

AVIS DE LA COMMISSION

5 janvier 2000

31 mai 2000

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans  
par arrêté du 24 janvier 1997- (J.O. du 29 janvier 1997)

**GENOTONORM KABIVIAL 4 UI (1,3 mg)/1 ml, avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (B/1 cartouche)**

**GENOTONORM KABIVIAL 16 UI (5,3 mg)/1 ml, avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (B/1 cartouche)**

**GENOTONORM 16 UI (5,3 mg)/1 ml, avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (B/1 cartouche)**

**GENOTONORM 36 UI (12mg)/1 ml, avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (B/1 cartouche)**

**Laboratoires PHARMACIA UPJOHN S.A.**

Liste I

Date des AMM : 11 mars 1991 et 18 novembre 1992 (GENOTONORM 36 UI (12 mg)/1 ml)

Prescription restreinte (prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladie métaboliques - médicament soumis à surveillance pendant le traitement)

Médicament d'exception

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Demande d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'indication du déficit somatotrope chez l'adulte.

<b>I - CARACTERISTIQUES ACTUELLES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b>
---

**Principe actif :** Somatropine

**Indications thérapeutiques :**

**Chez l'enfant :**

- retard de croissance lié à un déficit somatotrope ou associé à une dysgénésie gonadique (syndrome de Turner)
- retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère.

**Chez l'adulte :**

traitement substitutif par hormone de croissance chez les patients présentant un déficit somatotrope confirmé par deux tests dynamiques.

Les patients doivent aussi répondre aux critères suivants :

- déficits acquis pendant l'enfance : les patients dont le déficit somatotrope a été diagnostiqué pendant l'enfance doivent être réévalués et leur déficit en hormone de croissance confirmé avant que le traitement substitutif par hormone de croissance ne soit instauré.
- déficit acquis à l'âge adulte : les patients doivent avoir un déficit somatotrope secondaire à une pathologie hypothalamique ou hypophysaire et au moins un autre déficit hormonal diagnostiqué (excepté la prolactine), et substitué, avant que le traitement substitutif par hormone de croissance ne soit instauré.

**Posologie :**

La posologie doit être adaptée à chaque patient, en fonction du poids ou de la surface corporelle.

Les points d'injection devront varier pour éviter l'apparition de lipoatrophies

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope :

la posologie recommandée est de 0,07 à 0,10 UI (0,025 à 0,035 mg)/kg de poids corporel et par jour, en injection sous-cutanée ou intramusculaire, soit environ 2,1 à 3 UI (0,7 à 1 mg)/m<sup>2</sup> par jour.

Déficit en hormones de croissance chez l'adulte :

la posologie recommandée pour débiter le traitement est de 0,018 UI (0,006 mg)/kg et par jour. La dose doit être augmentée progressivement en fonction des besoins du patient jusqu'à un maximum de 0,036 UI(0,012 mg)/kg par jour.

Les effets secondaires, de même que la détermination du taux sérique d'IGF-1 sérique devront guider l'adaptation de la posologie.

La dose minimale efficace devra être utilisée, et les besoins peuvent diminuer avec l'âge.

Petite taille dans le syndrome de Turner :

la posologie recommandée est de 0,14 UI (0,045 à 0,05 mg)/kg et par jour, soit 4,3 UI(1,4 mg)/m<sup>2</sup> de surface corporelle et par jour.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique :

La posologie recommandée est de 0,14 (0,045 à 0,05 mg)/kg de poids corporel et par jour ou de 4,3 UI/m<sup>2</sup> (1,4 mg/m<sup>2</sup>) de surface corporelle et par jour. Des doses plus élevées peuvent être utilisées si la vitesse de croissance est trop faible. Il est possible qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire après 6 mois de traitement.

	<b>Posologie par jour</b>			
	UI/kg de poids corporel	mg/kg de poids corporel	UI/m <sup>2</sup> de surface corporelle	mg/m <sup>2</sup> de surface corporelle
<b>Enfant :</b> - Retard de croissance lié à un déficit somatotrope - syndrome de Turner - Insuffisance rénale chronique	0,07 – 0,1  0,14  0,14	0,025 – 0,035  0,045 – 0,05  0,045 – 0,05	2,1 – 3  4,3  4,3	0,7 – 1  1,4  1,4
<b>Adulte :</b> Déficit en hormone de croissance	0,018 – 0,036	0,006 – 0,012	-	-

**II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Inscription en octobre 1996 : Avis favorable dans les indications : le déficit somatotrope endogène, la petite taille liée à un syndrome de Turner et dans le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère. Avis défavorable à la prise en charge du déficit somatotrope chez l'adulte.

Audition du laboratoire en novembre 1996 : Aucun élément scientifique nouveau n'a été présenté par rapport au dossier initial. Le réexamen du niveau de service médical rendu serait possible si le laboratoire déposait de nouveaux éléments d'évaluation thérapeutique probants et dûment documentés.

