRODUKSJON/BAKGRUNN | 5 |
| 3.1 | BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM | 6 |
| 3.2 | EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER..... | 7 |
| 4 | BEHANDLING MED MECASERMIN (INCRELEX) | 8 |
| 4.1 | INNLEDNING | 8 |
| 4.2 | STUDIER..... | 8 |
| 4.3 | BIVIRKNINGER | 11 |
| 4.4 | POTENSIELLE UTVIDELSER AV INDIKASJON FOR MECASERMIN | 11 |
| 5 | EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV MECASERMIN (INCRELEX) | 11 |
| 5.1 | REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT | 11 |
| 5.2 | HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED ULIKE BEHANDLINGSMULIGHETER | 11 |
| 5.2.1 | <i>Modellering av effekt på høyde</i> | 11 |
| 5.3 | ANALYSENS KOSTNADSPERSPEKTIV | 21 |
| 5.4 | KOSTNADER..... | 22 |
| 5.4.1 | <i>Direkte kostnader</i> | 22 |
| 5.4.2 | <i>Legemiddelets kostnadseffektivitet</i> | 24 |
| 5.5 | SENSITIVITETSANALYSER | 25 |
| 6 | DISKUSJON | 26 |
| 6.1 | VALG AV REFUSJONSORDNING..... | 28 |
| 7 | KONKLUSJON | 29 |
| 8 | REFERANSER | 30 |

2 SØKNADSLOGG

| | | | |
|-----------------|--|------------|--|
| Refusjonssøker: | Ipsen Scandinavia AS | | |
| Preparat: | Increlex | | |
| Virkestoff: | mecasermin | | |
| Indikasjon: | Langtidsbehandling av vekstforstyrrelse hos barn og unge med alvorlig primær mangel på insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1) | | |
| ATC-nr: | H01AC03 | | |
| Søknadsprosess: | Søknad mottatt Statens legemiddelverk: | 27-12-2007 | |
| | Saksbehandling startet: | 14-08-2008 | |
| | Opphold i saksbehandlingen: | 278 dager | |
| | Vedtak fattet: | 12-02-2009 | |
| | Saksbehandlingstid: | 128 dager | |

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

Increlex (mecasermin) har som godkjent indikasjon vekstforstyrrelse hos barn og unge med alvorlig primær mangel på insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1).

Alvorlig primær mangel på IGF-1 er definert ved:

- Høyde, standardavviksskår $\leq - 3$ og
- IGF-1 nivå under 2,5 persentilen for alder og kjønn
- Tilstrekkelig nivå av veksthormon
- Eksklusjon av sekundære tilstander som kan forårsake IGF-1 mangel som feilernæring hypothyroidisme, langvarig behandling med steroider.

Alvorlig primær mangel på IGF-1 inkluderer pasienter med mutasjoner i veksthormonreseptoren, signalveiene etter veksthormonreseptoren og feil i genet som koder for IGF-1 (1). Mecasermin er rekombinant framstilt IGF-1 og behandlingen utgjør en erstatning for det manglende egenproduserte IGF-1. Mecasermin skal injiseres to ganger daglig.

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

3.1.1 Vekstforstyrrelser

I de fleste tilfeller der kortvoksthet skyldes hormonproblemer kan den behandles med veksthormon. Dette gjelder pasienter som helt eller delvis mangler veksthormon, et hormon som utskilles av hypofysen. Virkningen av veksthormon formidles av andre vekststimulerende stoffer, hvorav insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1) er det viktigste. Veksthormon bindes til reseptorer i leveren og annet vev og stimulerer produksjonen og utskillelsen av IGF-1. IGF-1 aktiverer reseptorer i vevet som leder til at signaler som stimulerer vekst sendes mellom cellene (1). Enkelte personer har lavt nivå av IGF-1 til tross for at de har tilstrekkelig nivå av veksthormon. Dette kalles ofte resistens eller insensitivitet overfor veksthormon. Mangelen på IGF-1 kan være av ulik grad og alvorlig mangel er definert over.

Alvorlig mangel på IGF-1 kan ha ulike årsaker. Noen har mutasjoner eller bortfall i genet for veksthormonreseptorene, mens andre har feil i signalveiene etter veksthormonreseptorene eller utvikler antistoffer mot veksthormon. En annen gruppe er pasienter som oppfyller kriteriene i indikasjonen og ikke får øket IGF-1 nivå selv om de får veksthormon, men som ikke har fått påvist årsaken til dette.

Enkelte pasienter med feil i veksthormonreseptorgenet og signalveiene etter dette har det som kalles Larons syndrom (2). Pasienter med Larons syndrom skiller seg ut fra andre med alvorlig IGF-mangel ved at de har meget lave nivåer av IGF-1, høye nivåer av veksthormon og ved andre symptomer utover lav høyde (2, 3). Disse andre symptomene inkluderer unormal utvikling av hode med framstående panne og underutviklet kinn og kjeveparti, tenner av dårlig kvalitet, forsinket skjelettmodning, lys stemme, forsinket utvikling av motorikk. Intellektuell utvikling er vanligvis normal, men enkelte kan få mentale handikap. Med alderen kan de utvikle muskelsvakhet, osteoporose, fedme og diabetes.

Pasienter med Larons-syndrom utgjør kun en liten del av de aktuelle pasientene. Amerikanske legemiddelmyndigheter (FDA) estimerer Laron-pasientene til 350 i hele verden og den totale indikasjonen til flere tusen (4). Det er en opphopning av personer med Larons syndrom i Midt-Østen og Sør-Amerika. I Norge er tilstanden svært sjelden. Kliniske eksperter antyder at det har blitt oppdaget ca. 3 personer de siste 15 årene. En britisk ekspert antar ifølge søknaden til Ipsen at pasienter med Larons-syndrom utgjør under 10 % av pasientene med alvorlig IGF-1 mangel. Pasienter med Larons-syndrom har imidlertid utgjort en stor andel av pasientene som har fått tilført IGF-1 i kliniske studier. Ifølge FDA er det ingen grunn til å tro at effekt og sikkerhetsdata ikke kan ekstrapoleres fra pasienter med Larons-syndrom til den bredere populasjonen (4). Det kan imidlertid hende man vil overdrive sikkerhetsproblemene fordi pasientene med Larons-syndrom på grunn av de andre symptomene kan ha større sannsynlighet for å få bivirkninger.

3.1.2 Epidemiologi

Ipsen antar at det er ca. 23 barn i Norge mellom 2 og 16 år som er aktuelle for behandling med Increlex. Det er flere som har tilstanden, men disse er voksne. Ipsen skriver at de antar at det er i underkant av en pasient per årsklasse og kjønn i hele Norge. Disse beregningene er imidlertid bla. basert på utenlandske prevalenstall for idiopatisk kortvoksthet og må derfor ansees som svært usikre. De to kriteriene for høyde og IGF-1 nivå i indikasjonen er basert på fordelingen i normalbefolkningen og man kan ut fra det rent statistisk beregne antall aktuelle individer for hvert kriterium isolert. Man vet imidlertid lite om hvor mange som oppfyller begge kriteriene og enda mindre om hvor mange som oppfyller alle fire. Man har i Norge liten erfaring med behandling med IGF-1 erstatning og svært liten med behandling med mecasermin. Det finnes ingen opptelling av hvor mange som oppfyller kriteriene i indikasjonen til mecasermin. Antagelig er det veldig få i Norge som har fått diagnosen alvorlig IGF-1 mangel foreløpig. Kliniske eksperter mener det kan være aktuelt å behandle enkelte pasienter med IGF-1, men kan ikke gi noe anslag på hvor mange det kan dreie seg om. De er også usikre på definisjonen av den aktuelle pasientgruppen for IGF-1 og om indikasjonen er et godt uttrykk for hvem som bør få behandling. Trolig vil antallet som faktisk vil få behandling de neste 5 år ligge under 20.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Barn med alvorlig IGF-1 mangel har ingen alternativ behandling per i dag.

Veksthormon refunderes på blå resept for barn (under 18 år) med retardert vekst som følge av utilstrekkelig sekresjon av veksthormon. Godtgjørelse ytes kun til barn under 18 år etter resept fra spesialist i barnesykdommer eller tilsvarende spesialavdeling/spesialpoliklinikk i sykehus. Behandlingen skal være instituert av spesialist i barnesykdommer ved Rikshospitalet, Akershus universitetssykehus, Ullevål universitetssykehus, Haukeland universitetssykehus, Universitetssykehuset i Nord-Norge, Stavanger universitetssykehus eller St. Olavs hospital. Det skal være dokumentert i journal og på resepten hvem som har instituert behandlingen.

Det kan også gis individuell refusjon til voksne med veksthormonmangel og til kortvokste barn som er kortvokste av andre/ukjente grunner. Det ble innvilget individuell refusjon til 124 pasienter i 2005 og de 5 første månedene i 2006 for til sammen 9,2 mill. kroner.

Personer med alvorlig mangel på IGF-1 har imidlertid liten nytte av veksthormontilskudd.

4 BEHANDLING MED MECASERMIN (INCRELEX)

4.1 Innledning

Mecasermin er et orphan drug og det stilles dermed mindre strenge krav til dokumentasjonen som ligger til grunn for godkjenning enn for andre legemidler. Orphan drug vil si et legemiddel som er utviklet for behandling av en sjelden sykdom. Det er ikke gjort randomiserte kliniske studier som dokumenterer effekten av mecasermin. Grunnen til dette er antagelig at det er så få potensielle deltakere. Dette gjør det vanskelig å gjennomføre randomiserte studier. Dette henger også sammen med etiske hensyn. Nå gjør ikke etiske hensyn alene det umulig å gjennomføre randomiserte studier. Det viser f. eks erfaringene fra veksthormon hvor det er gjort kortvarige randomiserte kliniske studier, som regel av 1 års varighet (5). Men kombinert med det lille pasientantallet er slike studier vanskeligere å få til for mecasermin.

