AVIS DE LA COMMISSION

Réunion n°5 du 18 septembre 1996

Réunion n°6 du 9 octobre 1996

GENOTONORM Kabivial 4 UI, 16 UI, avec conservateur, lyophilisat et solution pour usage parentéral (SC), cartouche B/1 et B/5

GENOTONORM Kabipen 16 UI, avec conservateur, lyophilisat et solution pour usage parentéral (SC), cartouche B/1 et B/5

GENOTONORM 36 UI, avec conservateur, lyophilisat et solution pour usage parentéral (SC), cartouche B/1 et B/5

Lab. Pharmacia S.A.

Somatropine (DCI)

Liste I

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 maladies métaboliques.

AMM des 08/08/88, 11/03/91, 18/11/92 - rectificatifs des 15/03/95 et 05/07/96

Caractéristiques de la demande :

Modification des conditions de prescription et de délivrance

Extension des indications thérapeutiques : déficit somatotrope de l'adulte

Sécurité sociale (liste des médicaments remboursables) - déjà agréés aux collectivités

I- CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE À PARTIR DE L'AMM

Principe actif

Le principe actif de GENOTONORM, la somatropine, est une hormone de croissance biosynthétique qui reproduit exactement la séquence de l'hormone somatotrope naturelle. Elle est produite par une souche d'E.Coli dont le génome a été modifié en incluant le plasmide codant de l'hormone de croissance.

Il s'agit d'un polypeptide à 191 acides aminés dont l'activité exprimée en UI ne doit pas être < 3 UI pour 1 mg de somatropine anhydre.

Forme galénique

Toutes les présentations sont en cartouches bicompartimentées qui assurent une reconstitution automatique de la solution injectable. GENOTONORM Kabipen 16 UI et GENOTONORM 36 UI sont adaptés à des stylos auto-injecteurs ; GENONORM Kabivial 4 UI et 16 UI sont administrés à l'aide de seringues.

Les cartouches sont additionnées d'un conservateur, le métacresol, susceptible d'entraîner de rares réactions allergiques et parfois douloureux au point d'injection.

Conditions d'utilisation :

Genotonorm ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni par le laboratoire. La solution reconstituée est stable 14 jours à une température entre +2° et +8°C. Les cartouches pour stylo ne doivent être utilisées qu'avec le stylo conçu pour chaque présentation.

Propriétés pharmacologiques

Les principaux effets de la somatropine sont induits par l'intermédiaire de la somatomédine C ou insulin-like growth factor (IGF-1). La somatotropine stimule la croissance cellulaire du squelette et des tissus mous en augmentant leur index mitotique. Elle est indispensable à la croissance post-natale par stimulation de la croissance longitudinale des os.

Au niveau métabolique, par un effet direct, l'hormone de croissance (GH) :

- a une action anabolisante sur la masse protéique corporelle ; elle augmente donc la masse musculaire
- stimule la libération d'acides gras des adipocytes et favorise la production d'énergie grâce aux réserves grasses corporelles
- favorise le stockage du glycogène et diminue l'oxydation du glucose. Son action hyperglycémiant contribue à maintenir stable la glycémie lors d'exercices physiques prolongés.

La GH exerce également des effets sur le métabolisme hydrominéral : elle augmente l'absorption intestinale du calcium et la calciurie, sans modification de la calcémie ; elle augmente la phosphatémie; elle favorise la rétention de sodium et du potassium. Elle a, en outre, un effet lactogène et augmente, par ailleurs, la contraction du ventricule gauche et le débit cardiaque.

Données de pharmacocinétique

Environ 80 % du produit est absorbé après injection sous-cutanée.

La cinétique plasmatique est semblable à celle de l'hormone naturelle. En dose unique, la concentration maximale dans le plasma est obtenue après 3 à 4 heures. Les concentrations plasmatiques et l'aire sous la courbe sont proportionnelles à la dose. En administration répétée, la courbe de concentration plasmatique au 7ème jour de traitement est superposable à celle du 1er jour de traitement.

Indications thérapeutiques

- Chez l'enfant :

- . Retard de croissance lié à un déficit somatotrope
- . Petite taille dans le syndrome de Turner
- . Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère.

- Chez l'adulte :

GENOTONORM est indiqué dans le traitement substitutif par hormone de croissance chez le sujet adulte présentant un déficit somatotrope (diagnostic confirmé par deux tests dynamiques).

Les patients doivent aussi répondre aux critères suivants :

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

Posologie et mode d'administration

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

La dose hebdomadaire devra être répartie en sept injections. Le point d'injection doit être variable pour prévenir l'apparition de lipoathrophies.

