AVIS DE LA COMMISSION

21 juillet 2004

GENOTONORM 5,3mg/1ml ; 12mg/1ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche
B / 1 cartouche

GENOTONORM MINIQICK 0,2mg/0,25ml ; 0,4 mg/0,25ml 0,6mg/0,25ml ; 0,8mg/0,25ml ; 1mg/0,25ml ; 1,2mg/0,25ml ; 1,4mg/0,25ml ; 1,6mg/0,25ml ; 1,8mg/0,25ml ; 2mg/0,25ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie
B / 7 seringues

Laboratoires PFIZER

somatropine

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques

Date de l'AMM : 12 décembre 2003 (reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : « Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille parentale ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus »

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif : somatropine

1.2. Indications

Chez l'enfant

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.
- Retard de croissance lie à un syndrome de Turner.
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.
- **Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille parentale ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.**
- 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 chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel : la posologie habituellement recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (1 mg/m² de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte.

Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à + 1 DS. Le traitement devra être interrompu si la vitesse de croissance est < 2 cm/an et, si une confirmation est nécessaire, l'âge osseux est > 14 ans (pour les filles) et > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003 :

- 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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

MAXOMAT 4UI (1,3 mg) a comme indication remboursable : « Retard de croissance intra-utérin (taille de naissance inférieure ou égale à -2 DS pour le terme) chez les enfants ayant une taille inférieure ou égale à -3 DS (chez les filles âgées de 3 à 8 ans et les garçons âgés de 3 à 10 ans) »

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aucun autre médicament n'a cette indication

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité : Quatre études, ainsi qu'une méta-analyse à partir des études réalisées dans cette indication par les laboratoires Pfizer et Novo Nordisk, ont été déposées dans le dossier de transparence.

Dans ces quatre études multicentriques, les références (échelles) utilisées pour la taille ont été : Roede pour les patients néerlandais, Karlberg pour les patients des pays nordiques et belges, Sempé pour les patients français et Reinken pour les patients allemands.

Etude 89-070/89-071

Objectif : apprécier l'effet de GENOTONORM sur la croissance des enfants présentant un retard de croissance. L'objectif secondaire a été de comparer les effets de deux doses différentes de GENOTONORM.

Méthodologie :

- Etude randomisée, ouverte, multicentrique, dans laquelle 35 garçons et 21 filles d'âge moyen 4,5 ans ont été répartis en 3 groupes parallèles (2 groupes traités par somatropine 0,033 mg/kg/j et 0,067 mg/kg/j, un groupe témoin non traité)
- Critères d'inclusion : enfants entre 2 et 9 ans, avec une taille à la naissance < 2 DS pour l'âge gestationnel, présentant un retard de croissance et un taux d'hormone de croissance > 10 µg après le test de stimulation.
- Critère de jugement principal : la vitesse de croissance exprimée en score de déviation standard (SDS), par rapport à la vitesse de croissance de la population générale aux âges et sexe correspondants :

$$\text{Vitesse de croissance SDS} = (\text{VitesseCroissance} - \text{VitesseCroissanceMoyenne}) / \text{DS}$$

- un des critères secondaires de jugement a été la taille exprimée SDS pour l'âge chronologique, calculée selon la formule suivante :

$$T \text{ SDS} = (\text{taille du patient}) - (\text{taille moyenne}) / \text{DS}$$

Résultats : vitesse de croissance SDS

	0,033 mg/kg/j (n=21)	0,067 mg/kg/j (n=20)	Non traités (n=15)
Période de prétraitement	-1,4	-1,0	-1,0
Première année	2,4	4,3	-1,1
Deuxième année	0,9	2,3	-1,2

Après 6 ans de traitement chez 14 enfants (6 recevant la dose de 0,033mg kg/j et 8 la dose de 0,067 mg/kg/j), la variation de la taille SDS été comprise entre + 2,7 et +2,9 SDS

Etude 90-079

Objectif : apprécier l'effet de GENOTONORM sur la croissance des enfants présentant un retard de croissance. L'objectif secondaire a été de comparer les effets de deux doses différentes de GENOTONORM.