Uansett vil randomiserte studier av effekten på voksen høyde sannsynligvis ikke bli gjennomført. Dette gjelder også for veksthormon. Dette skyldes både etiske, økonomiske og praktiske forhold. Når man hadde slått fast at veksthormon hadde effekt på vekst i kortvarige studier, ble det vanskelig å lage langtidsstudier med ubehandlet kontrollgruppe fordi disse barna ville gå permanent glipp av muligheten til vekstøkning som veksthormon gir. I tillegg ville langtidsstudier være relativt kostbare og praktisk vanskelig å gjennomføre pga den lange oppfølgingstiden. Tilsvarende forhold gjør seg også gjeldende for mecasermin.

De sentrale endepunktene når det gjelder behandling med mecasermin eller veksthormon er antall cm pasientene vinner i voksen høyde sammenliknet med om de ikke fikk behandling og effekten dette har på deres livskvalitet. Av grunner nevnt over er ikke dette målt direkte i randomiserte studier og må derfor beregnes på andre måter. Høydestandardavviksskår (HSDS) brukes ofte som endepunkt i studier av legemidlers effekt på vekst. Dette er definert som individets høyde minus gjennomsnittshøyde i en populasjon med samme alder og kjønn dividert med standardavviket i populasjonen. Standardavviksskår brukes fordi percentilkurvene som vanligvis brukes for å vurdere barns høyde og vekst ikke egner seg så godt for barn med betydelig veksthemming (6).

4.2 Studier

Den største studien av behandling med mecasermin inkluderte 76 pasienter som ble behandlet i opp til 12 år. Dette var en åpen ukontrollert studie og 67 pasienter ble behandlet i ett år, 39 i 4 år og 14 i 8 år (7). Barna som ble inkludert i studien hadde alvorlig mangel på insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1) definert ved:

- høyde to standardavvik lavere enn gjennomsnittet for samme alder og kjønn og

- IGF-1 konsentrasjon i blodløpet 2 standardavvik lavere enn gjennomsnittet for samme alder og kjønn og
- resistens mot veksthormon.
- barn som utvikler antistoffer mot veksthormon ble også inkludert.
- alder over 2 år.

Det ble inkludert pasienter som hadde deltatt i tidligere studier og dermed allerede hadde startet behandling med mecasermin. 66 av pasientene hadde imidlertid ikke fått mecasermin tidligere. Høyde 2 standardavvik lavere enn gjennomsnittet tilsvarer 2,5 percentilen. Denne brukes som definisjon for nedre grense for normal høyde (6). Høyde under 3 standardavvik lavere enn gjennomsnittet, som brukes i definisjonen av alvorlig IGF-mangel, inkluderer kun 0,13 % av befolkningen. Inklusjonskriteriene i studien er altså videre enn definisjonen av alvorlig primær IGF-1 mangel i preparatomtalen (bla var inklusjonskriteriene for høyde og IGF-1 nivå høyere). EMEA har imidlertid funnet de kliniske dataene tilstrekkelige for å godkjenne mecasermin for indikasjonen primær alvorlig mangel på IGF-1.

Behandlingen med mecasermin ble begynt med lave doser og titrert opp til 120 µg per kg to ganger daglig. Vekstrate var det primære endepunkt i studien og 59 pasienter som hadde fått behandling i minst et år og hvor man hadde data for vekstrate før behandlingen ble startet, ble inkludert i beregningen av responsen på dette endepunktet. Kun pasienter som ikke tidligere hadde fått IGF-1 erstatning ble inkludert i måling av behandlingseffekten.

Barna var i gjennomsnitt 7,8 år ved oppstart av behandlingen, hadde en skjelettalder på 5,1 år og en gjennomsnittlig vekstrate på 2,7 cm per år. Gjennomsnittlig vekstrate for normale barn er i overkant av 6 cm per år mellom 0 og 14 år for jenter og 0 og 16 år for gutter (8, 9). Barna i studien hadde altså en ubehandlet vekstrate på ca 50 % av barn med normal vekst. For den totale studiepopulasjonen på 76 barn var høyden ved oppstart av behandlingen i gjennomsnitt 6,5 standardavvik lavere enn gjennomsnitt for normale barn med tilsvarende alder og kjønn. Ved nyeste måling for alle pasienter var høyden 5,1 standardavvik lavere enn gjennomsnitt for barn med tilsvarende alder og kjønn.

Hos de 59 pasientene som fikk behandling i minst ett år var gjennomsnittlig vekstrate det første året 8 cm, dvs. en økning på 5,2 cm. Vekstraten avtok etter dette og var ca 5,8 cm det andre året (54 pasienter) og 4,7 cm det fjerde året (39 pasienter). Økningen i vekstrate er mindre enn den man ser for barn med alvorlig veksthormonmangel når disse får veksthormon. Disse barna vokser vanligvis med en rate høyere enn for normale barn og tar således igjen en del av høydeforskjellen. Disse oppnår vanligvis en voksen høyde som regnes å ligge innenfor det normale (dvs. 2 standardavvik lavere enn gjennomsnittet).

Barn som fikk mecasermin vokste hurtigere enn før behandlingen startet, men langsommere enn normale barn med unntak av det første året. Det er derfor usannsynlig at de vil oppnå en voksen høyde som ligger innenfor det normale (7). Forklaringen på dette kan være at IGF-1 virker både via det endokrine systemet og ved parakrine og autokrine mekanismer (dvs. at det

virker lokalt). Tilskudd av mecasermin virker kun via det endokrine systemet (7). Man får dermed ikke erstattet den lokale effekten av IGF-1 i muskler og vev.

I en sammenlikning av vekst hos 22 pasienter som fikk IGF-1 med 11 pasienter som fikk veksthormon i en tilsvarende setting og med tilsvarende veksthemming var vekstraten til pasienter som fikk IGF-1 63 % av de som fikk veksthormon det første året. Det andre året var veksten under 50 % av veksten hos de som fikk veksthormon (10).

6 pasienter i studien til Chernausek hadde nådd antatt voksen høyde definert ved skjelettalder 16 år for menn og 14 år for kvinner ved studiens slutt. Antatt voksen høyde uten behandling ble beregnet på bakgrunn av en studie av Laron (11). Det ble da antatt at hver pasient ville vokst med en rate tilsvarende gjennomsnittet i studien til Laron. Ut fra dette ble det beregnet at 5 av 6 pasienter hadde vunnet mer enn 10 cm som følge av behandling med mecasermin. Beregnet vunnet høyde varierte imidlertid fra 3 til 23 cm. I og med at man kun har data fra 6 pasienter vil beregninger av gjennomsnittlig gevinst i voksen høyde være svært usikre. Man har dermed ikke tilsvarende data som man har for veksthormon (HSDS før behandling – HSDS ved endelig høyde).

Det spekuleres i om økt dosering kan gi økt vekstrate, men dette er foreløpig ukjent og kan også gi økt forekomst av bivirkninger (12). Studien til Chernausek antyder at vekstraten holder seg nokså konstant etter de første årene. Ut fra dette kan det også kanskje antas at jo tidligere man begynner behandlingen jo større vil gevinsten i antall cm være sammenliknet med ingen behandling fordi man får flere potensielle behandlingsår.

Mange av deltakerne i studien til Chernausek hadde Larons-syndrom. Artikkelen til Chernausek nevner imidlertid ikke begrepet Larons-syndrom og inndeles pasientene på følgende måte:

- pasienter med feil i veksthormonreseptoren n=28
- pasienter med høye nivåer av antistoff mot veksthormon n=9
- pasienter med kliniske symptomer på IGF-1 mangel, men hvor man ikke har undersøkt årsaken n=39.

Ut fra definisjonen av Larons-syndrom (pasienter med feil i veksthormonreseptoren eller i signalveiene etter denne) gitt over er det kun 37 % av pasientene som hadde dette syndromet. Det var imidlertid 53 (85 %) av de 62 pasientene som fikk behandling i minst 1 år som hadde en fenotype som liknet Larons-syndrom (Preparatomtale Increlex). Om alle faktisk hadde feil i veksthormonreseptoren er imidlertid ikke kjent.

Subgruppeanalyser viser ingen forskjell i effekt mellom gruppene og indikerer dermed at effekten kan ekstrapoleres til barn uten Larons syndrom. Ifølge Ipsen vil pasienter med alvorlig IGF-1 mangel som ikke har Larons-syndrom utvikles normalt bortsett fra kortvokstheten. Det utforskes imidlertid om de kan ha økt risiko for sykdommer som diabetes, hjertekarsykdom og osteoporose.

4.3 Bivirkninger

Vanlige bivirkninger ved behandling med mecasermin var hypoglykemi og 49 % av pasientene hadde en eller flere hypoglykemiske episoder. De fleste tilfellene forekom i de første månedene av behandlingen. En annen vanlig bivirkninger (22 % av pasientene) var for sterk vekst av lymfatisk vev og følgene av dette (forstørrelse av mandler og framvekst av polypper noe som i enkelte tilfeller kan gi snorking og hørselstap). Noen få pasienter fikk økt interkranielt trykk. Utvikling av grovere ansiktstrekk var også vanlig. Økt BMI har også vært registrert i hos mange pasienter i andre studier (10), men tilsynelatende kun i begrenset grad i studien til Chernausek.

4.4 Potensielle utvidelser av indikasjon for mecasermin

Det er mulig mecasermin kan få utvidet indikasjon i framtiden. Aktuelle indikasjoner er Noonans syndrom og barn med nyresvikt som har tilstrekkelig veksthormon (10). Dette er imidlertid små grupper av pasienter. I tillegg utforskes bruk av mecasermin hos pasienter med mindre alvorlig IGF-1 mangel og kombinasjonsbehandling av veksthormon og IGF-1.

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV MECASERMIN (INCRELEX)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Den helseøkonomiske modellen er en relativt enkel kohortmodell bestående av kohorter med ulik alder og kjønn. Effektsiden er modellert ut fra variablene alder, forventet levealder, kjønn, høyde, HSDS (høydestandardavviksskår) og sammenhengen mellom høyde og nytte. Man tar hensyn til andel som avbryter behandlingen og diskonterer så det hele til slutt. Kostnadssiden modelleres ved hjelp av oppfølgingskostnader, legemiddelkostnader og bivirkningskostnader. Modellen er laget i et regneark. Legemiddelverket har hatt tilgang til den elektroniske modellen.