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope :

La dose recommandée est de 0,5 à 0,7 UI/kg de poids corporel par semaine (ou approximativement de 14 à 20 UI/m² de surface corporelle par semaine). Des doses plus élevées peuvent être utilisées.

Petite taille dans le Syndrome de Turner :

La posologie recommandée est de 1,0 UI/kg/semaine (soit 28 UI/m² de surface corporelle par semaine).

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique :

La dose recommandée est de 30 UI/m² de surface corporelle par semaine (ou approximativement 1 UI/kg de poids corporel par semaine). 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.

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :

La dose recommandée pour débiter le traitement est de 0,125 UI/kg par semaine administrée à raison d'une injection sous-cutanée quotidienne. La dose peut être augmentée progressivement en fonction des besoins du patient jusqu'à un maximum de 0,25 UI/kg par semaine.

Les effets secondaires, de même que la détermination du taux d'IGF-I sérique serviront de guide pour adapter la posologie. La dose minimale efficace devra être utilisée, et les besoins peuvent diminuer avec l'âge.

II MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Classement dans la classification ATC

Code ATC : H01AC01

H	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
H01	Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
H01A	Hormones de l'antéhypophyse et analogues
H01AC	Somatropine et analogues
H01AC01	Somatropine

Classement dans la nomenclature ACP

Nomenclature ACP : HC2P1

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

Médicaments à même visée thérapeutique :

Ce sont toutes les hormones de croissance biosynthétiques.

Médicaments de comparaison :

Ce sont toutes les hormones de croissance biosynthétiques, indication par indication pour ce qui les concerne.

III- CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RETARD DE CROISSANCE LIE A UN DEFICIT EN HORMONE DE CROISSANCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

La démonstration de l'efficacité de l'hormone de croissance se fonde sur des études cliniques ouvertes conduites chez des enfants âgés en moyenne de 7 à 10 ans. Les critères utilisés pour apprécier l'efficacité ont été : l'accélération de la vitesse de croissance (VC) et le rattrapage statural à moyen terme (1 à 3 ans de traitement) par rapport à la croissance normale (5 à 6 cm/an) dans la tranche d'âge étudiée.

Un essai prospectif ouvert, multicentrique, a inclus 51 enfants (32 impubères, 19 en cours de puberté). Le déficit en GH était associé à un retard de croissance avec une vitesse de croissance ≤ -1 DS par rapport à l'âge chronologique. La posologie était de 0,2 UI/kg, 3 fois par semaine. Chez les enfants impubères, après les 12 premiers mois de traitement, la VC est passée de $3,2 \pm 1,2$ cm à $8,1 \pm 1,5$ cm par an,

Par ailleurs, le suivi de 341 enfants traités sur 4 ans montre un gain de taille de 1,62 DS à l'issue des 4 années, 72 % du gain statural survenant au terme de 2 ans et 86,6 % au terme de la seule 1ère année.

Les études cliniques montrent un rattrapage statural particulièrement net la 1ère année, plus réduit l'année suivante.

La constitution de séries historiques montre qu'en l'absence de traitement substitutif par la GH, la taille adulte de ces enfants se situerait entre 130 et 150 cm chez les garçons et entre 130 et 140 cm chez les filles. La taille finale moyenne des enfants traités par GH est en moyenne de 161 cm chez le garçon et 150 cm chez la fille, ce qui les rapproche de la normalité. Toutefois la dispersion des résultats montre l'existence de variations inter-individuelles. La mise en évidence de facteurs prédictifs permettrait de mieux cerner les répondeurs.

Des études récentes ont mis en évidence l'intérêt de recommander le traitement par GH au plus jeune âge possible, dès que le diagnostic est établi avec certitude : les enfants traités avant l'âge de 3 ans ont une taille proche de la moyenne après 9 ans de traitement. Par ailleurs, la mise en place de nouveaux essais cliniques permettant de mieux définir les posologies d'attaque et d'entretien, de préciser les durées utiles de traitement, pourrait conduire à optimiser encore davantage le traitement.

L'administration par voie S.C. est en faveur d'une meilleure biodisponibilité et d'une vitesse de croissance supérieure par rapport à la voie I.M. En outre, l'effet sur la croissance est d'autant plus marqué que la fréquence des injections est plus grande, ce qui a conduit à recommander l'administration du traitement par voie S.C. 6 ou 7 jours/7.

La tolérance générale de l'hormone de croissance est considérée comme bonne. Des anticorps anti-hormone de croissance ont été retrouvés chez un petit nombre de patients, sans influence sur la croissance.