Décembre 1997 : nouvel examen dans l'indication déficit somatotrope de l'adulte. Le dossier correspond plus à un nouvel argumentaire sur les effets de l'hormone de croissance chez l'adulte qu'à des données complémentaires. En l'absence d'éléments fondamentalement nouveaux, l'avis défavorable est maintenu.

### III - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

#### Classement dans la classification ATC 1999

H : Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues  
01 : Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues  
A : Hormones de l'antéhypophyse et analogues  
C : Somatropine et analogues  
01 : Somatropines

#### Classement dans la nomenclature ACP

H : Hormones  
C2 : Déficit en somathormones et/ou retard de croissance  
P1 : Hormones somatotropes

#### Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique et le cas échéant à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

	MAXOMAT	UMATROPE	NORDITROPINE	SAIZEN	ZOMACTON
DSE	+	+	+	+	+
TURNER	+	+	+	+	
IRC		+	+	+	
RCIU	+				
DSA		+	+		

DSE : déficit somatotrope de l'enfant

DSA : déficit somatotrope de l'adulte

IRC : retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère.

### IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Réévaluation du service médical rendu

#### Indications prises en charge :

Une étude issue d'une base de données internationale « KIGS » porte sur 369 patients ayant atteint la taille définitive et issus d'un groupe de 10 657 patients. Le gain final observé, à la posologie moyenne de 0,5 UI/kg/semaine, était de 1,5 DS (différence de taille avant et après le traitement) correspondant à une croissance de 8 à 9 cm.

Les données du KIGS permettent d'analyser l'évolution des pratiques dans le temps et entre les pays. On note, qu'entre 1987 et 1997, la taille des patients avant le traitement a augmenté de 0,4 DS et que les âges extrêmes sont décalés de 9,4 ans

Dans l'attente de la réévaluation de ces spécialités, le maintien de la prise en charge de GENOTONORM est justifié.

### **Demande d'inscription :**

#### **- déficit somatotrope de l'adulte :**

Un traitement par hormone de croissance apporterait aux patients certains bénéfices comme des modifications de la composition corporelle (diminution de la masse grasse et augmentation de la masse maigre), de la paroi vasculaire (baisse de l'épaisseur de l'intima-média), une augmentation modérée de la densité osseuse, des performances physiques et de la qualité de vie.

Quant à la tolérance, on ne dispose de données qu'à court et moyen terme. Les effets indésirables sont essentiellement liés à la rétention hydrosodée et se manifestent par la survenue d'œdème des chevilles, d'une prise de poids, des arthralgies et des myalgies (qui disparaissent souvent avec une diminution des doses).

La survenue de ces effets indésirables peut être limitée par une mise sous traitement progressive à partir de doses faibles (de l'ordre de 0,003 à 0,005 mg/kg/jour).

De l'avis des spécialistes, vu les contraintes imposées (1 injection quotidienne), seuls les sujets percevant (au delà de la correction des anomalies décrites ci-dessus) une amélioration très sensible de leur qualité de vie poursuivront le traitement au delà de 3 à 6 mois.

Le déficit somatotrope de l'adulte est une pathologie qui entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie chez certains de ces patients.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique pour le déficit somatotrope.

Le rapport efficacité tolérance dans cette indication est mal évalué à moyen et long terme.

Le service médical rendu est modéré.

### **Amélioration du service médical rendu**

Dans le déficit somatotrope chez l'adulte, l'amélioration du service médical rendu est modeste (niveau III) en terme de qualité de vie chez certains patients.

### **Stratégie thérapeutique recommandée**

Dans le retard de croissance lié à un syndrome de Turner chez l'enfant, il faut noter que l'induction pubertaire peut, si elle est réalisée de façon inadéquate, annuler l'effet du traitement sur la taille adulte.

Dans le déficit acquis somatotrope à l'âge adulte : les patients doivent avoir un déficit somatotrope secondaire à une pathologie hypothalamique ou hypophysaire et au moins un autre déficit hormonal diagnostiqué (excepté la prolactine), ainsi qu'un traitement substitutif adapté avant que le traitement substitutif par hormone de croissance ne soit instauré.

en 1987 à 11,4 ans en 1997. Cette évolution va dans le sens d'un traitement de formes plus « limites » de déficit en hormone de croissance.

Dans le syndrome de Turner, les données issues du « KIGS » portent sur 979 patientes ayant une taille adulte. Le gain total est de l'ordre de 5,8 à 6,7 cm, soit une taille moyenne de 150 cm contre une taille adulte projetée de 144 cm avant le traitement.

Dans l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'enfant prépubère, les données du « KIGS » portent sur 620 enfants. Après 4 années de traitement par GH, la taille moyenne des enfants sous traitement conservateur (pour leur IRC), corrigée par rapport à la taille moyenne parentale, s'est améliorée en passant de - 2,8 DS à -1,8 DS et les enfants dialysés ont vu leur taille moyenne passer de -2,8 DS à -1,6 DS.