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ

5.2.1 Modellering av effekt på høyde

Høydeutvikling uten behandling er hentet fra studier av Laron på 41 pasienter med Laronsyndrom som ble fulgt opp fra fødsel til de var ferdig utvokst (11). Pasienter med Larons

syndrom har lavere vekstrate (utover alder 3 år: 4 – 5 cm for jenter og 3 – 4 cm for gutter) enn normale barn og får ikke den vanlige vekstspurten i puberteten, men fortsetter å vokse noe lengre. Jentene nådde endelig høyde mellom 16 og 19 år mens guttene nådde endelig høyde rundt 24 år. Gjennomsnittlig endelig høyde var 119,5 cm (108 – 136 cm) for jenter og 124,1 cm (119 – 142 cm) for gutter. Endelig høyde for gjennomsnittet i befolkningen er 163 cm for kvinner og 177 cm for menn ifølge WHO. I Norge ligger det kanskje litt høyere. Mannlige rekrutter er i dag nesten 180 cm i gjennomsnitt (SSB). Gjennomsnittslengden for voksne med akondroplasi er målt til 132 cm for menn og 125 cm for kvinner i Sverige (13). Ubehandlede pasienter med veksthormonmangel har en voksen høyde på 134 – 146 cm for menn og 128 – 134 cm for kvinner (14). Personer med Larons syndrom vil altså ubehandlet i gjennomsnitt antagelig få en lavere høyde enn personer med veksthormonmangel.

Vekstutvikling for pasienter som får behandling med mecasermin beregnes ut fra resultatene fra den kliniske studien. Vekst per år etter behandlingsstart er gjengitt i tabell 1. Det er antatt at behandlingen vil vare fram til guttene er 16 år og jentene 14 år. Man trenger da data for opp til 14 års behandling i og med at behandlingen kan starte når barna er 2 år. I studien presenteres kun data for 8 års behandling. Noen få pasienter hadde imidlertid stått på behandling mellom 9 og 12 år og data fra disse er brukt for 9 – 12 års behandling. For år 13 og 14 års behandling er det antatt samme vekst som for ubehandlede med samme alder og kjønn. Ubehandlede vil imidlertid fortsette å vokse noe utover 14 år og 16 år slik at forskjellen i høyde avtar noe.

Tabell 1. Vekstrate per år for barn som får behandling med mecasermin benyttet i den helseøkonomiske modellen.

| Antall års behandling | Gjennomsnittlig vekst cm per år | Basert på antall pasienter N |
|-----------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 1 | 8 | 59 |
| 2 | 5,8 | 53 |
| 3 | 5,5 | 47 |
| 4 | 4,7 | 38 |
| 5 | 4,7 | 19 |
| 6 | 4,8 | 18 |
| 7 | 4,6 | 15 |
| 8 | 4,5 | 12 |
| 9 | 5,7 | 9 |
| 10 | 5,8 | 4 |
| 11 | 5,6 | 2 |
| 12 | 4,7 | 2 |
| 13 | 3,9 | Antagelse |
| 14 | 3,5 | Antagelse |

Jo lengre behandlingen varer jo færre pasienter har man data for og anslagene blir mer usikre. I år 9 brytes den avtagende trenden og gjennomsnittlig vekst per år øker. Dette er imidlertid

svært usikkert og veksten kan være overdrevet i år 9 – 12. På den annen side er antagelig antagelsen om at pasientene får en vekstutvikling tilsvarende ubehandlede i år 13 og 14 en undervurdering. Anslagene for vekst utover 8 års behandling må sees som svært usikre.

Det er antatt at vekstrespons på behandlingen er lik uansett alder på pasientene når behandlingen startes (under 14 for jenter og 16 for gutter). Dette er basert på den kliniske studien som ikke viser forskjell i vekst for ulike startaldre. Om dette gjelder for de eldste er imidlertid usikkert da gjennomsnittlig startalder i studien var 7,8 år og få pasienter var opp mot 14 år ved start av behandlingen. Ipsen antar imidlertid at de fleste som vil bli behandlet vil starte når de er mellom 2 år og 6 år (50 % 2-åringer, 30 % 3-åringer, 10 % 4-åringer og 10 % 5-åringer). Jo tidligere behandlingen startes jo større høydegevinst fordi barna da vil få flere år med økt vekst før de er ferdig utvokst.

Høydeutvikling for behandlede pasienter beregnes ved å finne gjennomsnittlig høyde for en ubehandlet pasient med samme alder og kjønn og legge til veksten for hvert av behandlingsårene i tabell 1. Hvis man starter opp behandling på en 6 år gammel jente er gjennomsnittlig ubehandlet høyde ca 82 cm. Første år vil hun vokse 8 cm, andre år 5,8 cm og tredje år 5,5 cm slik at høyden når hun er 9 år er ca 101 cm.

Til slutt regner man om høyde for behandlet og ubehandlet kohort til HSDS i forhold til barn med normal vekst ut fra vekstkurver publisert av WHO. Dette fordi studien om sammenhengen mellom høyde og livskvalitet oppgir høyde i standardavviksskår. Vekstkurvene fra WHO er basert på barn fra hele verden og kan således avvike fra norske. Dette introduserer en liten usikkerhet.

Voksen høyde beregnes til 123 cm ubehandlet for begge kjønn mens behandlede pasienter beregnes å nå en voksen høyde på 134-5 cm for menn og 126 – 128 cm for kvinner. Guttene vinner 1,45 – 1,61 HSDS noe som tilsvarer ca 11 cm, mens jentene vinner 0,39 – 0,77 HSDS noe som tilsvarer 3 – 5 cm. Se tabell 6.

Dette kan sammenliknes med effekt på voksen høyde for pasienter med veksthormonmangel. Når det gjelder veksthormon er den beste tilgjengelige dokumentasjon for effekt på voksen høyde langvarige observasjonsstudier. Vi bør sammenlikne med studier med høyere dosering (doseringen var lavere før) og lengst mulig behandlingstid i og med at gevinstene ved mecamermin er beregnet ved behandling i 9 - 14 år. Dette tilsier at vi bør legge særlig vekt på studien til Blethen (15) og kanskje Maghnie (16). Disse viser at guttene nådde en endelig høyde på 169 – 172 cm og vant 16 – 17 cm mens jentene nådde en endelig høyde på 157 – 160 cm og vant 13 – 18 cm.

Dette viser at personer med alvorlig IGF-1 mangel antagelig har en lavere forventet tilvekst ved behandling enn personer med veksthormonmangel. Forventet voksen høyde uten behandling er også lavere slik at voksen høyde ved behandling ligger vesentlig under personer med veksthormonmangel som får behandling. For disse når flertallet det normale intervallet,

dvs. at de når en voksen høyde mindre enn -2 SD under gjennomsnittet. Barn med idiopatisk kortvoksthet har mindre gevinst av veksthormon og en meta-analyse viser en høydegevinst på 4-6 cm (17). Personer med alvorlig IGF-1 mangel ligger slik sett kanskje mellom barn med veksthormonmangel og barn med idiopatisk kortvoksthet når det gjelder effekt av legemidler på høyde.

Sammenhengen mellom høyde og helserelatert livskvalitet

Den helseøkonomiske modellen antar at økt høyde vil gi forbedret helserelatert livskvalitet for personer med alvorlig mangel på IGF-1. Data om den numeriske sammenhengen mellom høyde og helserelatert livskvalitet er hentet fra en britisk studie (18).

Den britiske studien henter data fra et representativt utvalg av den britiske voksne befolkningen. Helseundersøkelsen ble gjennomført i 2003. Undersøkelsen ble gjennomført ved hjemmebesøk der måling av vekt og høyde ble gjennomført i tillegg til et intervju. Helserelatert livskvalitet ble målt ved EQ-5D. Data fra 14 416 personer over 18 år ble inkludert i analysen av sammenhengen mellom høyde og livskvalitet. Det ble gjort en multivariat regresjonsanalyse der man kontrollerte for alder, kjønn, vekt, sosial status og kronisk sykdom.

Man fant at lavere personer hadde lavere livskvalitet enn høyere og at denne sammenhengen forble statistisk signifikant når man kontrollerte for de andre variablene (alder, vekt, kjønn, klasse, kronisk sykdom). Sammenhengen ble imidlertid funnet å være ikke-lineær og man fant tre meningsfulle subgrupper der den multivariate regresjonsanalysen ble kjørt separat. Det ble predikert at en økning i høyde på 1 standardavvik ville gi økning i EQ-5D som presentert i tabell 4.

Tabell 4. Predikert endring i EQ-5D som følge av ett standardavviks økning i høyde for grupper med ulik utgangshøyde.

| Subgruppe | Predikert endring i EQ-5D som følge av 1 standardavvik økning i høyde |
|------------------------|---|
| < - 2 standardavvik | 0,061 |
| -2 til 0 standardavvik | 0,01 |
| > 0 standardavvik | 0,002 |

Ipsen henter imidlertid ikke data direkte fra gruppen med lavest høyde ($< -2,0$ standardavvik) i studien til Christensen. Begrunnelsen for dette er at populasjonen de søker refusjon for har en høyde mellom -8 og $-4,5$ standardavvik mens studien til Christensen kun inkluderer personer med høyde ned til -3 standardavvik. Man lager derfor en trendlinje ut fra dataene til Christensen. For personer med høyde mellom -8 og $-4,5$ standardavvik finner man at en

økning på 1 standardavvik gir en helserelatert livskvalitetsforbedring på 0,102 mot 0,061 for gruppen med høyde lavere enn -2 standardavvik. Trendlinjen er kurvilineær og beregnet ved funksjonen: $y = -0,0015x^2 + 0,006x + 0,8939$. Trendlinjen bygger på en antagelse om at den linjen man har tilpasset data for personer med høyde ned til -3 standardavvik kan ekstrapoleres til personer som er enda lavere. Videre er trendlinjen tilpasset til den bivarierte sammenhengen mellom høyde og EQ-5D, dvs. at dataene ikke er kontrollert for andre uavhengige variable. Christensen inndeler subgrupper mhp på høyde etter en ANOVA-analyse og test for homogene subgrupper. Ipsen har valgt intervallet for subgruppen med høyde mellom -4,5 og -8 standardavvik ut fra populasjonen i effektstudien og det er ikke noen dokumentasjon for at dette er en meningsfull subgruppe ut fra sammenhengen mellom høyde og helserelatert livskvalitet. Den modellerte sammenhengen mellom høyde og livskvalitet er derfor beheftet med betydelig usikkerhet. Betydningen av denne usikkerheten er imidlertid utforsket i sensitivitetsanalyser.