Service médical rendu

La croissance post-natale résulte de facteurs génétiques, environnementaux et/ou endocriniens. Dans ce dernier cas, le déficit en GH peut être congénital ou résulter de la destruction de l'hypophyse par une tumeur, une irradiation ou un traumatisme obstétrical. Il doit être évoqué chez tout enfant de < 2 ans, né avec une taille normale dont la vitesse de croissance est ralentie ou ayant des signes d'hypopituitarisme, ou chez tout enfant de > 2 ans, dont la vitesse de croissance est ralentie, en l'absence d'orientation plus évidente. Dans plus de 70% des cas (et 100% des déficits partiels), aucune cause décelable n'est identifiable. Le diagnostic repose sur la réalisation de 2 tests de stimulation à la GH. Un seul test ayant entraîné une réponse de GH > 20 μ UI/ml permet d'écarter le diagnostic.

Le déficit en hormone de croissance conduit au "nanisme" hypophysaire dont les conséquences familiales et sociales aboutissent souvent à une véritable exclusion.

Le handicap est particulièrement sévère.

La substitution d'hormones biosynthétiques à l'hormone extractive humaine a permis l'instauration de traitements à dose efficace sans risque de contamination infectieuse humaine. Il existe, toutefois, des effets indésirables potentiels liés au profil pharmacologique de la GH, qui nécessitent une surveillance médicale régulière des enfants pendant le traitement. En outre, la survenue de risques induits encore méconnus ne peut être écartée; il serait recommandé de tenir un registre des enfants traités.

Le traitement par hormone de croissance constitue le seul recours pour améliorer la taille de ces enfants .

Sa place dans la stratégie thérapeutique est particulièrement importante.

Amélioration du service médical rendu

Le traitement substitutif par hormone de croissance est le seul recours pour améliorer la taille des enfants ayant un déficit somatotrope avec un bon rapport efficacité/tolérance. Il en résulte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) pour la prise en charge thérapeutique de ces enfants, et ce d'autant plus que le déficit en hormone de croissance est profond.

Stratégie thérapeutique

L'incidence du déficit partiel est estimée à 1/2000 naissances, celle du déficit total à 1/10 000 naissances. A l'heure actuelle, environ 4000 enfants sont traités en France pour des retards de croissance liés à un déficit en hormone somatotrope.

La précocité du traitement paraît être un facteur important du résultat sur la taille définitive. Le suivi des enfants traités confirme que la poursuite du traitement permet le maintien du gain statural même si le rattrapage n'est en général plus significatif à partir de la 3^{ème} année de traitement.

RETARD DE CROISSANCE DANS LE SYNDROME DE TURNER

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Un essai clinique portant sur 34 fillettes atteintes de syndrome de Turner a conclu à l'efficacité du traitement par GH associée ou non à un androgène.

La vitesse de croissance est passée de $4,0 \pm 1,0$ cm à $6,1 \pm 0,9$ cm la 1^{ère} année dans le groupe GH seule, avec une bonne tolérance. Dans le groupe GH + androgène la VC a été plus élevée ; l'accélération de la vitesse de croissance semble l'emporter sur la maturation osseuse, mais le traitement s'accompagne d'effets indésirables virilisants

La posologie utilisée dans l'essai a été faible, de 0,4 à 0,7 UI/kg/semaine.

Les études ont permis de montrer un gain final moyen de 6,1 cm par rapport à la taille projetée. Toutefois, les doses utilisées ont été souvent inférieures à celles retenues ultérieurement par l'AMM et l'âge de mise sous traitement en général plus tardif qu'actuellement.

Des études en cours laissent présager de meilleurs résultats sur la croissance avec une posologie plus élevée, sans influence significative sur la maturation osseuse, permettant d'espérer une taille finale de 150 cm, voire plus.

Des anomalies de la tolérance aux glucides ont été observées avec l'hormone de croissance. Une hypertension intracrânienne bénigne accompagnée de céphalées, troubles visuels et oedème papillaire a été signalée. Celle-ci régresse à l'arrêt du traitement mais réapparaît lorsque la GH est réintroduite.

Service médical rendu

Le syndrome de Turner est caractérisé par une anomalie de nombre et/ou de structure qui porte sur le chromosome X. Il se caractérise, chez la fillette, par l'association d'un syndrome dysmorphique, d'une dysgénésie gonadique et d'une petite taille. Le diagnostic est fondé sur le caryotype, mais certains signes d'appel peuvent être visibles à l'échographie à partir du 2ème trimestre de la grossesse.