Méthodologie

- étude randomisée, ouverte, multicentrique, dans lequel 47 garçons et 22 filles d'âge moyen 5,4 ans ont été répartis en 3 groupes parallèles (2 groupes traités par somatropine 0,033 mg/kg/j et 0,067 mg/kg/j, un groupe témoin non traité)
- critère de jugement principal : la vitesse de croissance exprimée en SDS.
- un des critères secondaires de jugement a été la taille exprimée SDS pour l'âge chronologique

Résultats : vitesse de croissance SDS

	0,033 mg/kg/j (n=24)	0,067 mg/kg/j (n=25)	Non traités (n=20)
Période de prétraitement	-0,9	-1,3	-1,5
Première année	2,5	4,4	-0,8
Deuxième année	1,0	1,9	-0,4

Après 6 ans de traitement chez 21 enfants (11 ayant reçu la dose de 0,033mg/kg/j et 10 la dose de 0,067 mg/kg/j), la variation de la taille SDS été comprise entre + 2,1 et +3,3 SDS

Etude 89-041

Objectif : apprécier l'effet de GENOTONORM sur la croissance des enfants présentant retard de croissance. L'objectif secondaire a été de comparer les effets de deux doses différentes de GENOTONORM.

Méthodologie

- étude randomisée, ouverte, multicentrique, dans laquelle 75 garçons et 65 filles d'âge moyen 5,7 ans ont été répartis en 3 groupes parallèles (2 groupes traités par somatropine 0,033 mg/kg/j et 0,067 mg/kg/j, un groupe témoin non traité)
- critère de jugement principal : la vitesse de croissance exprimée en SDS. Un des critères secondaires a été la taille exprimée en SDS pour l'âge chronologique.

Résultats : vitesse de croissance SDS

	0,033 mg/kg/j (n=60)	0,067 mg/kg/j (n=52)	Non traités (n=28 la 1 ^{ère} année) (n=11 la 2 ^{ème} année)
Période de prétraitement	-1,2	-1,3	-1,1
Première année	2,6	4,1	-0,4
Deuxième année	0,8	1,8	-0,6

Après 6 ans de traitement chez 57 enfants (10 ayant reçu la dose de 0,033mg/kg/j, 7 la dose de 0,067 mg/kg/j et 40 le traitement discontinu), la variation de la taille SDS été comprise entre + 1,1 et +1,5 SDS

Etude 90-080 et 98-8122-011

Objectif : apprécier l'effet de GENOTONORM sur la croissance des enfants présentant retard de croissance. L'objectif secondaire a été de comparer les effets de deux doses différentes de GENOTONORM.

Méthodologie

- essai multicentrique, randomisée, ouvert, dans lequel 26 garçons et 26 filles avec un âge moyen de 5,2 ans ont été répartis en 3 groupes parallèles (2 groupes traités par somatotropine 0,067 mg/kg/j et 0,1 mg/kg/j, un groupe témoin non traité)
- critère de jugement principal : la vitesse de croissance exprimée en SDS. Un des critères secondaires a été la taille exprimée en SDS pour l'âge chronologique.

Résultats : vitesse de croissance SDS

	0,067 mg/kg/j (n=24)	0,1 mg/kg/j (n=25)	Non traités (n=13)
Période de prétraitement	-0,9	-0,8	-0,6
Première année	5,3	5,8	-1,1
Deuxième année	2,7	4,3	-0,7

La variation de la taille SDS après deux ans de traitement a été de +2,2 à +2,9 SDS. Après 6 ans de traitement, cette variation a été de + 1,3 à +2,4 SDS

Méta-analyse

A la demande du CPMP, les laboratoires Pfizer et Novo Nordisk ont réalisé une méta-analyse à partir des études menées dans cette indication (au total six études), dont l'objectif était de mieux rendre compte des patients ayant atteint leur taille finale.