Tabell 5. Beregning av nyttegevinst for gutter som begynner behandlingen når de er to år gamle.

| Alder | Behandlede | | Ubehandlede | | Forskjell | | |
|-------|------------|-------|-------------|-------|----------------|---------------|----------------|
| | Høyde (cm) | HSDS | Høyde (cm) | HSDS | Δ Høyde | Δ HSDS | Δ nytte |
| 2 | 62,46 | -8,07 | 62,46 | -8,07 | 0,00 | 0 | 0 |
| 3 | 70,46 | -6,91 | 67,07 | -7,83 | 3,39 | 0,91 | 0,09 |
| 4 | 76,26 | -6,45 | 70,47 | -7,84 | 5,80 | 1,38 | 0,14 |
| 5 | 81,76 | -6,09 | 74,17 | -7,73 | 7,60 | 1,64 | 0,17 |
| 6 | 86,46 | -5,99 | 77,14 | -7,88 | 9,33 | 1,89 | 0,19 |
| 7 | 91,16 | -5,78 | 80,77 | -7,75 | 10,39 | 1,97 | 0,20 |
| 8 | 95,96 | -5,54 | 83,93 | -7,67 | 12,04 | 2,13 | 0,22 |
| 9 | 100,56 | -5,32 | 87,44 | -7,51 | 13,12 | 2,18 | 0,22 |
| 10 | 105,06 | -5,13 | 91,20 | -7,31 | 13,86 | 2,17 | 0,22 |
| 11 | 110,77 | -4,80 | 94,60 | -7,21 | 16,17 | 2,40 | 0,25 |
| 12 | 116,57 | -4,59 | 98,36 | -7,16 | 18,22 | 2,57 | 0,26 |
| 13 | 122,12 | -4,57 | 102,00 | -7,28 | 20,13 | 2,71 | 0,28 |
| 14 | 126,82 | -4,73 | 105,88 | -7,45 | 20,95 | 2,72 | 0,28 |
| 15 | 130,70 | -4,90 | 109,39 | -7,63 | 21,31 | 2,73 | 0,28 |
| 16 | 134,22 | -4,98 | 112,30 | -7,80 | 21,92 | 2,82 | 0,29 |
| 17 | 134,22 | -5,36 | 114,85 | -7,89 | 19,37 | 2,53 | 0,26 |
| 18 | 134,22 | -5,61 | 117,76 | -7,82 | 16,46 | 2,20 | 0,22 |
| 19 | 134,22 | -5,80 | 120,79 | -7,64 | 13,43 | 1,84 | 0,19 |
| 20 | 134,22 | -5,80 | 123,22 | -7,31 | 11,00 | 1,51 | 0,15 |
| 21 | 134,22 | -5,80 | 123,22 | -7,31 | 11,00 | 1,51 | 0,15 |
| 22 | 134,22 | -5,80 | 123,22 | -7,31 | 11,00 | 1,51 | 0,15 |

Kilde: Ipsen

Tabell 5 viser hvordan nyttegevinst er beregnet for gutter som begynner behandlingen når de er 2 år gamle. Hvert poengs gevinst i høydestandardavviksskår gir en gevinst på 0,102 i nytte.

Som det framgår av tabellen antas det at ubehandlede fortsetter å vokse noe lengre enn de som behandles.

Tabell 6. Beregning av nyttegevinst avhengig av kjønn og 4 ulike startaldre.

| Kjønn | Startalder | Høyde behandlet | Høyde ubehandlet | Forskjell høyde | Forskjell HSDS | Forskjell nytte |
|--------|----------------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Gutter | 2 Voksen | 134,22 | 123,22 | 11 | 1,51 | 0,15 |
| | 2 Maksimal forskjell | 134,22 | 112,3 | 21,92 | 2,82 | 0,29 |
| | 3 Voksen | 134,95 | 123,22 | 11,73 | 1,61 | 0,16 |
| | 3 Maksimal forskjell | 134,95 | 112,30 | 22,64 | 2,91 | 0,30 |
| | 4 Voksen | 134,83 | 123,22 | 11,61 | 1,59 | 0,16 |
| | 4 Maksimal forskjell | 134,83 | 112,30 | 22,52 | 2,90 | 0,30 |
| | 5 Voksen | 133,83 | 123,22 | 10,61 | 1,45 | 0,15 |
| | 5 Maksimal forskjell | 133,83 | 112,30 | 21,52 | 2,77 | 0,28 |
| Jenter | 2 Voksen | 128,36 | 123,35 | 5,01 | 0,77 | 0,08 |
| | 2 Maksimal forskjell | 128,36 | 114,13 | 14,22 | 2,05 | 0,21 |
| | 3 Voksen | 127,93 | 123,35 | 4,58 | 0,70 | 0,07 |
| | 3 Maksimal forskjell | 127,93 | 114,13 | 13,80 | 1,99 | 0,20 |
| | 4 Voksen | 126,77 | 123,35 | 3,41 | 0,52 | 0,05 |
| | 4 Maksimal forskjell | 126,77 | 114,13 | 12,63 | 1,82 | 0,19 |
| | 5 Voksen | 125,91 | 123,35 | 2,56 | 0,39 | 0,04 |
| | 5 Maksimal forskjell | 125,91 | 114,13 | 11,78 | 1,70 | 0,17 |

Tabell 6 viser at nyttegevinsten i voksen alder varierer mellom 0,04 og 0,16 avhengig av startalder og kjønn. Maksimal nyttegevinst i ett år varierer mellom 0,17 og 0,3 avhengig av kjønn og alder. Nyttens diskonteres imidlertid med 3 %, slik at nyttegevinstene per år langt inn i framtiden blir vesentlig lavere enn de i tabellen.

Selv om observasjonsstudier har begrensninger når det gjelder å analysere årsakssammenhenger er de antagelig det beste man kan få på dette området. For mecaermin er imidlertid ikke livskvalitet målt som del av en studie, men beregnet ved hjelp av en modell.

Det er flere grunner til å være forsiktig med å trekke konklusjoner om at økt høyde for kortvokste vil gi bedret livskvalitet:

1. Christensens studie er en tverrsnittstudie og kan ikke fastslå årsakssammenhenger. Selv om det kontrolleres for noen mulig konfundere er det alltid mulighet for at andre ukjente konfundere er årsak til sammenhengene man finner.
2. Den beregnede livskvalitetsgevinsten for personer med alvorlig IGF-mangel bygger på en ekstrapolering av data fra Cristensens studie. Ekstrapoleringen viser en avtagende kurvilinear trend der livskvalitetstapet forbundet med 1 SDS reduksjon i høyden øker jevnt etter hvert som høyden avtar. Denne antagelsen bygger imidlertid ikke på data. Det kan f. eks tenkes at det er terskelverdier for lav høyde på samme måte som Christensen viser at det er for personer over normal høyde dvs at når høyden er lavere enn et visst nivå sammenliknet med

gjennomsnittet faller ikke livskvaliteten ytterligere når man blir lavere. På samme måte kan det tenkes at man må over et visst terskelnivå før økt høyde gir særlig utslag på livskvaliteten, dvs. at om man blir 120 cm eller 130 cm ikke betyr så stor rolle, det som er viktig er å komme innenfor den nederste grense for det som ansees normalt.

3. Ipsen bruker samme livskvalitetsdata for voksne og barn. I studien til Rekers-Mombarg mente de kortvokste at høyden var et større problem når de var barn og ungdom enn den er nå når de er blitt voksne. Cristensens studie er gjort på voksne. Dette vil derfor i så fall trekke i motsatt retning av punkt 2.

Hva er gjort av studier på sammenhengen mellom kortvoksthet og livskvalitet?

Kortvoksthet kan påvirke livskvaliteten på flere måter:

1. Kortvoksthet gir fysiske begrensninger som kan påvirke individets evne til å utføre vanlige gjøremål (19, 20).
2. Å være kortvokst er forbundet med sosialt stigma og kortvoksthet kan dermed gi psykiske og sosiale problemer som påvirker livskvaliteten (19, 20).

Det har derfor vært framsatt hypoteser om at kortvoksthet gir lavere livskvalitet og at behandling med f. eks veksthormon kan bedre livskvaliteten. Disse hypotesene må imidlertid bekreftes empirisk. Det finnes også andre mekanismer – bla tilpassning - som kan hindre at kortvokstheten slår ut på livskvaliteten.

Måling av livskvalitet hos kortvokste og særlig hos kortvokste barn er forbundet med flere utfordringer (19-21):

1. Bruk av generelle livskvalitetsinstrumenter vs. instrumenter for kortvokste. De generelle livskvalitetsinstrumentene kan mangle sensitivitet når det gjelder å fange opp livskvalitetstap relatert til kortvoksthet. De spesifikke skjemaene er imidlertid ofte dårligere validert. Dette gjelder særlig spesifikke instrumentene for barn.
2. Barn. Her er en vanskelig problemstilling om man skal spørre foreldre eller barnet selv. Særlig yngre barn kan ha redusert evne til å besvare spørreskjemaer. Samtidig kan resultater fra foreldre vel så mye gjenspeile foreldres bekymringer som hvordan barnet har det.
3. Komorbiditet. Er høyde det eneste problemet eller fører årsaken til kortvokstheten til andre problemer og kan legemidler påvirke disse? Hvis legemidlet påvirker livskvalitet kan dette også skyldes andre forhold enn økt høyde. Det spekuleres f. eks i om veksthormon kan påvirke humør, hukommelse og kognisjon, hjertekarproblemer, hud, kroppsform/sammensetning.
4. Livskvaliteten kan også bli påvirket av behandlingen i seg selv: injeksjoner flere ganger i uken. Den kan også bli påvirket av deltakelse i selve studien så lenge denne ikke har en kontrollgruppe.
5. Det er mange årsaker til kortvoksthet og effekten av legemidler på alle disse gruppene trenger ikke være lik. Det kan derfor være vanskelig å generalisere mellom studier av ulike legemidler for ulike populasjoner. Dette gjelder f. eks generalisering fra studien til Christensen som ser på kortvokste uavhengig av årsak til barn med IGF-1 mangel.

