

AVIS DE LA COMMISSION

11 octobre 2000

10 janvier 2001

GENOTONORM MiniQuick 0,6 UI (0,2 mg)/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. (B/7)

GENOTONORM MiniQuick 1,2 UI (0,4 mg)/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. (B/7)

GENOTONORM MiniQuick 1,8 UI (0,6 mg)/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. (B/7)

GENOTONORM MiniQuick 2,4 UI (0,8mg)/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. (B/7)

GENOTONORM MiniQuick 3 UI (1mg)/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. (B/7)

GENOTONORM MiniQuick 3,6 UI (1,2mg)/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. (B/7)

GENOTONORM MiniQuick 4,2 UI (1,4mg)/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. (B/7)

GENOTONORM MiniQuick 4,8 UI (1,6mg)/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. (B/7)

GENOTONORM MiniQuick 5,4 UI (1,8mg)/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. (B/7)

GENOTONORM MiniQuick 6 UI (2mg)/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. (B/7)

Laboratoires PHARMACIA UPJOHN S.A.

Somatotropine

Liste I

Date des AMM : 9 juillet 1997

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 d'exception

Demande d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités

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

Principe actif : Somatropine

Originalité : GENOTONORM MINIQICK est présenté en cartouche bicompartimentée. Après reconstitution, le dispositif d'injection permet l'administration de la dose fixe pré chargée.

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 chez l'enfant :

la posologie recommandée est de 0,07 à 0,10 UI (0,025 à 0,035 mg)/kg de poids corporel et par jour, ou de 2,1 à 3 UI (0,7 à 1 mg)/m² de surface corporelle et par jour. Des doses plus élevées peuvent être utilisées.

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.

Retard de croissance 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)/m² 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/m² (1,4 mg/m²) 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.

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

II - 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 : Somatotropine et analogues
 01 : Somatotropines

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 :

NORDITROPINE 4 UI (1,3 mg)/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable (SC, IM)

NORDITROPINE PENSET 12 UI (4 mg)/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable (SC, IM) en cartouche
 NORDITROPINE PENSET 24 UI (8mg)/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable (SC , IM) en cartouche

MAXOMAT 4 UI (1,3 mg), poudre et solvant pour solution injectable

GENOTONORM KABIVIAL 4 UI (1,3 mg)/1 ml, avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche
 GENOTONORM KABIVIAL 16 UI (5,3 mg)/1 ml, avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche
 GENOTONORM 16 UI (5,3 mg)/1 ml, avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche
 GENOTONORM 36 UI (12mg)/1 ml, avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche

SAIZEN 4 UI (1,33 mg), poudre et solvant pour usage parentéral (SC, IM)
 SAIZEN 24 UI (8 mg), poudre et solvant pour solution injectable en multidose (SC, IM) (B/1 et B/5)
 SAIZEN 24 UI EASYJECT (8 mg), poudre et solvant pour solution injectable en multidose (B/1 et B/5)

UMATROPE 4 UI (1,33 mg)/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable en multidose
 UMATROPE 16 UI (1,33 mg)/8 ml, poudre et solvant pour solution injectable en multidose
 UMATROPE 18 UI (6mg)/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche
 UMATROPE 36 UI (12mg)/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche

ZOMACTON 4 UI (1,33 mg), poudre et solvant pour solution injectable
 ZOMACTON 12 UI (4 mg) AVEC CONSERVATEUR, poudre et solvant pour solution injectable

	MAXOMAT	UMATROPE	GENOTONORM	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.

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article R163-18 du Code de la Sécurité Sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement :
MAXOMAT
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
ZOMACTON
- le dernier inscrit :
SAIZEN 24 UI EASYJECT et SAIZEN 24 UI

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques
1999

Journal

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Service médical rendu

Ces spécialités partagent le service médical rendu des spécialités de la gamme.

Amélioration du service médical rendu

Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux médicaments de référence.

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.

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 indésirables.

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 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.

Concernant le **déficit somatotrope chez l'adulte :**

- Les données épidémiologiques françaises estiment la prévalence du déficit acquis à l'âge adulte à environ 2 600 patients.
 - Pour les déficits traités durant l'enfance : un dixième (soit 400 patients) des déficits traités durant l'enfance seraient traités à l'âge adulte.
- La population cible totale chez l'adulte en France serait de 3000 patients.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications dont le retard de croissance est lié à :

- 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.

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 » 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, ces spécialités bénéficieront du statut de **MEDICAMENT D'EXCEPTION**

accompagné d'une **FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE** précisant la stratégie thérapeutique par indication.

Taux de remboursement :100%

Les conditionnements sont adaptés aux posologies