Cette méta-analyse a été réalisé sur des études ayant des critères d'inclusion et de non inclusion, des posologies et des durées de traitement similaires. Le critère de jugement principal a été la taille finale des enfants inclus dans les études, exprimée en SDS, score de déviation standard pour l'âge chronologique, calculée selon la formule suivante :

$$T \text{ SDS} = (\text{taille du patient}) - (\text{taille moyenne}) / \text{DS}$$

Résultats : Sur les 407 enfants ayant été inclus dans cette méta-analyse, 56 ont atteint leur taille finale. Sur ces patients, il a été observé une augmentation moyenne de +1,9 SDS de la taille à la dose de 0,033 mg/kg/j (la taille finale a été de - 1,53 SDS), ainsi qu'une augmentation moyenne de la taille de + 2,2 SDS à la dose de 0,067 mg/kg/j (la taille finale a été de -1,24 SDS)

3.2. Effets indésirables

Une diminution du volume extracellulaire a été observée chez les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance. Lorsqu'un traitement par la somatropine est débuté, cette diminution est rapidement corrigée. Les effets indésirables liés à la rétention hydrique, tels qu'œdème 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. 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.

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 (cf. RCP).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le retard de croissance chez les enfants nés petits n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus peut dégrader la qualité de vie

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen

Il s'agit d'un traitement symptomatique

Il s'agit d'un traitement de première intention

Dans cette indication, il n'existe pas d'alternative aux hormones de croissance.

Compte tenu de l'insuffisance de données concernant l'effet de GENOTONORM sur la taille définitive, la composition corporelle définitive, l'amélioration des paramètres psychosociaux ou la qualité de vie des enfants traités, l'appréciation de l'impact de santé publique de cette spécialité est impossible. De plus, il existe une incertitude sur la tolérance à long terme de l'hormone de croissance chez des enfants non déficitaires qui ne permet pas d'exclure un impact négatif en termes de santé publique. En conséquence, il n'existe pas d'impact de santé publique attendu pour ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est modéré

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans cette extension d'indication, les spécialités GENOTONORM n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité MAXOMAT.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La petite taille ne constitue pas en soi une maladie. La décision de recourir à un traitement de supplémentation par hormone de croissance doit être prise avec prudence chez les enfants qui n'ont pas de déficit. Les effets à long terme de l'exposition à des quantités supra-physiologiques d'hormone de croissance sont en effet très incomplètement connus. Les effets pathologiques d'un excès d'hormone de croissance sont bien connus chez l'adulte. La stimulation de la production d'IGF 1, cytokine capable de stimuler la croissance des tumeurs ne doit pas être négligée.

Les autres causes ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être exclus avant de commencer le traitement.

La stimulation de la croissance chez les enfants ne peut se faire qu'avant soudure des épiphyses.

L'expérience d'un début de traitement juste avant la puberté chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé de commencer le traitement juste avant la puberté.

Une partie du gain de taille pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte.

4.4. Population cible

Deux étapes sont nécessaires pour déterminer la population cible dans cette indication :

1. Estimation du nombre d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel (taille de naissance <-2 DS)
 - D'après l'INSEE, le nombre de naissances a été de 792 600 en 2003 en France.
 - Environ 3% des nouveau-nés auraient une taille inférieure à - 2 DS (correspondant au 3^e percentile) Une étude suédoise (Albertsson-Wikland et al, 1994) confirme ce résultat.
2. Estimations du nombre d'enfants n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus
 - La majorité des enfants nés petits pour l'âge gestationnel rattrapent spontanément leur taille dans les deux premières années de vie, seuls 10% garderaient une taille inférieure à 2 DS (avis d'experts).
 - Selon une étude de cohorte française (Hagenau), environ 3% des enfants nés petits pour l'âge gestationnel garderont une taille < - 2,5 DS.
 - On fait donc l'hypothèse que moins de 3% des enfants gardent une taille inférieure ou égale à -3 DS.

Sur ces bases, le nombre de nouveaux cas dans cette indication serait au maximum de 700 enfants chaque année.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission de la Transparence ne recommande le remboursement de l'hormone de croissance dans cette indication que pour les enfants avec retard de croissance (taille actuelle inférieure ou égale à - 3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

La Commission de la Transparence a subordonné ses recommandations à la mise en place d'une étude de suivi. Cette étude devrait permettre de décrire :

- les caractéristiques des patients recevant ce traitement
- l'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt
- l'effet sur la croissance et sur la taille définitive des enfants
- la survenue d'effets indésirables

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement dans cette extension d'indication: 35%

4.5.3 Médicament d'exception : La Commission de la Transparence souhaite que ces spécialités bénéficient du statut de médicament d'exception dans cette indication.