6. Problem med kontrollgruppe/sammenlikningsgruppe. Mange studier er ukontrollerte, har ikke randomisert kontrollgruppe eller sammenlikner med kontroller fra den generelle befolkningen med eller uten kontroll for bakgrunnsvariable. Dette gir fare for skjevheter i resultatene.

Det er gjort en norsk studie av helserelatert livskvalitet hos 72 kortvokste med skjelettdysplasier (82 %) eller som er kortvokste uten kjent årsak (18 %) (22). Dette var en spørreundersøkelse med kontrollgruppe matchet for kjønn og alder. Svarprosenten var 61 %. Studien fant at kortvokste hadde nedsatt helserelatert livskvalitet sammenliknet med folk flest og økende problemer med økende alder. Kortvokstet gir særlig problemer med dimensjonene som går på smerte og fysisk funksjon. Kortvokste har praktiske problemer i dagliglivet, medisinske komplikasjoner og avvikende utseende som fører til lavere livskvalitet. Resultatene samsvarer med flere utenlandske studier. Personer med skjelettdysplasier har imidlertid spesielle skjelettavvik som fører til avvikende kroppsproporsjoner og medisinske komplikasjoner. Bla har de ofte feilstillinger som gir feilbelastninger, stor slitasje på skjelettet og smerter. Resultater fra denne gruppen kan derfor ikke overføres til personer som er kortvokste av hormonelle årsaker.

Det er utført en god del studier av ulike aspekter ved psykososial tilpassning hos kortvokste barn og unge med veksthormonmangel eller som er kortvokste av ukjent årsak (idiopatisk kortvokste). Det er også gjort forsøk på å oppsummere denne litteraturen (6, 19, 21). En svakhet ved disse oppsummeringene er at de ikke er systematiske kunnskapsoppsummeringer. Resultatene fra disse oppsummeringene er tvetydige og synes i beskjeden grad å bekrefte at kortvokste barn har alvorlige psykososiale problemer. Mange undersøkelser viser at det å være høy henger sammen med høyere inntekt og sosial status og bedre skoleprestasjoner og karriere (6). Det er imidlertid påpekt at mye av denne sammenhengen ser ut til å forsvinne når man kontrollerer for relevante bakgrunnsvariabler (19).

Det er imidlertid få studier som har sett spesifikt på livskvalitet, dvs. studier som har brukt livskvalitetsinstrumenter som prøver å fange opp en persons totale livskvalitet som f. eks SF-36 (20). Radcliffe påpeker f. eks at det finnes få kontrollerte studier som har sett på effekten av veksthormon på livskvalitet hos barn med veksthormonmangel.

Det finnes imidlertid noen randomiserte studier for barn med idiopatisk kortvokstet. Kun en (23) av disse så imidlertid spesifikt på livskvalitet (dvs. målt med et instrument som er ment å fange opp den totale livskvaliteten). Barn med ISS hadde ikke lavere skår enn normalbefolkningen, bortsett fra for sosial funksjon. Vekshormon påvirket ikke livskvalitet rapportert av barn og foreldre. To andre studier som brukte andre psykometriske mål ga liknende resultater (24, 25). Disse brukte ikke spesifikke livskvalitetsinstrumenter som oppsummerer en persons totale livskvalitet.

En svensk observasjonsstudie målte livskvaliteten til barn med juvenil artritt, astma, diabetes og kortvokstet ved et generisk livskvalitetsinstrument med 9 dimensjoner (26). Man fant at

kortvokste barn hadde best livskvalitet av de 4 gruppene. Det gis ingen informasjon om årsaken til kortvokstheten. Studien hadde ingen kontrollgruppe med friske barn av normal høyde og kan derfor ikke si noe om kortvokste barns livskvalitet er redusert i forhold til disse.

Det synes ikke å finnes noen studier av livskvalitet hos kortvokste barn som oppsummerer livskvaliteten i et samlet tall mellom 0 og 1 og dermed direkte kan brukes i en Cost utility Analyse (27). Bryant gjorde en systematisk kunnskapsoppsummering begrenset til instrumenter som kunne brukes i kostnad per QALY-studier. Hun fant 15 studier av effekten av kortvoksthet på livskvalitet eller av effekten av veksthormon på livskvaliteten hos barn med ulike varianter av kortvoksthet. 4 studier gjaldt barn med ISS og 3 barn med veksthormonmangel. Ingen av disse var randomiserte og de manglet kontrollgruppe. Studiene brukte mange ulike livskvalitetsmål som inkludert mange ulike domener ved livskvalitet. Det var ikke mulig å oppsummere en enkelt verdi for nytteforløp eller nyttegevinst på skala mellom 0 og 1. Ett problem er at behandling med veksthormon kan påvirke andre forhold av betydning for livskvalitet enn høyde. Studiene kan også ha seleksjonsskjevheter. Man endte derfor opp med å ikke gjøre en Cost Utility Analyse og beregnet i stedet kostnad per cm vunnet.

En helseøkonomisk analyse fra 2006 (28) fant ingen publiserte studier av nytteverdier for veksthormonbehandling av kortvokste barn.

Det finnes en del studier på effekten av veksthormon på livskvaliteten hos voksne. Dette er både personer som har fått veksthormonmangel som voksne og som barn. Mange av disse studiene ser på effekten av veksthormonerstatning hos voksne noe som gjør at de naturlig nok fokuserer på effekten av veksthormon på livskvalitet via andre forhold enn høyde og er derfor ikke relevante. Studier av livskvaliteten til voksne som fikk veksthormonmangel som barn, enten de fikk behandling eller ikke, men som ikke får behandling i voksen alder, finner vi få av. Det finnes noen studier som har sett på ulike aspekter ved livskvalitet hos denne gruppen (voksne tidligere behandlet for veksthormonmangel som barn) men disse har ikke brukt instrumenter som ser på den totale livskvaliteten (29). I og med at virkningen av veksthormonmangel hos voksne som har hatt veksthormonmangel som barn både kan skyldes kortvokstheten, men også effekten av veksthormonmangelen på andre forhold både i barndommen og nå er dette kompliserte forhold å studere og setter store krav til valg av kontrollgruppe (21, 29). Sandberg har tilnærmet seg dette ved å sammenlikne livskvaliteten til voksne som tidligere hadde fått veksthormonbehandling med livskvaliteten til søsken uten veksthormonmangel (29). Målene på livskvalitet inkluderte også et instrument som så på den totale livskvaliteten (SF-36). Voksne som hadde fått veksthormonbehandling hadde lavere skår sammenliknet med sine søsken kun på en av 8 dimensjoner (generell helse). Studien kan imidlertid ikke si noe om dette var en følge av behandlingen eller ikke da man ikke hadde noen kontrollgruppe med ubehandlede.

Det er gjort en retrospektiv studie av unge kortvokste voksne der man sammenliknet livskvaliteten til de som hadde blitt behandlet med veksthormon for idiopatisk kortvoksthet med de som ikke hadde blitt, og begge grupper ble sammenliknet med livskvaliteten til

personer med normal høyde (30). Studien viste ingen forskjell i livskvalitet mellom noen av gruppene målt med SF-36 eller Nottingham Health Profile. Selv om studien fant at 61 % av personene med ISS ønsket å være høyere var det kun 22 % og 11 % som var villige til å bytte bort levetid eller risiko for å dø mot høyde målt med TTO (time trade-off) eller SG (standard gamble). Samlet sett betyr dette at livskvaliteten til unge voksne med ISS i svært liten grad var lavere enn den generelle befolkningen.

Til tross for at man i denne studien ikke kunne måle noen bedring i livskvalitet som følge av behandling med veksthormon var de som hadde fått behandling svært tilfreds med denne. Dette kan imidlertid skyldes at de overdrev høydegevinsten de hadde oppnådd. Personene trodde i gjennomsnitt at de hadde vunnet 12 cm, mens beregninger ut fra predikert høyde og meta-analyser av studier på endelig høyde viser en betydelig mindre gevinst.

I en annen studie fra Nederland sammenliknet man livskvaliteten hos 5 grupper korte voksne (31):

- 25 personer med veksthormonmangel
- 17 menn med nyresvikt som startet i barndommen
- 25 kvinner med Turners syndrom
- 26 personer som hadde gått til pediater i barndommen for ISS
- 44 kort som antagelig hadde ISS, men ikke hadde blitt fulgt opp av pediater for dette (korte normale).

Livskvalitet ble målt ved Nottingham Health Profile og direkte med Time Trade Off. Man fant ingen reduksjon i livskvalitet målt med Nottingham Health Profile hos de fem gruppene sammenliknet med befolkningen generelt. Gruppene med veksthormonmangel, ISS og korte normale var omtrent like høye, mens de to andre gruppene var noe lavere. Kvinner med Turners syndrom, de med nyresvikt og de med diagnostisert ISS hadde ønske om å være høyere og en livskvalitetsreduksjon målt med Time Trade Off på 2 – 4 % (dvs. 0,02 – 0,04). Kortvokste normale hadde ingen livskvalitetsreduksjon, noe som gjør at det er grunn til å stille spørsmål ved om livskvalitetsreduksjonen for de tre gruppene nevnt over skyldes høyde i seg selv.

I den grad man måler livskvalitetsgevinst av veksthormonbehandling hos barn og voksne med veksthormonmangel som starter i barndommen er det ikke sikkert disse resultatene kan overføres til andre grupper kortvokste. Dette fordi flertallet av disse barna kommer innenfor det som defineres som normal høyde. Hvis det er slik at man må over en hvis minste høyde før det slår ut på livskvaliteten i betydelig grad kan det hende at livskvaliteten ikke vil øke særlig hos barn som ikke kan forvente å komme innenfor normalen med behandling (6).

Oppsummeringsvis er det betydelig usikkerhet knyttet til Ipsens modellering av effekten av høyde på livskvalitet:

1. Christensens studie er gjort på voksne, mens Ipsens analyse inkluderer effekt av vekst på livskvalitet også mens pasientene er barn. Det er antatt at data fra voksne også kan brukes for

barn. Data om effekten av høyde på livskvalitet hos barn kan være vanskelig å få tak i pga problemer med å få barn til å svare på relevante spørreskjema.

