

AVIS DE LA COMMISSION

4 décembre 2002

GENOTONORM MINIQICK 0,2 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

GENOTONORM MINIQICK 0,4 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

GENOTONORM MINIQICK 0,6 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

GENOTONORM MINIQICK 0,8 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

GENOTONORM MINIQICK 1 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

GENOTONORM MINIQICK 1,2 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

GENOTONORM MINIQICK 1,4 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

GENOTONORM MINIQICK 1,6 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

GENOTONORM MINIQICK 1,8 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

GENOTONORM MINIQICK 2 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie

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

GENOTONORM 12 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable en cartouche

Laboratoires PHARMACIA SAS

Somatropine recombinante

Liste I

**GENOTONORM MINIQUICK**

Date de l'AMM : 9 juillet 1997

Rectificatifs : 14 janvier 1999, 3 mars 1999, 14 avril 1999, 29 mars 2000, 13 mars 2001, 4 avril 2002

**GENOTONORM 5,3 mg/ml**

Date de l'AMM : 11 mars 1991

Rectificatifs : 26 septembre 1991, 16 décembre 1991, 25 mai 1992

**GENOTONORM 12 mg/ml**

Date de l'AMM : 18 novembre 1992

Rectificatifs : 22 février 1993, 11 août 1993

Rectificatifs communs à GENOTONORM 5,3 mg/ml et 12 mg/ml : 13 mai 1996, 5 juillet 1996, 22 octobre 1996, 17 avril 1997, 15 janvier 1999, 3 mars 1999, 27 mars 2000, 27 juin 2000, 27 septembre 2000, 13 novembre 2000, 19 février 2001, 15 juin 2001 et 11 octobre 2002

Motif de la demande :

Modification du libellé des résumés des caractéristiques des produits : indication et posologie chez l'adulte, effets indésirables.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Somatropine recombinante

## 1.2. Indication(s)

### 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 chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère.

**Les patients présentant un déficit somatotrope sévère acquis à l'âge adulte sont définis comme ceux ayant une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue et au moins un autre déficit hormonal hypophysaire, excepté la prolactine. Un seul test dynamique sera pratiqué afin de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance.**

**Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance (sans antécédent de pathologie hypothalamo-hypophysaire, ni d'irradiation encéphalique), deux tests dynamiques doivent être pratiqués, sauf en cas de taux bas d'IGF-I (< - 2 DS) ce qui peut être considéré comme un test. Les valeurs limites des tests dynamiques doivent être strictement définies.**

## 1.3. Posologie

La posologie et le schéma d'administration doivent être adaptés à chaque patient.

L'injection doit être sous-cutanée et le point d'injection devra varier pour éviter l'apparition de lipoatrophies.

*Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant :* en général, la posologie recommandée est de 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel par jour ou de 0,7 à 1,0 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées peuvent être utilisées.

*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 1,0 mg/m<sup>2</sup> 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.

*Retard de croissance dans le syndrome de Turner :* la posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour soit 1,4 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour.

*Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique* : la posologie recommandée est de 1,4 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour (environ 0,045 à 0,050 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.

Indication	Doses recommandées chez l'enfant	
	mg/kg de poids corporel dose par jour	mg/m <sup>2</sup> de surface corporelle dose par jour
Déficit en hormone de croissance chez l'enfant	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Syndrome de Prader-Willi chez l'enfant	0,035	1
Syndrome de Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insuffisance rénale chronique	0,045 - 0,050	1,4

### **Déficit en hormone de croissance chez l'adulte**

**Le traitement doit débuter avec une faible dose, de 0,15 à 0,3 mg par jour. La dose peut être augmentée progressivement en fonction des besoins du patient, déterminés par le taux d'IGF-I afin d'obtenir des concentrations d'IGF-I en fonction de l'âge, ne dépassant pas la limite de 2 DS. Les patients dont le taux d'IGF-I est normal au début du traitement devront recevoir de l'hormone de croissance jusqu'à atteindre un taux d'IGF-I dans les limites supérieures de la normale, sans excéder 2 DS.**

**La réponse clinique, de même que les effets indésirables peuvent également guider l'adaptation de la posologie. La dose d'entretien quotidienne excède rarement 1,0 mg par jour.**

**Les femmes peuvent avoir besoin de doses plus élevées que les hommes ; les hommes présentant une augmentation de la sensibilité de l'IGF-I au cours du temps.**

**Il existe donc un risque que les femmes, en particulier celles ayant un traitement substitutif oral par les œstrogènes, soient sous-dosées alors que les hommes seraient sur-dosés. Par conséquent, la bonne adaptation de la dose d'hormone somatotrope devra être contrôlée tous les 6 mois. La sécrétion physiologique d'hormone de croissance diminuant avec l'âge, une réduction de la posologie est possible. La dose minimale efficace doit être utilisée.**

### **1.4. Effets indésirables**

Une diminution du volume extracellulaire est observée chez les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance. Lorsqu'un traitement par la somatropine est initié, cette diminution est rapidement corrigée. Les effets indésirables liés à la rétention hydrique, tels que oedème périphérique, rigidité des extrémités, arthralgies, myalgies, paresthésies sont fréquents chez les patients adultes. En général, ces effets indésirables sont peu sévères à modérés, ils surviennent dans les premiers mois du traitement et diminuent spontanément ou après une diminution de dose.

La fréquence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée et à l'âge des patients ; elle peut être inversement liée à l'âge des patients lors de l'apparition du

déficit en hormone de croissance. Chez les enfants de tels effets indésirables ne sont pas fréquents.

