

Alleen kinderarts-endocrinoloog kiest medicatie

# Gerust groeien

dr. C. Noordam, voorzitter, namens de Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Correspondentieadres:  
C.Noordam@cukz.umcn.nl;  
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Afzonderlijke leden van de Adviesgroep Groeihormoon hebben in de afgelopen jaren door hen geïnitieerd en uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek verricht dat mede is gefinancierd met subsidies van Ferring Pharmaceuticals, Lilly, Novo Nordisk en Pfizer.

beeld: Corbis

Sommige kinderen zijn gebaat bij een groeihormoonbehandeling. Alleen de kinderarts-endocrinoloog is dan gemachtigd om medicatie voor te schrijven. Veiligheid en effectiviteit staan daarbij voorop. En dus is de tijd nog niet rijp voor biosimilar groeihormoonpreparaten, aldus de Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde.



## Het totale groeisysteem is ingenieus, maar kwetsbaar voor ontsporing

**N**atuurlijk groeihormoon (GH) stimuleert de groei van de cellen in het lichaam. Het wordt door de hypofyse geproduceerd en in het bloed uitgescheiden en speelt een sleutelrol bij de groei van kinderen. Groeihormoon stimuleert de groeischijven zowel direct als via andere groeifactoren, zoals *insulin-like growth factor I* (IGF-I) dat in de lever wordt geproduceerd en ook in het bloed circuleert. Vrijwel alle cellen in het lichaam hebben receptoren voor GH en IGF-I.

Daar groeihormoon mechanismen in gang zet om zo nodig de eigen werking te verminderen, is er onder normale omstandigheden een goede balans tussen stimulatie en remming van de celgroei. Bovendien heeft GH in min of meerdere mate invloed op de meeste andere hormonen in het lichaam.

Andersom hebben andere hormonen in allerlei stoffen invloed op de spiegels en werking van GH en IGF-I. Het totale systeem is ingenieus, maar tegelijkertijd kwetsbaar voor ontsporing. Hogere GH-spiegels leiden bijvoorbeeld tot lagere insulinegevoeligheid en daardoor tot een verhoogd risico op diabetes type 2.<sup>1 2</sup>

In het laboratorium hebben GH en vooral IGF-I een stimulerende werking op de groei van tumoren.<sup>3-5</sup> Daarnaast wijst onderzoek bij patiënten met chronisch verhoogde GH-spiegels (acromegalie) ten gevolge van de overproductie van groeihormoon uit dat bij hen het risico op tumoren twee- tot driemaal is verhoogd.<sup>6 7</sup> Recente meta-analyses laten zien dat mensen met de hoogste IGF-I-spiegels een verhoogd risico hebben op colorectale tumoren.<sup>8-12</sup>

### Diabetes

GH is een anabool hormoon dat de werking van insuline vermindert. Het is daarom essentieel dat de veiligheid van de behandeling met een recombinant groeihormoonpreparaat (zie kader op blz. 322) zowel op de middellange (4 tot 5 jaar) als de lange termijn wordt onderzocht. Dergelijk onderzoek moet plaatsvinden binnen state-of-the-art-studies en onder leiding van senior kinderarts-endocrinologen met onderzoekservaring. Dit is nodig omdat GH binnen de kinderendocrinologie vaak wordt toegepast om de groei te stimuleren van een zich nog ontwikkelend gezond individu. Zonder gedetailleerde studiegegevens over de effecten van een recombinant groeihormoonpreparaat op groei, lichaamsproporties,