Une analyse de la littérature permet d'obtenir les informations suivantes concernant :

- le retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant :

L'ensemble des données sont cohérentes pour indiquer un effet statural bénéfique chez ces patients traités à court et moyen terme. Les patients ayant un déficit sévère et précoce, sont ceux qui répondent le mieux.

Chez le patient « moyen », le gain final observé est de 0,7 à 1 DS en 2 à 3 ans aux doses actuellement utilisées, faisant passer le patient de - 2,4 DS à - 1,6 DS.

A long terme, le but recherché est de corriger la taille adulte et le handicap social associé aux petites tailles extrêmes.

L'hétérogénéité des patients traités rend l'analyse des données à long terme particulièrement difficile.

Le niveau du service médical rendu est important.

Dans cette indication, le traitement par hormone de croissance concerne environ 4000 patients.

- retard de croissance lié à un syndrome de Turner chez l'enfant :

le traitement par hormone de croissance permet aux patientes d'obtenir des tailles adultes dans la limite inférieure de la zone normale.

Le niveau du service médical rendu est important.

- retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère :

L'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'un ralentissement de la vitesse de croissance quand la fonction rénale s'abaisse en dessous de 30 ml/mn/1,73m<sup>2</sup>.

Le traitement par hormone de croissance permet de réduire la sévérité du pronostic statural spontané et agit nettement sur la vitesse de croissance.

On ne dispose pas de données interprétables sur les tailles adultes après traitement (12 observations sur 620 sujets suivis).

Le niveau du service médical rendu est important.

De plus, il est recommandé de débiter les traitements à des posologies faibles (**inférieures à celles de l'AMM**) de l'ordre de 0,003 à 0,005 mg/kg/jour et d'ajuster la dose en fonction de la concentration plasmatique de l'IGF-1 (cette posologie peut être parfois trop forte pour des patients ayant un surpoids important).

En théorie, on peut augmenter les posologies jusqu'à 0,012 mg/kg/jour mais en pratique on arrive progressivement à des doses d'entretien de 0,006 à 0,007 mg/kg/jour.

**L'augmentation progressive de la posologie** permet de limiter la survenue d'effets secondaires

Il reste à définir des critères précis et objectivables d'identification des patients.

#### Population cible :

L'incidence du **déficit partiel** est estimée à 1/2 000 naissances, celle du **déficit total** à 1/10 000 naissances. A l'heure actuelle, environ 4 000 enfants sont traités en France pour des retards de croissance liés à un déficit en hormone de croissance.

L'incidence du **syndrome de Turner** est de l'ordre de 1 pour 2 000 à 2 500 naissances féminines, soit 150 à 180 nouveaux cas annuels. Actuellement 850 fillettes sont traitées en France pour un retard de croissance lié à un syndrome de Turner.

L'incidence de **l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère** est estimée à 60 - 70 nouveaux cas par an. Parmi ceux-ci, 50% présentent un retard statural nécessitant un traitement par hormone de croissance. On estime entre 6 et 10 ans le temps d'attente d'une greffe de rein, ce qui conduit à une prévalence de l'ordre de 200 à 300 patients.

Concernant le **déficit somatotrope chez l'adulte**, un dixième (soit 400 patients) des déficits acquis pendant l'enfance seraient traités à l'âge adulte. Des données épidémiologiques françaises estiment la prévalence du déficit acquis à l'âge adulte à environ 2 600 patients.

La population cible totale chez l'adulte en France serait de 3000 patients.

#### **Recommandations de la Commission de la Transparence**

La Commission souligne l'intérêt de la base de données « KIGS » mise en place par le laboratoire. Ce type d'analyse permet de mieux comprendre la démographie des patients traités et d'évaluer les facteurs de réponse au traitement mais des lacunes ne permettent pas d'obtenir toutes les informations souhaitées.

Avis favorable au maintien de l'inscription dans le retard de croissance lié à

- un déficit somatotrope endogène
- un syndrome de Turner.
- une insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication « traitement substitutif par hormone de croissance chez le sujet adulte

présentant un déficit somatotrope (diagnostic confirmé par deux tests dynamiques) » en accord avec les critères objectivables d'identification des patients justiciables de cette indication, définis dans la fiche d'information thérapeutique.

**La Commission demande qu'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte soit mis en place dès l'instauration du traitement, en collaboration avec l'Observatoire National des prescriptions et de la consommation des médicaments.**

Afin d'éviter le risque de dérive d'utilisation et de dépenses injustifiées, cette spécialité bénéficie du statut de **MEDICAMENT D'EXCEPTION** accompagné d'une **FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE** précisant la stratégie thérapeutique par indication.

Taux de remboursement : 100%

Le conditionnement est adapté à la posologie.