

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

27 juin 2001

19 septembre 2001

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GENOTONORM KABIVIAL 5,3 mg/1ml avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche

GENOTONORM 5,3 mg/1ml avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche

GENOTONORM 12 mg/1ml avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche

Laboratoires PHARMACIA UPJOHN S.A.

Somatotropine

Liste I

Date des AMM : 11 mars 1991(Kabivial et 5,3mg/ml), 18 novembre 1992 (12mg/ml) et 9 juillet 1997(Miniquick).

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

Motif de la demande : extension d'indication dans :

- le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique chez l'enfant pubère.

- Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.

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

Principe actif : Somatropine

Indications thérapeutiques :

Chez l'enfant :

- retard de croissance lié à un déficit somatotrope ou retard de croissance associé à un syndrome de Turner ou à une insuffisance rénale chronique.
- Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.

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 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel et par jour, ou de 0,7 à 1 mg/m² de surface corporelle et par jour. Des doses plus élevées peuvent être utilisées.

Retard de croissance dans le syndrome de Turner :

la posologie recommandée est de 0,045 à 0,05 mg/kg de poids corporel et par jour, soit 1,4 mg/m² de surface corporelle par jour.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique :

La posologie recommandée est de 1,4 mg/m² de surface corporelle par jour (environ 0,045 à 0,05 mg/kg de poids corporel 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.

Syndrome de Prader-Willi, afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle chez l'enfant : en général , la posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour soit 1 mg/m² de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Les enfants dont la vitesse de croissance est inférieure à 1 cm par an et dont les épiphyses sont presque soudées ne devront pas être traités.

Déficit en hormones de croissance chez l'adulte :

la posologie recommandée pour débiter le traitement est de 0,006 mg/kg par jour. La dose peut être augmentée progressivement en fonction des besoins du patient jusqu'à un maximum de 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.

	mg/kg de poids corporel dose par jour	mg/m ² de surface corporelle dose par jour
Enfant : - Retard de croissance lié à un déficit somatotrope - syndrome de Turner - Insuffisance rénale chronique - syndrome de Prader-Willi chez l'enfant	0,025 – 0,035 0,045 – 0,05 0,045 – 0,05 0,035	0,7 – 1 1,4 1,4 1
Adulte : Déficit en hormone de croissance	0,006 – 0,012	-

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC 2000

- 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

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques

- **dans le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique**
7 essais cliniques. Durée 4 à 6 ans. 66 enfants pubères et 124 enfants prépubères. Posologie : 1UI/Kg/semaine.

L'objectif de ces études était d'évaluer l'efficacité du traitement sur la croissance et sa tolérance.

Après une année de traitement, les résultats montrent une amélioration de la vitesse de croissance (cm/an) avec un gain moyen de taille de 3,2 à 4,2 cm/an chez les enfants prépubères et un gain de 3,2 à 4 cm/an chez les enfants pubères.

La traitement est bien toléré.

- **dans le syndrome de Prader-Willi**

2 essais cliniques ayant pour objectif d'évaluer les effets de GENOTONORM sur la croissance et la composition corporelle.

.1^{er} essai : 27 patients de 3 à 12 ans, prépubères souffrant d'un syndrome de Prader-Willi (dont 6 sont non-déficients en GH). Le diagnostic clinique de SPW était confirmé par test moléculaire. Durée du traitement de 2 ans
Les patients étaient répartis en 2 groupes :

- un groupe (n=15) recevait GENOTONORM à la dose de 0,1UI/kg/jour pendant 2 ans
- l'autre groupe dit contrôle (n=12), ne recevait pas de traitement par GH la première année mais seulement la deuxième année à la posologie de 0,2UI/kg/jour.

Résultats :

Gain de taille (cm/an)	Groupe traité par GENOTONORM	Groupe contrôle
1 ^{ère} année	11,6 cm	5 cm
2 ^{ème} année	6,9 cm	13,5 cm
TOTAL	18,5 cm	18,5 cm

Ainsi, on constate un doublement de la vitesse de croissance chez un groupe de patients traités par rapport à un groupe non traité (11,6 cm/an versus 5 cm/an). En revanche, on observe un ralentissement de cette vitesse de croissance, d'une année sur l'autre, dans un même groupe de patients traités à posologie constante (gain de 11,6 cm la première année suivi d'un gain de 6,9 cm la deuxième année).