Le retard de croissance peut être présent dès la naissance. Il s'accroît progressivement pour atteindre - 2 DS vers 5-6 ans et - 4 DS à l'âge de 12-13 ans. Il n'y a pas de pic de croissance pubertaire et la croissance se prolonge au-delà de l'âge habituel. La taille adulte est atteinte entre 18 et 20 ans ; elle est de 142 cm en moyenne.

Le handicap est particulièrement sévère.

Le traitement par la GH exogène repose sur le renforcement de l'effet de la GH endogène. Il nécessite une dose nettement plus élevée que dans le traitement du déficit en GH.

L'efficacité est bien documentée avec un gain de croissance particulièrement net la 1ère année mais qui tend à diminuer les années suivantes. La poursuite du traitement a un effet favorable sur la taille définitive. Le gain final actuellement établi est de l'ordre de 6 cm en moyenne, mais ce chiffre pourrait être amélioré avec les nouvelles posologies.

Le traitement par hormone de croissance constitue actuellement le seul recours pour améliorer la croissance de ces enfants dont la petite taille est particulièrement handicapante, avec un bon rapport efficacité/tolérance.

Malgré les risques psychologiques liés à certains échecs thérapeutiques, la place de l'hormone de croissance dans la stratégie thérapeutique du syndrome de Turner est indiscutable.

Amélioration du service médical rendu

Même si la taille définitive reste en moyenne $\leq$ 150 cm chez les répondeurs, l'amélioration du service médical rendu est importante (niveau II).

Stratégie thérapeutique

L'incidence du syndrome de Turner est de l'ordre de 1 pour 2000 à 2500 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.

RETARD DE CROISSANCE CHEZ L'ENFANT INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE (IRC) PREPUBERE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Des études cliniques internationales non contrôlées ont été réalisées chez des enfants insuffisants rénaux chroniques (IRC) dialysés ou non. Les critères d'inclusion étaient :

- taille < - 2DS
- âge chronologique > 3 ans
- réduction $\geq$ 50 % de la filtration glomérulaire

La posologie utilisée a été en moyenne de 30 UI/m²/semaine (soit environ 1 UI/Kg) en injections SC 7 jours sur 7.

Dans le groupe des enfants IRC non dialysés, l'administration de GH a entraîné un gain statural significatif la première année, moins net la deuxième année, comme ce qui a été observé dans les autres indications des hormones de croissance. L'effet semble moins marqué lorsque les enfants sont dialysés.

Il n'a pas été mis en évidence d'accélération significative de la maturation osseuse. Le risque d'accélération de la détérioration de la fonction rénale a été évoqué, mais il n'a pas été observé d'élévation de la créatinémie ; quant au nombre de patients mis sous dialyse, il a correspondu à ce qui est attendu d'une population non traitée par GH.

Service médical rendu

L'insuffisance rénale chronique est en soi une pathologie grave et invalidante. Le retard de croissance, parfois très important, ne fait qu'aggraver le handicap déjà lié à cette maladie.

Chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale sévère (fonction glomérulaire, déterminée par la mesure de la clairance de la créatinine, diminuée d'au moins 50 %) associée à un retard de croissance, le traitement par hormone de croissance constitue le seul recours pour améliorer la taille de ces enfants, avec un bon rapport efficacité/tolérance. Le traitement de l'insuffisance rénale chronique devra avoir été instauré au préalable et être maintenu pendant toute la durée du traitement par GH.

La place de la GH dans la stratégie thérapeutique est importante.

Les données sur le long terme sont encore insuffisantes, notamment en terme de risque d'accélération de la dégradation de la fonction rénale. Celui-ci ainsi que les risques potentiels inhérents aux GH biosynthétiques utilisées à dose élevée (1 UI/Kg/semaine) en traitement prolongé, nécessitent d'être évalués dans le temps.

Amélioration du service médical rendu

Malgré les incertitudes liées à l'absence de recul, notamment sur la fonction rénale, l'utilisation de l'hormone de croissance chez les enfants insuffisants rénaux chroniques ayant un retard de croissance, constitue une amélioration du service médical rendu importante (niveau II).

Stratégie thérapeutique

L'incidence de l'IRC chez l'enfant prépubère est estimée à 50/70 nouveaux cas par an. Parmi ceux-ci, 50 % ont un retard statural nécessitant un traitement par GH.

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.

DEFICIT SOMATOTROPE de L'ADULTE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Des études randomisées en double aveugle versus placebo d'une durée de 6 mois, suivie de 6 mois en ouvert, ou de 12 mois en ouvert, ont été réalisées.