## Groeihormoonpreparaten

- **Recombinante geneesmiddelen** zijn producten waarvan de actieve bestanddelen in levende cellen worden geproduceerd. Productie en purificatie zijn zeer complexe processen die bestaan uit vele fasen. Tijdens deze cascade herbergt elke stap een risico, namelijk dat de eigenschappen van het eindproduct veranderen en/of contaminatie met pathogenen uit donorcellen optreedt. Recombinante geneesmiddelen hebben een verhoogd risico op het induceren van immunogeniciteit. Bovendien werken recombinante producten species-specifiek, waardoor preklinische resultaten bij onderzoek met dieren een slecht voorspellend vermogen hebben met betrekking tot de resultaten bij mensen.<sup>1-3</sup>
- De eerste **referentie recombinant groeihormoonproducten** zijn meer dan twintig jaar geleden ontwikkeld. Elk referentieproduct is voor een bepaald indicatiegebied geregistreerd nadat in gerandomiseerde, gecontroleerde klinische en/of langetermijnstudies was aangetoond dat het daarvoor effectief en veilig bleek. Om het effect van hogere doses te bepalen, zijn groeihormoon dosis-responsstudies verricht. Vele klinische studies, uitgevoerd over de hele wereld, resulteerden in de registratie van meerdere referentie recombinant groeihormoonpreparaten voor uiteenlopende onderzochte indicatiegebieden.
- **Biosimilars** zijn kopieproducten van biotechnologische geneesmiddelen. Twee onafhankelijk ontwikkelde cellijnen mogen echter niet als identiek worden beschouwd. Biotech geneesmiddelen zijn zodoende niet voor 100 procent te kopiëren. De naam biosimilar groeihormoon wordt daarom gebruikt om de gelijksoortigheid met de referentie groeihormoonpreparaten aan te duiden (*similar*) en niet de gelijkheid (generiek). Dit betekent dat, ook al is de aminozuursequentie identiek aan een referentie groeihormoonpreparaat (zelfde bio-equivalentie), er in het productieproces veranderingen kunnen zijn opgetreden. Voorbeelden hiervan zijn posttranslationele modificaties of procesgerelateerde onzuiverheden. Hierdoor kunnen er verschillen bestaan in de effectiviteit en/of veiligheid.

### Noten

1. Crommelin D et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low-molecular weight pharmaceuticals. *EJHPS* 2005; 11: 11-7.
2. Declerck P Ensuring patient safety in the era of biosimilars. *Scripnews* 2007; 3252: 6-7.
3. Giezen T, Mantel-Teeuwisse A, Straus S, et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA* 2008; 300: 1887-96.

insulinegevoeligheid, vetspiegels, bloeddruk, lichaamssamenstelling (door middel van een DEXA-scan ofwel botdichtheidsmeting) en nauwkeurige geregistreerde bijwerkingen, is niet te concluderen dat er *geen* verhoogd risico bestaat op (bepaalde) maligniteiten, de ontwikkeling van diabetes type 2 of afwijkende immuniteit. Ook na registratie van een groeihormoonpreparaat moet de veiligheid op zeer lange termijn nog worden gevolgd met post-marketing registratiedatabases.

### Kritisch

In de afgelopen twintig jaar zijn veel gedetailleerde langetermijnstudies verricht met referentie recombinant groeihormoonpreparaten, zowel voor als na de registratie voor verschillende indicatiegebieden. De resultaten zijn uitgebreid besproken tijdens congressen en gepubliceerd in *high-ranking, peer-reviewed* tijdschriften. De beroepsgroep heeft alle kansen gekregen om de studies op hun wetenschappelijke waarde te toetsen. Daardoor is veel kennis en ervaring opgedaan en zijn kinderarts-endocrinologen overtuigd van de effectiviteit en de veiligheid op middellange termijn van referentiepreparaten. Dat ligt anders als het gaat om de werkzaamheid en veiligheid van biosimilar groeihormoon. Op dit moment zijn er namelijk nog geen publicaties in *peer-reviewed* tijdschriften over resultaten daarvan bij kinderen en op een termijn van tenminste vier tot vijf jaar. Omdat er zich in het productieproces kleine veranderingen in de structuur en de werking van een biosimilar groeihormoon kunnen voordoen, is niet uit te sluiten dat er tijdens langduriger behandeling verschillen kunnen optreden in de effectiviteit en/of de veiligheid ten opzichte van de referentie groeihormoonpreparaten. Ook zijn er nog geen effecten bekend van biosimilar groeihormoon op de insulinegevoeligheid, vetspiegels, bloeddruk en lichaamssamenstelling.