Des réactions cutanées transitoires au point d'injection chez les enfants sont fréquentes.

De rares cas de diabète de type 2 ont été rapportés.

De rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été rapportés.

Le syndrome du canal carpien est un effet peu fréquent chez l'adulte.

Chez environ 1 % des patients la somatropine a entraîné la formation d'anticorps. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et aucune modification clinique n'a été associée à leur présence.

	<b>Fréquent</b> <b>&gt; 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Peu fréquent</b> <b>&gt; 1/1000,</b> <b>&lt; 1/100</b>	<b>Rare</b> <b>&gt; 1/10 000,</b> <b>&lt; 1/1000</b>	<b>Très rare</b> <b>&lt; 1/10 000</b>
<b>Néoplasmes, bénins et malins</b>				<b>Leucémies</b>
<b>Désordres du système immunitaire</b>	<b>Formation d'anticorps</b>			
<b>Troubles endocriniens</b>			<b>Diabète de type 2</b>	
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>Paresthésies chez l'adulte</b>	<b>Syndrome du canal carpien chez l'adulte. Paresthésies chez l'enfant.</b>	<b>Hypertension intracrânienne bénigne</b>	
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	<b>Réactions cutanées locales transitoires chez l'enfant</b>			
<b>Affections des muscles squelettiques, des tissus conjonctifs et des os</b>	<b>Rigidité des extrémités, arthralgies, myalgies chez l'adulte</b>	<b>Rigidité des extrémités, arthralgies, myalgies chez l'enfant</b>		
<b>Manifestations générales et manifestations au point d'injection</b>	<b>Oedèmes périphériques chez l'adulte</b>	<b>Oedèmes périphériques chez l'enfant</b>		

Une diminution des taux de cortisol sérique a été rapportée avec la somatropine ; cette diminution peut être liée à la modification des protéines de transport ou à une augmentation de la clairance hépatique. Il est possible que la signification clinique de

ces observations soit limitée. Toutefois, la corticothérapie de substitution devra être optimisée avant d'instaurer le traitement par Genotonorm.

De très rares cas de leucémies ont été rapportés chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par la somatropine cependant la fréquence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.

## 2. RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### Avis de la Commission d'octobre 1996 (GENOTONORM 5,3 mg/ml et 12 mg/ml)

Avis favorable à l'inscription 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.

### Avis de la Commission de décembre 1997 (GENOTONORM 5,3 mg/ml et 12 mg/ml)

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.

### Avis de la Commission du 31 mai 2000 (GENOTONORM 5,3 mg/ml et 12 mg/ml)

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%

#### Avis de la Commission du 10 janvier 2001 (GENOTONORM MINIQUICK)

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.

#### Avis de la Commission du 19 septembre 2001

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%

### **3. MEDICAMENTS COMPARABLES**

#### **3.1. Classement ATC**

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

## 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

### 3.2.1 Médicaments de comparaison

NORDITROPINE SIMPLEXX 10 mg/1,5 ml INJ

NORDITROPINE SIMPLEXX 15 mg/1,5 ml INJ

NORDITROPINE SIMPLEXX 5 mg/1,5 ml INJ

NORDITROPINE 1,3 mg/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable

NORDITROPINE PENSET 4 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche

NORDITROPINE PENSET 8 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche

MAXOMAT 1,3 mg, poudre et solvant pour solution injectable

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

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

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

SAIZEN 1,33 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable

SAIZEN 8 mg, poudre et solvant pour solution injectable en multidose (B/1 et B/5)

SAIZEN CLICKEASY 8 mg/1,37 ml, poudre et solvant pour solution injectable en multidose (B/1 et B/5)

UMATROPE 1,3 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable en multidose

UMATROPE 6 mg/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose

UMATROPE 12 mg/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose

UMATROPE 24 mg/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose

ZOMACTON 1,3 mg, poudre et solvant pour solution injectable

ZOMACTON 4 mg, poudre et solvant pour solution injectable



	Retard de croissance chez l'enfant						Adulte
	lié à un déficit en hormone de croissance	associé à un syndrome de Turner	lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pré-pubère	lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pubère	Associé à un syndrome de Prader-Willi	Retard de croissance Intra-Utérin	Déficit en Hormone de croissance
Génotonorm®	+	+	+	+	+	non	+
Maxomat®	+	+	non	non	non	+	non
Norditropine®	+	+	+	non	non	non	+
Saizen®	+	+	+	non	non	non	+
Umatrope®	+	+	+	non	non	non	+
Zomacton®	+	+	non	non	non	non	non

### 3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journée : MAXOMAT

Les plus économiques en coût de traitement :  
 NORDITROPINE  
 SAIZEN  
 UMATROPE  
 ZOMACTON

Le dernier inscrit : UMATROPE 24 mg/3 ml (JO 27 avril 2002)

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le service médical rendu n'est pas modifié par rapport aux avis rendus par la Commission antérieurement du fait des modifications apportées au R.C.P:

- Dans le retard de croissance lié à un déficit somatotrope ou retard de croissance associé à un syndrome de Turner ou à une insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère,

- Chez l'adulte :

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

- 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.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Pas de changement d'ASMR, du fait de ces modifications apportées au R.C.P.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La place dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée

### 4.4. Population cible

La population cible n'est pas modifiée.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Maintien de l'avis favorable sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Les taux de remboursement ne sont pas modifiés.

Maintien du statut de médicament d'exception.

Les conditionnements sont adaptés aux posologies.