

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS, DE LA SANTÉ ET DE LA FAMILLE

Arrêté du 13 avril 2005 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : SANS0521431A

Le ministre des solidarités, de la santé et de la famille,
Vu le code de la sécurité sociale ;
Vu le code de la santé publique ;
Vu l'arrêté du 8 décembre 1994 pris pour l'application de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables ;
Vu l'arrêté du 24 janvier 1997 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;
Vu l'arrêté du 24 février 2003 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;
Vu l'avis de la Commission de la transparence,

Arrête :

Art. 1^{er}. – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour GENOTONORM figure en annexe II du présent arrêté.

Art. 2. – La fiche d'information thérapeutique relative à GENOTONORM qui figurait en annexe de l'arrêté du 24 février 2003 susvisé est abrogée.

Art. 3. – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 13 avril 2005.

Pour le ministre et par délégation :

Par empêchement du directeur
de la sécurité sociale :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,
S. SEILLER*

Par empêchement
du directeur général de la santé :

*La sous-directrice
de la politique
des produits de santé,
H. SAINTE MARIE*

ANNEXE I

PREMIÈRE PARTIE

Le libellé des spécialités pharmaceutiques suivantes est modifié comme suit :

LIBELLÉS ABROGÉS		NOUVEAUX LIBELLÉS	
343 842-9	GENOTONORM MiniQuick 0,2 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7) (laboratoires PHARMACIA SAS).	343 842-9	GENOTONORM MiniQuick 0,2 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7) (société PFIZER).

LIBELLÉS ABROGÉS		NOUVEAUX LIBELLÉS	
343 843-5	GENOTONORM MiniQuick 0,4 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7) (laboratoires PHARMACIA SAS).	343 843-5	GENOTONORM MiniQuick 0,4 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7) (société PFIZER).

DEUXIÈME PARTIE

Pour les spécialités citées ci-dessous, les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement sont les suivantes :

Chez l'enfant :

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.
- Retard de croissance chez les filles atteintes d'une dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) confirmé par analyse chromosomique.
- Retard de croissance dû à une insuffisance rénale chronique.
- Retard de croissance (taille actuelle ≤ -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.
- 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.

CODE CIP	PRÉSENTATION
349 755-0	GENOTONORM 5,3 mg/1 ml (somatropine) avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment (B/1) (société PFIZER).
341 996-9	GENOTONORM 12 mg/1 ml (somatropine) avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment (B/1) (société PFIZER).
343 842-9	GENOTONORM MiniQuick 0,2 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7) (société PFIZER).
343 843-5	GENOTONORM MiniQuick 0,4 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7) (société PFIZER).
343 844-1	GENOTONORM MiniQuick 0,6 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7) (société PFIZER).
343 845-8	GENOTONORM MiniQuick 0,8 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7) (société PFIZER).
343 846-4	GENOTONORM MiniQuick 1 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7) (société PFIZER).
343 847-0	GENOTONORM MiniQuick 1,2 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7) (société PFIZER).
343 848-7	GENOTONORM MiniQuick 1,4 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7) (société PFIZER).
343 849-3	GENOTONORM MiniQuick 1,6 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7) (société PFIZER).

CODE CIP	PRÉSENTATION
343 850-1	GENOTONORM MiniQuick 1,8 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7) (société PFIZER).
343 851-8	GENOTONORM MiniQuick 2 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7) (société PFIZER).

ANNEXE II

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

MÉDICAMENT D'EXCEPTION

GENOTONORM*Somatropine*

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

GENOTONORM MINIQUICK 0,2 mg/0,25 ml, 0,4 mg/0,25 ml, 0,6 mg/0,25 ml, 0,8 mg/0,25 ml, 1 mg/0,25 ml, 1,2 mg/0,25 ml, 1,4 mg/0,25 ml, 1,6 mg/0,25 ml, 1,8 mg/0,25 ml, 2 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie (B/7 seringues).