2. Det er betydelig usikkerhet knyttet til den ekstrapoleringen som gjøres av resultater fra studien til Christensen som har verdier for livskvalitet ned til HSDS – 3, til en populasjon som har HSDS fra -4,5 til -8.

3. Det som finnes av data om sammenheng mellom livskvalitet og kortvoksthet hos personer med kjente vekstforstyrrelser er i beste fall sprikende. Når det gjelder instrumenter som måler total livskvalitet fine det lite data og det som finnes tyder ikke på at lav høyde forårsaker lavere livskvalitet. Når det gjelder nyttemål med verdier mellom 0 og 1 finnes ingen data.

4. EQ-5D er kjent for å overdriver livskvalitetstap. En bekymring knyttet til EQ-5D er at lette og moderate helsetilstander skåres for lavt (32). Dette kan overdrive livskvalitetstapet knyttet til kortvoksthet.

Det er vanskelig å konkludere med om det er en årsakssammenheng mellom høyde og livskvalitet. Det er svært vanskelig å få studert dette ved hjelp av randomiserte kliniske studier og man må derfor bruke observasjonsdata. Umiddelbart kan det være rimelig å anta at det er en slik sammenheng for personer med alvorlig IGF-1 mangel. Det finnes imidlertid ingen studier som viser dette. Dokumentasjonen for at lav høyde forårsaker lavere livskvalitet for andre grupper kortvokste er mangelfull og til dels sprikende i sine konklusjoner. Formen og styrken på sammenhengen er også usikker. Dette betyr ikke at befolkningens og særlig foreldres betalingsvillighet for å øke høyden til barn med denne type vekstforstyrrelser ikke kan være høy. Dette er imidlertid antagelig mer tuftet på forventinger om eller frykt for psykososiale problemer enn på dokumentasjon.

5.3 Analysens kostnadsperspektiv

Dette er ikke beskrevet, men legemiddelkostnadene er oppgitt eks. merverdiavgift. Konsekvenser for ressursbruk utover helsevesenet er imidlertid ikke inkludert.

5.4 Kostnader

5.4.1 Direkte kostnader

Legemiddelkostnader

Tabell 7. Legemiddelkostnader mecasermin. Gutter.

| Alder | BMI normal populasjon | Høyde ubehandlet (meter) | Vekt ubehandlet (kg) | Mg per kg per dag | Pris per dag (kroner) | Pris per år (kroner) | Pris inkl. mva |
|-------|--------------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|
| 2 | 17,3 | 0,625 | 6,8 | 0,22 | 190 | 69 460 | 86 824 |
| 3 | 16,63 | 0,671 | 7,5 | 0,22 | 211 | 76 960 | 96 200 |
| 4 | 16,12 | 0,705 | 8,0 | 0,22 | 226 | 82 351 | 102 939 |
| 5 | 15,85 | 0,742 | 8,7 | 0,22 | 246 | 89 694 | 112 117 |
| 6 | 15,78 | 0,771 | 9,4 | 0,22 | 264 | 96 414 | 120 518 |
| 7 | 15,76 | 0,808 | 10,3 | 0,22 | 290 | 105 756 | 132 195 |
| 8 | 16,06 | 0,839 | 11,3 | 0,22 | 318 | 116 197 | 145 246 |
| 9 | 16,33 | 0,874 | 12,5 | 0,22 | 351 | 128 214 | 160 267 |
| 10 | 16,91 | 0,912 | 14,1 | 0,22 | 396 | 144 564 | 180 704 |
| 11 | 17,2 | 0,946 | 15,4 | 0,22 | 433 | 158 211 | 197 764 |
| 12 | 18,11 | 0,984 | 17,5 | 0,22 | 494 | 180 233 | 225 291 |
| 13 | 18,33 | 1,02 | 19,1 | 0,22 | 537 | 196 015 | 245 018 |
| 14 | 19,31 | 1,059 | 21,7 | 0,22 | 610 | 222 587 | 278 234 |
| 15 | 19,85 | 1,094 | 23,8 | 0,22 | 669 | 244 186 | 305 232 |
| 16 | 20,87 | 1,123 | 26,3 | 0,22 | 741 | 270 525 | 338 156 |
| | | | 30,0 | 0,22 | 845 | 308 352 | 385 440 |
| | | | 35,0 | 0,22 | 986 | 359 744 | 449 680 |
| | | | 40,0 | 0,22 | 1126 | 411 136 | 513 920 |

Tabell 8. Legemiddelkostnad mecaseermin. Jenter.

| Alder | BMI normal populasjon | Høyde ubehandlet (meter) | Vekt ubehandlet (kg) | Mg per kg per dag | Pris per dag (kroner) | Pris per år (kroner) | Pris inkl. mva |
|-------|--------------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|
| 2 | 16,93 | 0,625 | 6,6 | 0,22 | 186 | 67 974 | 84 967 |
| 3 | 16,37 | 0,671 | 7,4 | 0,22 | 208 | 75 756 | 94 695 |
| 4 | 15,94 | 0,705 | 7,9 | 0,22 | 223 | 81 431 | 101 789 |
| 5 | 15,65 | 0,742 | 8,6 | 0,22 | 243 | 88 562 | 110 703 |
| 6 | 15,67 | 0,771 | 9,3 | 0,22 | 262 | 95 742 | 119 678 |
| 7 | 15,73 | 0,808 | 10,3 | 0,22 | 289 | 105 555 | 131 943 |
| 8 | 16,01 | 0,839 | 11,3 | 0,22 | 317 | 115 835 | 144 794 |
| 9 | 16,34 | 0,874 | 12,5 | 0,22 | 351 | 128 292 | 160 365 |
| 10 | 17 | 0,912 | 14,1 | 0,22 | 398 | 145 333 | 181 666 |
| 11 | 17,2 | 0,946 | 15,4 | 0,22 | 433 | 158 211 | 197 764 |
| 12 | 18,18 | 0,984 | 17,6 | 0,22 | 496 | 180 930 | 226 162 |
| 13 | 18,74 | 1,02 | 19,5 | 0,22 | 549 | 200 399 | 250 499 |
| 14 | 19,74 | 1,059 | 22,1 | 0,22 | 623 | 227 544 | 284 429 |
| | | | 30,0 | 0,22 | 845 | 308 352 | 385 440 |
| | | | 35,0 | 0,22 | 986 | 359 744 | 449 680 |
| | | | 40,0 | 0,22 | 1126 | 411 136 | 513 920 |

Det er tatt utgangspunkt i en pris per hetteglass på 5 120 kroner eks. mva. Dette gir en kostnad på 128 kroner per mg av legemidlet som kommer i hetteglass på 40 mg. Ut fra gjennomsnittlig dosering i den kliniske studien er det antatt at pasientene bruker 0,22 mg per kg per dag. Maksimal anbefalt dosering er 0,24 mg per kg per dag. Ifølge den kliniske studien er BMI til disse pasientene som for barn med normal høyde. Vekten er beregnet ved å multiplisere BMI fra normale svenske barn (33) med kvadratet av antall kg for barna i studien for ulike aldre. Antall kg er så multiplisert med mg per dag og 365 for å finne kostnad per år.

Tabell 7 og 8 viser behandlingkostnader for det første året for barn som starter opp behandlingen i ulik alder. Denne ligger mellom 68 000 kroner og 271 000 kroner eks mva og 85 000 og 338 000 kroner inkl. mva for barn fra 2 til 16 år. Enkelte pasienter vil ha en høyere vekt og kostnad opp til 40 kg er derfor også vist. Ved bruk av maksimal dosering vil også kostnadene bli noe høyere, 332 000 kroner inkl. mva for gutter 15 år.

Til sammenlikning vil veksthormon koste ca 29 000 for et barn på 6,75 kg, 113 000 for et barn på 26 kg og 171 000 kroner for et barn på 40 kg. Barn med veksthormonmangel vil imidlertid antageligvis veie noe mer enn barn med IGF-1 mangel, særlig etter hvert som behandlingen fører til økt høyde. Kostnaden vil dermed øke relativt til barn med IGF-1 mangel.

Diagnostisering og oppfølging av pasientene

Kostnader forbundet med diagnostisering vil være de samme for behandlede og ubehandlede pasienter. Det antas imidlertid at det at det nå kommer en behandling for denne sykdommen kan føre til at flere vil bli oppdaget. Svenske eksperter antar at 50 % av de med sykdommen ikke er diagnostisert. Ipsen antar derfor at antallet som diagnostiseres vil fordobles. Halvparten av kostnadene ved diagnostisering inkluderes derfor.

Genetisk testing av årsaken til IGF-1 mangelen er ikke vanlig og ikke inkludert i kostnadene forbundet med mecaseerminbehandling.

Det er regnet med følgende ekstra ressurs for overvåkning og oppfølging av pasienter som står på behandling med mecaseermin:

- Man begynner på en lav dose og titreres så opp. Det regnes med 2 besøk hos spesialist for dette. 10 % av pasientene antas å ha behov for 2 dager på sykehus i forbindelse med oppstart av behandlingen.
- Pasient og foreldre må få opplæring bla i å sette injeksjon. Dette antas å kreve 8 timer hos sykepleier.
- Det antas at pasientene overvåkes ved hjelp av 3-4 besøk hos spesialist det første året og at dette reduseres til 1-2 for senere år. Videre tas det 3-4 blodprøver det første året, noe som reduseres til 1 påfølgende år.
- Pasientene følges også opp med 4 røntgenundersøkelser i løpet av behandlingen.
- Kostnader forbundet med bivirkninger er også inkludert. Bivirkninger antas ikke å påvirke livskvaliteten.

5.4.2 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Ipsen presenterer resultatene separat for gutter og jenter som begynner behandlingen i aldrene 2 til 10 år, dvs. 18 subgrupper. Høyere nyttegevinst oppnås jo yngre pasientene er når behandlingen starter. Gjennomsnittlig nyttegevinst i kohorten Ipsen mener det er mest sannsynlig vil bli behandlet, dvs. 2-5 år, er 3,57 QALY over resten av pasientenes levetid. Gjennomsnittlig kostnad for denne kohorten over resten av deres levetid er 1,7 mill. kroner for gutter og 1,4 mill. kroner for jenter. Jo tidligere man begynner behandlingen jo høyere kostnad. Kostnadene til oppfølging av pasientene og bivirkninger er minimale sammenliknet med legemiddelkostnadene som utgjør nesten hele merkostnaden.