### Registratie

De Europese wetgeving kent sinds 2004 de mogelijkheid van vereenvoudigde toelating van biosimilars (Richtlijn 2004/27/EG, art 10.4). De overweging hiervoor komt voort uit de aanname dat er van de referentie groeihormoonpreparaten langetermijnresultaten beschikbaar zijn over effectiviteit en veiligheid. Volgens de EMEA hoeven die niet te worden gereproduceerd in geval van een biosimilarpreparaat, mits kan worden aangetoond dat het biosimilarpreparaat bio-equivalent is en dat er geen beduidende verschillen bestaan in effectiviteit

## SAMENVATTING

- In Nederland zijn kinderarts-endocrinologen als enigen gemachtigd om groeihormoonpreparaten voor te schrijven voor de behandeling van kinderen.
- Zij dienen te bepalen welk groeihormoonpreparaat de hoogste mate van zekerheid biedt ten aanzien van effectiviteit en veiligheid.
- Die mate van zekerheid is op dit moment niet beschikbaar voor biosimilar groeihormoonpreparaten.
- Zonder toestemming van de kinderarts-endocrinoloog mag geen ander groeihormoonpreparaat (referentie of biosimilar groeihormoonpreparaat) worden geleverd dan hij voorschrijft.

en veiligheid in vergelijking met de referentiepreparaten.<sup>13</sup>

Bij recentelijk geregistreerde biosimilar groeihormoonpreparaten verleende de EMEA een registratie op basis van een slechts negen tot twaalf maanden durende studie bij groeihormoondeficiënte kinderen. Uitgangspunt hierbij was dat dit de meest sensitieve groep is om zowel de effectiviteit als de veiligheid bij te

testen. Bovendien verleende de EMEA goedkeuring voor alle bestaande groeihormoonindicaties, zonder dat de werkzaamheid en de veiligheid van biosimilar groeihormoon voor die verschillende ziektebeelden waren getoetst. Dit deed de EMEA ondanks dat ze zelf stelt dat 'indien de referentiepreparaten

gebruikt worden voor verschillende ziekten, de effectiviteit en veiligheid van het biosimilar preparaat ook getoetst zouden moeten worden voor de verschillende ziekten.<sup>14</sup> Daarnaast is onbekend of bij het geven van hogere doseringen van biosimilar groeihormoon, zoals aan kinderen met een te kleine lengte na een SGA-geboorte (*small for gestational age*), aan kinderen met chronisch nierfalen of aan meisjes met het Turnersyndroom, de behandeling even veilig en effectief is.

### Creutzfeldt-Jakob


Bij referentie groeihormoonpreparaten kunnen, zelfs na lange tijd, al dan niet zeldzame bijwerkingen optreden. Om die reden bestaan hiervoor al jaren langetermijnsurveillanceprogramma's.<sup>15 16</sup> Om eventuele bijwerkingen te kunnen relateren aan een bepaald product, is het van belang kinderen niet te laten overstappen van het ene groeihormoonpreparaat naar een ander.<sup>17 18</sup> In ons omringende landen, zoals Frankrijk, Zweden en Noorwegen, is in

de wet vastgelegd dat er geen substitutie van biologische medicatie mag plaatsvinden. De Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde is van mening dat kinderen die worden behandeld met een referentie groeihormoonpreparaat, nooit mogen worden overgezet op een biosimilar groeihormoonpreparaat.

In het verleden is de beroepsgroep geconfronteerd met het na jaren optreden van onvoorziene bijwerkingen van een groeihormoonbehandeling (ziekte van Creutzfeldt-Jakob). Kinderarts-endocrinologen zijn zich zodoende zeer bewust van mogelijke toekomstige risico's voor de patiënt. Bij beslissingen rond het voorschrijven is dan ook een zeer belangrijke rol weggelegd voor betrouwbare langetermijnresultaten over de effectiviteit en veiligheid van een groeihormoonproduct. Dit vloeit voort uit de verantwoordelijkheid van de arts voor de behandeling van zijn patiënten: in dit geval kinderen die nog volledig in ontwikkeling zijn.<sup>14 19-21</sup> Op dit moment zijn in Nederland referentie groeihormoonpreparaten beschikbaar waarbij de zekerheid over de veiligheid op de lange termijn groter is dan bij biosimilar groeihormoonpreparaten.