La composition corporelle a été améliorée pendant la première année (une diminution de la masse grasse de 1 kg et une augmentation de la masse maigre de 4,7 kg). Les effets bénéfiques ont continué la deuxième année, en plus faible proportion.

Tolérance : parmi les 51 effets indésirables non graves survenus au cours de l'essai, 8 étaient probablement liés aux traitements : 1 cas d'agressivité, 1 cas de perte de cheveux, 1 cas d'arthralgie, 1 cas de prise de poids, 1 cas de jambes sans repos et 2 cas d'œdème.

.2^{ème} essai : 16 enfants prépubères souffrant d'un syndrome de Prader-Willi (diagnostic clinique confirmé par test moléculaire).
Un groupe (n=9) recevait GENOTONORM à 0,15 UI/Kg/jour pendant 2 ans.
L'autre groupe (n=7) ne recevait pas GENOTONORM la première année mais la deuxième année à 0,15 UI/Kg/jour (groupe contrôle).

Résultats :

Gain de taille (cm/an)	Groupe traité par GENOTONORM	Groupe contrôle
1 ^{ère} année	10,7 cm	4,3 cm
2 ^{ème} année	7,3 cm	11 cm
TOTAL	18 cm	15,3 cm

Tolérance : Sur 91 effets indésirables apparus, 3 étaient possiblement liés au traitement (1 cas de myalgie, 2 cas de maux de tête).

5 événements indésirables sont apparus dont 3 reliés au traitement : 1 cas d'hypertension intracrânienne bénigne réversible et 2 cas d'aggravation de scoliose.

Service médical rendu

- retard de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi

Les affections concernées se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

C'est un traitement symptomatique

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique

Le niveau du service médical rendu est modéré

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

Les affections concernées se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

C'est un traitement symptomatique
Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.
Il n'existe pas d'alternative thérapeutique

Le niveau du service médical rendu est important.

Amélioration du service médical rendu

Dans le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique, GENOTONORM ne modifie pas chez l'enfant pubère l'amélioration du service médical rendu qu'il apporte chez l'enfant prépubère atteint d'un retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.

Dans le Syndrome de Prader-Willi, GENOTONORM apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III).

Stratégie thérapeutique recommandée

Le diagnostic de Syndrome de Prader-Willi peut-être difficile à confirmer sur des bases cliniques. C'est pourquoi, il doit être confirmé par un test génétique. Plusieurs tests de confirmation existent .

La présence d'une anomalie à l'un de ces tests suffit à confirmer le diagnostic.

Les données des essais cliniques réalisés chez les patients atteints de syndrome de Prader-Willi ne concernent que les enfants prépubères de 3 à 12 ans. Nous ne disposons donc pas d'information chez les enfants plus âgés. Quant à la tolérance, on ne dispose de données qu'à court terme.

Dans ce contexte, la Commission recommande de limiter la prescription de GENOTONORM à l'enfant de moins de 12 ans atteint de syndrome de Prader-Willi confirmé par un test génétique approprié.

Population cible :

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pubère
L'incidence de l'IRC chez l'enfant pré-pubère a été estimée entre 50 et 70 nouveaux cas par an.

Chez l'enfant pubère, on ne dispose d'aucune donnée épidémiologique similaire. Cependant, le nombre de cas d'IRC chez l'enfant pubère devrait être très limité (de l'ordre d'une vingtaine de cas).

Cette EIT ne devrait pas en conséquence entraîner d'augmentation sensible du nombre de patients actuellement traités.

Syndrome de Prader Willi

Le syndrome de Prader-Willi est une maladie génétique rare dont la fréquence serait de l'ordre 1/10 000 à 1/ 30 000 naissances. En extrapolant ces données à la population française, 25 à 75 nouveaux cas surviendraient chaque année et 300 à 900 enfants au total seraient atteints.

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 :

- le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique chez l'enfant pubère.
- Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.

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

Taux de remboursement dans le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique chez l'enfant pubère : 65%

Taux de remboursement dans le retard de croissance lié à un Syndrome de Prader-Willi : 35%