Gjennomsnittlig inkrementell kostnadseffektivitetsratio for barn som er 2-5 år når behandlingen startes er ca. 434 000 kroner per QALY vunnet. Kostnadseffektivitetsratioen for de ulike subgruppene er presentert i tabell 9. Gutter har større nyttegevinst og dermed bedre kostnadseffektivitet enn jenter. Dette skyldes at guttene har en større høydegevinst målt i HSDS.

Tabell 9. IKER for behandling av gutter og jenter med ulik alder ved behandlingsstart. 1000 NOK.

| | 2 år | 3 år | 4 år | 5 år | 6 år | 7 år | 8 år | 9 år | 10 år |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Gutter | 374 | 356 | 358 | 373 | 441 | 522 | 707 | 828 | 975 |
| Jenter | 525 | 561 | 661 | 741 | 1061 | 1018 | 983 | 1145 | 1158 |

Kilde: Ipsen

5.5 Sensitivitetsanalyser

Det gjennomføres en enveis sensitivitetsanalyse for følgende variabler:

1. Diskonteringsrate. Resultatene er nokså følsomme for variasjon i diskonteringsraten. Reduseres denne til 0 % faller kostnad per QALY vunnet til 234 000 kroner. Hvis den økes til 8 % øker kostnad per QALY vunnet til 666 000 kroner.
2. Økning av alle kostnader, unntatt legemiddelkostnadene, med 50 %. Fordi oppfølgings og bivirkningskostnader er minimale sammenliknet med legemiddelkostnadene påvirkes modellens resultater i liten grad av dette.
3. Reduksjon av nyttegevinsten forbundet med en økning i høyden med ett standardavvik med 25 % (dvs. fra 0,102 til 0,077). Dette påvirker resultatene av modellen i vesentlig grad og kostnad per QALY vunnet øker fra 433 000 kroner til 578 000 kroner. Reduseres nyttegevinsten per standardavvik til 0,061, dvs. tilsvarende gruppen med høyde under – 2 standardavvik i den britiske studien blir kostnad per QALY vunnet 720 000 kroner. Denne siste analysen er gjort av Legemiddelverket.

Legemiddelverket savner enveis sensitivitetsanalyse av å variere legemiddelkostnadene (inkludert dosering) og for effekten av mecasemin på høyde. Det hadde vært ønskelig med Tornadodiagram basert på enveis-sensitivitetsanalyser der *alle* de potensielt sett viktige parametre/variable varieres en og en, og virkningen på den inkrementelle kostnadseffektivitets-ratioen (ICER) måles. Legemiddelverket ønsker slike diagrammer/analyser fordi det kan bidra til å identifisere hvilke parametre og variable som driver resultatene i modell-analysen, dvs. er de viktigste for resultatene. Legemiddelverket savner også en flerveis sensitivitetsanalyse der man ser på effekten av å variere effekten av mecasemin på høyde og effekten av høyde på nytte samtidig.

Ipsen har gjort en probabilistisk sensitivitetsanalyse. Denne er imidlertid kun basert på tre variable. Verdi, fordeling og kilde er vist i tabell 10.

Tabell 9. Variable inkludert i den probabilistiske sensitivtetsanalysen.

| | Verdi | Fordeling | Kilde | |
|----------------------------------|--------------|-----------|----------------|--|
| BMI for personer av normal høyde | Gjennomsnitt | Normal | He (33) | |
| Vekstrate | Gjennomsnitt | Normal | Chernausek (7) | |
| Dosering | Gjennomsnitt | Normal | Chernausek (7) | |

Resultatene av sensitivitetsanalysen presenteres bla som en cost effectiveness acceptability curve (CEAC). Ved en betalingsvillighet på over 500 000 NOK per QALY er det over 90 % sannsynlig at mecasermin er kostnadseffektivt. Variasjonen i parametrene gir imidlertid opphav til små variasjoner i kostnader, men relativt store forskjeller i QALY. Dette gjør at en relativt liten endring i betalingsvillighet til 400 000 NOK resulterer i et dramatisk fall i sannsynligheten for at mecasermin er kostnadseffektivt til under 20 %.

Denne probabilistiske sensitivitetsanalysen fanger ikke opp hele usikkerheten. De to viktigste årsakene er:

1. Forskjellen i vekstrate mellom behandlede og ubehandlede pasienter, og dermed effekten av mecasermin på høyde, er basert på en indirekte sammenlikning av observasjonsstudier.
2. Sammenhengen mellom høyde og livskvalitet er ikke inkludert i sensitivitetsanalysen.

Ut fra analysene over er det klart at modellen er følsom for diskonteringsraten og nyttegevinsten ved øket høyde. Den probabilistiske sensitivitetsanalysen tyder også på at modellen er følsom for effekten av mecasermin på høyde. Denne består igjen av forskjellen mellom antatt vekstrate i ubehandlet populasjon og antatt vekstrate i behandlet populasjon. Det antas videre at modellen er følsom for legemiddelkostnaden (dosering).

Når det gjelder effekten av mecasermin på voksen høyde vil man ikke kunne få resultater fra randomisert kontrollerte studier bla av etiske årsaker. Selv om det på det nåværende tidspunkt antagelig ikke er mulig å få bedre data enn det Ipsen har sendt inn er det likevel viktig at denne usikkerheten håndteres på best mulig måte.

6 DISKUSJON

Det er usikkerhet forbundet med størrelsen på høydegevinsten av behandling med mecasermin. Det er imidlertid sannsynlig at behandlingen vil gi en betydelig høydegevinst.

Ipsen har antatt at denne høydegevinsten gir en økning i livskvaliteten. Dokumentasjonen for dette er mangelfull. Det som finnes av dokumentasjon for sammenhengen mellom høyde og livskvalitet bygger på andre populasjoner og er mangelfull og i beste fall sprikende i sine konklusjoner. Det samme gjelder dokumentasjon for effekten av høydeøkning på livskvalitet og effekten av legemidler som øker høyden på livskvalitet. Det er derfor svært vanskelig å si om behandling med mecasermin vil gi øket livskvalitet og hvor stor denne økningen vil være.

Avhengig av kjønn og startalder ser behandling med mecasermin ut til å ligge tett opp til eller over grensen for det som vanligvis anses som kostnadseffektivt. Størrelsen av effekten av mecasermin på høyde og livskvalitet er svært usikker og sensitivitetsanalysene viser at dette er variabler som har stor betydning for analysens resultater. En del av denne usikkerheten er knyttet til at mecasermin er et legemiddel for en sjelden sykdom, noe som gjør det

vanskeligere å framskaffe relevant dokumentasjon. Samlet sett finner Legemiddelverket det sannsynlig at behandling med mecasermin for flertallet av aktuelle pasienter har en kostnad per QALY som overstiger det som vanligvis regnes som kostnadseffektivt. I Norge er det vanlig å regne behandling som koster 500 000 kroner per QALY som kostnadseffektiv (34).

Denne saken har imidlertid viktige elementer utover rene kostnadseffektivitetsbetraktninger. Både empiriske studier og offentlige dokumenter viser at det norske folk og beslutningsfattere legger stor vekt på etiske og fordelingsmessige betraktninger ved prioritering av helseressurser.

Legemiddelverket legger til grunn at det ikke vil være fordelingsmessig riktig å skille mellom gutter og jenter når det gjelder å gi refusjon til mecasermin. Videre vil det også være forelingsmessig galt å skille mellom ulike startaldre (i hvert fall så lenge barnet er vesentlig under maksimal alder for å få legemidlet (av Ipsen satt til 14 år for jenter og 16 år for gutter). Dette kan bety at man må si ja til refusjon for enkelte grupper der behandlingen ikke er kostnadseffektiv, eller at man må si nei til refusjon for grupper hvor behandlingen er kostnadseffektiv.

De faglige kriteriene for opptak av legemidler på blå resept omfatter alvorlighet, effekt og kostnadseffektivitet. Det betyr at også alvorlighet skal tillegges vekt ved opptak av legemidler på blå resept. Spørsmålet er dermed om alvorligheten av tilstanden i dette tilfellet kan rettferdiggjøre å godta en betalingsvillighet for en QALY som er høyere enn det som er vanlig. Det er flere måter å angripe dette på. En mulighet er å sammenlikne med tilsvarende behandling. Veksthormoner refunderes per i dag for barn med veksthormonmangel. Det kan argumenteres med at alvorlig IGF-mangel er en sykdom som likner mye på veksthormonmangel og er av tilsvarende alvorlighet. Ut fra dette kan det hevdes at det er rimelig også å gi refusjon for IGF-1 erstatning gitt at kostnadseffektiviteten er den samme.

Det kan imidlertid anføres to argumenter mot å gi refusjon basert på sammenlikningen med veksthormonmangel:

1. Behandling med mecasermin for barn med IGF-mangel synes å gi mindre høydegevinst enn veksthormoner for barn med veksthormonmangel. Ut fra logikken i søkers helseøkonomiske modellering skulle dette tilsi at mecasermin gir mindre helsegevinst også i antall QALY vunnet per pasient. Så lenge en QALY antas å ha like stor verdi uansett kjennetegn ved den som behandles vil dermed mecasermin framstå som mindre kostnadseffektivt.
2. Mecasermin ser ut til å koste mer enn veksthormon og framstår derfor som mindre kostnadseffektivt.

Man kan imidlertid anføre at IGF-mangel ser ut til å være noe mer alvorlig siden disse barna ubehandlet har lavere forventet voksen høyde enn de med veksthormonmangel. Innenfor medisinsk etikk har det også vært hevdet et egalitært synspunkt om at folk bør få anledning til å realisere sitt potensiale for helse uavhengig av om dette er stort eller moderat, så lenge det er av vesentlig betydning for den det gjelder (35). Ut fra dette bør det at personer med

veksthormonmangel har større høydegevinst enn personer med IGF-1 mangel telle relativt lite. Ut fra argumenter om alvorlighet og realisering av helsepotensiale kan det derfor være argumenter for å legge liten vekt på forskjellen i kostnadseffektivitet mellom veksthormonbehandling og behandling med mecasermin.