### Verantwoording

In Nederland zijn kinderarts-endocrinologen als enigen gemachtigd om groeihormoonpreparaten voor te schrijven voor de behandeling van kinderen. De medisch specialisten van de Adviesgroep Groeihormoon zijn verantwoordelijk voor de gevolgen van de behandeling, zowel op de korte als de lange termijn. Ze zijn dan ook verantwoording verschuldigd aan kinderen en hun ouders.

Volgens de Adviesgroep zijn kinderarts-endocrinologen de enigen die dienen te bepalen welk groeihormoonpreparaat de hoogste mate van zekerheid biedt ten aanzien van effectiviteit en veiligheid voor verschillende indicatiegebieden bij kinderen – dus niet alleen voor kinderen met een groeihormoondeficiëntie – en voor verschillende doseringen. Die mate van zekerheid is op dit moment niet aanwezig voor de biosimilar groeihormoonpreparaten. Ook is de Adviesgroep Groeihormoon van mening dat zonder de toestemming van de kinderarts-endocrinoloog geen ander groeihormoonpreparaat (referentie of biosimilar groeihormoonpreparaat) mag worden geleverd dan hij voorschrijft. Kinderen die al worden behandeld met een referentie groeihormoonpreparaat, mogen dus nooit worden overgezet op een biosimilar groeihormoonpreparaat. 

## Er zijn nog geen effecten bekend van biosimilar groeihormoon op de insulinegevoeligheid



De literatuurlijst, de site van de Stichting Kind en Groei en een eerder MC-artikel over biosimilars vindt u via dit artikel op [www.medischcontact.nl](http://www.medischcontact.nl).

Referenties

1. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *The Lancet* 2000; 355: 610-3.
2. Sandhu M. Insulin-like growth factor-I and risk of type 2 diabetes and coronary heart disease: molecular epidemiology. *Endocr Dev* 2005; 9: 44-54.
3. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000; 21: 215-44.
4. Wu Y, Yakar S, Zhao L et al. Circulating insulin-like growth factor-I levels regulate colon cancer growth and metastasis. *Cancer Res* 2002; 62: 1030-5.
5. Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM: Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol* 2006; 64: 115-21.
6. Renehan AG, O'Connell J, O'Halloran D et al. Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. *Horm Metab Res* 2003; 35: 712-25.
7. Ayuk J, Sheppard M. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9 (1) :33-9.
8. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91: 620-5.
9. Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA et al. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 345-9.
10. Palmqvist R, Hallmans G, Rinaldi S et al. Plasma insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, and risk of colorectal cancer: a prospective study in Northern Sweden. *Gut* 2002; 50: 642-6.
11. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 505-18.
12. Donovan EA, Kummar S. Role of insulin-like growth factor-IR system in colorectal carcinogenesis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008; 66: 91-8.
13. European Medicines Agency (EMA). CHMP/437/04: Guideline on similar biological medicinal products. 2005
14. European Medicines Agency (EMA). Questions and Answers on biosimilar medicines. June 22 2007.
15. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-1985: a cohort study. *The Lancet* 2002; 360: 273-7.
16. Darendeliler F. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res* 2007; 68: S41-7.
17. KNMP/WINAp. Handleiding Geneesmiddelssubstitutie. 2006; september: 13-4.
18. Schoonderbeek C, Lisman J. Biologicals nooit vervangen. *PW*; oktober 2007; 21.
19. Ranke MB. New preparations comprising recombinant human growth hormone: deliberations on the issue of biosimilars. *Horm Res* 2008; 69: 22-8.
20. Franken A, Lekkerkerker F. Goed gekopieerd. *Medisch Contact* 2008; 49: 2061-3.
21. Pavlovic M, Girardin E, Kapetanovic L, Ho K, Trouvin JH. Similar biological medicinal products containing recombinant human growth hormone: European Regulation. *Horm Res* 2008; 69: 14-21.