- d'une part, chez des patients déficitaires depuis l'enfance,
- d'autre part, chez des patients ayant un déficit acquis à l'âge adulte, secondaire à un processus tumoral hypophysaire ;

les autres déficits hormonaux associés étaient substitués.

Les principaux paramètres étudiés ont été :

- des critères cliniques : répartition masse musculaire/masse grasse, aptitude à l'effort ;
- contenu minéral osseux ;
- des paramètres de qualité de vie mesurés au moyen de l'échelle NHP (Nottingham Health Profile) qui comprend notamment les dimensions "énergie", "sommeil", "émotivité", "moins d'isolement social" et également selon les critères PGWB (Psychological General Well Being Schedule) testant les domaines "anxiété", "dépression", "bien-être".

Des études réalisées, il ressort que le traitement substitutif par hormone de croissance :

- . tend à normaliser la répartition masse musculaire/masse grasse,
- . a un effet positif significatif sur l'augmentation de la densité minérale osseuse sans démonstration de l'effet anti-fracturaire,
- . améliore d'une manière significative la qualité de vie selon des critères basés sur la perception de l'état général et du bien être.

Toutefois, il n'a pas été observé d'amélioration significative sur les variables cliniques, aptitude à l'effort ou force musculaire.

Les effets indésirables observés au cours des essais sont de type : douleurs et/ou raideurs articulaires, oedèmes périphériques.

Service médical rendu

Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est une réalité biologique et clinique. Les patients concernés sont, soit des enfants ayant présenté un déficit complet en GH devenus adultes, soit des adultes dont le déficit a été acquis après l'adolescence, généralement secondaire à une tumeur de la région hypophysaire (le plus souvent bénigne) et à son traitement.

Le déficit complet en GH permet de mettre en évidence, à l'âge adulte, un syndrome caractérisé par des troubles métaboliques responsables d'anomalies lipidiques et une diminution importante de la qualité de vie, liée à une diminution de la force musculaire (vitalité réduite, isolement social).

L'efficacité du traitement est notable sur la normalisation de la composition de la masse corporelle et certains paramètres de qualités de vie mais aucune donnée objective ne permet de conclure à une action favorable en terme de morbidité ; en particulier l'effet préventif sur les risques cardiovasculaires et osseux n'a été évalué que sur des marqueurs indirects.

Par ailleurs, le traitement des autres déficits n'est pas évalué de façon critique, en particulier la part qui revient aux autres traitements substitutifs hormonaux (L-thyroxine, corticostéroïdes, stéroïdes sexuels) à des doses mal adaptées ou à l'absence de compliance à ces traitements.

Enfin le bénéfice escompté doit être mis en balance avec la lourdeur du traitement (injections quotidiennes) et avec certains effets indésirables inhérents à la GH ainsi qu'au risque potentiel non évalué d'accélération d'un processus tumoral, lié à une élévation de l'IGF-1.

En conséquence, l'apport thérapeutique de la GH chez l'adulte est en l'état actuel insuffisamment documenté et sa place dans la stratégie thérapeutique reste incertaine.

En l'état actuel du dossier, le service médical rendu n'a pas été jugé suffisant pour justifier la prise en charge de cette indication. L'avis de la Commission a été émis à la suite d'un vote dont les résultats sont les suivants:

Avis favorable à l'inscription	:	5
Avis défavorable à l'inscription	:	7
Abstention	:	2

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION :

* Avis défavorable à la prise en charge par les organismes sociaux dans l'indication : déficit somatotrope de l'adulte.

* Avis favorable dans toutes les autres indications de l'AMM : retard de croissance lié à un déficit somatotrope ; petite taille dans le syndrome de Turner ; retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère.

Les conditionnements proposés sont adaptés.

Des conditions de prescription restreinte ont été définies par l'AMM avec prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux pédiatres et/ou endocrinologues hospitaliers. Compte tenu du risque de survenue d'effets indésirables graves, liés aux propriétés pharmacologiques de la GH, et de la possibilité d'effets indésirables méconnus, la Commission de la Transparence recommande un suivi approprié de pharmacovigilance. Une information médicale et une surveillance médicale régulière des enfants à long terme sont nécessaires.

Afin d'éviter le risque de dérive d'utilisation et de dépenses injustifiées, un statut de médicament d'exception accompagné d'une fiche d'information thérapeutique précisant la stratégie thérapeutique, indication par indication, devra être envisagé.

Taux de remboursement : 65 %