Det er imidlertid grunn til å være forsiktig med å trekke sammenlikningen med veksthormonmangel for langt fordi det finnes ulike grupper av barn med veksthormonmangel både når det gjelder grad av veksthormonmangel og når det gjelder årsak til tilstanden. Både forventet voksen høyde og høydegevinst kan variere mellom disse gruppene. Det er også slik at man vil starte opp veksthormonbehandling hos barn som i øyeblikket ikke er kortvokste f. eks hvis de har fått veksthormonmangel pga en hypofysesvikt.

Fordelingshensyn som alvorlighet og realisering av helsepotensiale kan imidlertid også tillegges vekt på den måten at man godtar en høyere kostnad per QALY enn i gjennomsnittet av saker. Nå finnes det liten dokumentasjon i form av studier som viser at denne pasientgruppen eller andre kortvokste har et spesielt stort livskvalitetstap målt i QALY. Legemiddelverket antar likevel at flertallet i den norske befolkningen vil anse det å bli 120 – 130 cm som en tilstand som gir alvorlige fysiske, psykiske og sosiale problemer og at de derfor vil ha stor betalingsvillighet for å hjelpe denne gruppen. Dette kan tale for å godta en kostnad per QALY som er høyere enn det som vanligvis regnes som kostnadseffektivt. Ut fra dette finner legemiddelverket at det er overvekt av sannsynlighet for at mecasermin er refusjonsverdig.

6.1 Valg av refusjonsordning

Legemiddelforskriftens § 14-26 om vurdering av individuell refusjon sier følgende:

Statens legemiddelverk kan når særlige grunner taler for det, bestemme at utgifter til et legemiddel som oppfyller vilkårene i § 14-9, jf. § 14-10 og § 14-11, eller som er funnet refusjonsverdig etter § 14-29, bare kan refunderes etter søknad for den enkelte pasient, jf. blåreseptforskriften § 3.

I vurderingen av om særlige grunner foreligger skal Statens legemiddelverk ta hensyn til om:

- a) legemiddelbehandlingen er kostbar,*
- b) bruk er aktuelt for en liten pasientgruppe,*
- c) legemidlets indikasjon er videre enn refusjonsverdig indikasjon,*
- d) det foreligger fare for misbruk av refusjonsordningen, herunder bruk utenfor refusjonsbetingelsene,*
- e) det foreligger mulighet for bruk av legemidlet uavhengig av indikasjon eller særskilte vilkår, og*

f) det er lite hensiktsmessig å definere generelle refusjonsbetingelser.

Ut fra legemiddelforskriften er det flere forhold i denne saken som taler for at legemidlet egner seg best for individuell refusjon:

1. Legemiddelbehandlingen er kostbar
2. Dette er en meget liten pasientgruppe.
3. Pasientgruppen synes å ha en uklar avgrensning og erfaringen med å stille diagnosen er antagelig liten. Om man skal starte opp behandling vil derfor antagelig ha stort innslag av vurdering av det enkelte barns situasjon. Ut fra dette kan det synes lite hensiktsmessig å definere generelle refusjonsbetingelser.

Helsedirektoratet ved HELFO (Helsetjenesteforvaltningen) mottok ingen søknader om refusjon av IGF-1 i 2007 og 2008. Man mottok imidlertid to søknader som ble innvilget i 2006. Ved søknader om individuell refusjon etter Legemiddelforskriftene § 3b vurderer Helsetjenesteforvaltningen følgende forhold:

- Sjeldenhet
- At søknaden er framsatt av relevant spesialist
- Dokumentasjon for at behandlingen har effekt. For sjeldne sykdommer stilles det relativt lave krav til dokumentasjon.

Det er rimelig å anta at pasienter med alvorlig IGF-1 mangel vil oppfylle disse kravene. Dette betyr at det er sannsynlig at Helsetjenesteforvaltningen vil innvilge alle slike søknader så lenge det er dokumentert at pasienten oppfyller vilkårene for indikasjonen. Å bestemme at legemidlet kun kan refunderes etter individuell søknad vil derfor kun medføre et unødvendig fordyrende administrativt ledd.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket vurderer det slik at det er overvekt av sannsynlighet for at mecasepmin (Increlex) oppfyller de faglige vilkårene (jf. Legemiddelforskriftens § 14-13) for opptak på blå resept. Mecasermin (Increlex) tas derfor opp på blå resept under blåreseptforskriftens § 2.

Statens legemiddelverk, 10-02-2009

Kristin Svanqvist
seksjonssjef

Lars Granum
seniorrådgiver

8 REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Increlex. Tilgjengelig på www.legemiddelverket.no når legemidlet blir tilgjengelig. 2009.
2. Laron Z. Natural history of the classical form of primary growth hormone (GH) resistance (Laron syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999 Apr;12 Suppl 1:231-49.
3. Laron Z. The essential role of IGF-I: lessons from the long-term study and treatment of children and adults with Laron syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec;84(12):4397-404.
4. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Approval Package for: Application number NDA 21-839. Medical review.
http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021839_S000_Increlex_MedRpdf. 2005.
5. Coste J, Letrait M, Carel JC, Tresca JP, Chatelain P, Rochiccioli P, et al. Long-term results of growth hormone treatment in France in children of short stature: population, register based study. *BMJ.* 1997 Sep 20;315(7110):708-13.
6. Aarskog D, Bjerknes R. Veksthormonbehandling ved idiopatisk kortvoksthet. *Pediatrisk Endokrinologi.* 2000;14:5-15.
7. Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J, Kuntze J, Underwood LE. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):902-10.
8. WHO 2006. WHO Child growth Charts 0-5 years.
http://www.who.int/childgrowth/standards/height_for_age/en/index.html. 2006.
9. WHO 2007. WHO Growth Reference Data for 5 - 19 years.
http://www.who.int/growthref/who2007_height_for_age/en/index.html. 2007.
10. Rosenbloom AL. The role of recombinant insulin-like growth factor I in the treatment of the short child. *Curr Opin Pediatr.* 2007 Aug;19(4):458-64.
11. Laron Z, Lilos P, Klinger B. Growth curves for Laron syndrome. *Arch Dis Child.* 1993 Jun;68(6):768-70.
12. Levitsky LL. Defining the role of IGF-I therapy for short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):813-4.
13. Riksförbundet för Rörelsehindrade Barn och Ungdomar. Vad är kortväxthet?
http://www.rbuse/fileserver/RBU_Kortvaxthet_intpdf. 2007.
14. NICE. Technology Assessment Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/HGHFinalProtocolpdf>. 2008.
15. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFranchi S, Johanson A. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Feb;82(2):418-20.
16. Maghnie M, Ambrosini L, Cappa M, Pozzobon G, Ghizzoni L, Ubertini MG, et al. Adult height in patients with permanent growth hormone deficiency with and without multiple pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2900-5.

17. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002 Mar;156(3):230-40.
18. Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Sep;67(3):407-12.
19. Sandberg DE, Colman M. Growth hormone treatment of short stature: status of the quality of life rationale. *Horm Res.* 2005;63(6):275-83.
20. Radcliffe DJ, Pliskin JS, Silvers JB, Cuttler L. Growth hormone therapy and quality of life in adults and children. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(8):499-524.
21. Hull KL, Harvey S. Growth hormone therapy and Quality of Life: possibilities, pitfalls and mechanisms. *J Endocrinol.* 2003 Dec;179(3):311-33.
22. Johansen H, Andresen IL, Naess EE, Hagen KB. Health status of adults with short stature: a comparison with the normal population and one well-known chronic disease (rheumatoid arthritis). *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:10.
23. Theunissen NC, Kamp GA, Koopman HM, Zwinderman KA, Vogels T, Wit JM. Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. *J Pediatr.* 2002 May;140(5):507-15.
24. Downie AB, Mulligan J, McCaughey ES, Stratford RJ, Betts PR, Voss LD. Psychological response to growth hormone treatment in short normal children. *Arch Dis Child.* 1996 Jul;75(1):32-5.
25. Boulton TJ, Dunn SM, Quigley CA, Taylor JJ, Thompson L. Perceptions of self and short stature: effects of two years of growth hormone treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1991;377:20-7; discussion 8.
26. Norrby U, Nordholm L, Andersson-Gare B, Fasth A. Health-related quality of life in children diagnosed with asthma, diabetes, juvenile chronic arthritis or short stature. *Acta Paediatr.* 2006 Apr;95(4):450-6.
27. Bryant J, Cave C, Mihaylova B, Chase D, McIntyre L, Gerard K, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2002;6(18):1-168.
28. Joshi AV, Munro V, Russell MW. Cost-utility of somatropin (rDNA origin) in the treatment of growth hormone deficiency in children. *Curr Med Res Opin.* 2006 Feb;22(2):351-7.
29. Sandberg DE, MacGillivray MH, Clopper RR, Fung C, LeRoux L, Alliger DE. Quality of life among formerly treated childhood-onset growth hormone-deficient adults: a comparison with unaffected siblings. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Apr;83(4):1134-42.
30. Rekers-Mombarg LT, Busschbach JJ, Massa GG, Dicke J, Wit JM. Quality of life of young adults with idiopathic short stature: effect of growth hormone treatment. Dutch Growth Hormone Working Group. *Acta Paediatr.* 1998 Aug;87(8):865-70.
31. Busschbach JJ, Rikken B, Grobbee DE, De Charro FT, Wit JM. Quality of life in short adults. *Horm Res.* 1998;49(1):32-8.
32. Nord E. Health status index models for use in resource allocation decisions. A critical review in the light of observed preferences for social choice. *Int J Technol Assess Health Care.* 1996 Winter;12(1):31-44.
33. He Q, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Population-based body mass index reference values from Goteborg, sweden: birth to 18 years of age. *Acta Paediatr.* 2000 May;89(5):582-92.
34. Sælensminde K. Helseeffekter i samfunnsøkonomiske analyser. Rapport IS-1435 Sosial- og Helsedirektoratet. 2007.
35. Nord E. Cost-value analysis in health care. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.