GENOTONORM (somatropine) est une hormone de croissance biosynthétique produite par une souche d'*E. coli* qui reproduit exactement la séquence de l'hormone somatotrope naturelle.

Plusieurs spécialités à base d'hormone de croissance sont commercialisées. Chacune de ces spécialités a été évaluée dans des indications et selon des critères donnés. Toutes n'ont pas les mêmes indications. Lorsque plusieurs d'entre elles possèdent la même indication, pour des raisons historiques ou de procédure administrative (AMM nationale ou de reconnaissance mutuelle), la formulation du libellé d'indication n'est pas toujours parfaitement superposable. Il existe également de légères variations des fourchettes posologiques retenues dans les AMM, compte tenu des essais cliniques présentés dans les dossiers d'enregistrement.

GENOTONORM, hormone de croissance humaine biosynthétique, est un médicament soumis à prescription restreinte dont les conditions de prise en charge relèvent de la procédure des médicaments d'exception.

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.

I. – *Indications thérapeutiques remboursables*1.1. **Chez l'enfant**

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.
- Retard de croissance chez les filles atteintes d'une dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) confirmé par analyse chromosomique.
- Retard de croissance dû à une insuffisance rénale chronique.
- **Retard de croissance (taille actuelle ≤ -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.**
- 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.

1.2. **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.

II. – Posologie et mode d'administration

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.

1. 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/m² de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées peuvent être utilisées.

2. 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/m² de surface corporelle par jour.

3. Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique chez l'enfant :

La posologie recommandée est de 1,4 mg/m² 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.

4. 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 l'âge osseux est > 14 ans (pour les filles) et > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

5. 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/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.

Doses recommandées chez l'enfant :

INDICATION	mg/kg DE POIDS CORPOREL dose par jour	mg/m ² DE SURFACE CORPORELLE dose par jour
Déficit en hormone de croissance chez l'enfant.....	0,025-0,035	0,7-1,0
Syndrome de Turner	0,045-0,050	1,4
Insuffisance rénale chronique.....	0,045-0,050	1,4
Enfants nés petits pour l'âge gestationnel.....	0,035	1,0
Syndrome de Prader-Willi chez l'enfant	0,035	1,0

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 surdosés. 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 devra être utilisée.

III. – Intérêt clinique

Chez l'enfant, l'hormone de croissance (*growth hormone*, GH) biosynthétique permet de corriger le retard de croissance lié à un déficit somatotrope. Elle peut être aussi utile pour traiter certains enfants présentant un retard de croissance sans déficit somatotrope, afin d'augmenter leur vitesse de croissance (syndrome de Turner, enfant ayant une insuffisance rénale chronique, enfant né petit pour l'âge gestationnel) ou d'améliorer leur composition corporelle (syndrome de Prader-Willi).

Chez l'adulte ayant un déficit profond en hormone de croissance, le traitement par la GH peut dans certains cas améliorer la qualité de vie et le bien-être des patients et entraîner une modification de la composition corporelle avec augmentation de la masse maigre.

3.1. Chez l'enfant

3.1.1. Retard de croissance lié à un déficit somatotrope

Le déficit en hormone de croissance peut être secondaire à une cause organique (tumeur hypothalamo-hypophysaire), à une irradiation (cranio-spinale ou corporelle totale) ou congénital. Il est majoritairement idiopathique dans la pratique actuelle.

La constitution de séries historiques montre qu'en l'absence de traitement substitutif par GH, la taille adulte des enfants ayant un déficit sévère en GH se situerait entre 130 et 150 cm chez les garçons et entre 130 et 140 cm chez les filles. Ces séries ne sont pas représentatives des patients traités actuellement, car les déficits moins profonds bénéficient d'un traitement par la GH.

Chez les enfants traités par GH, les études cliniques montrent un rattrapage statural particulièrement net la première année avec une vitesse de croissance de l'ordre de 8 à 9 cm, plus réduit l'année suivante. Le suivi des enfants traités confirme le maintien d'un gain statural la troisième année mais le rattrapage n'est en général plus significatif au-delà. Pour les patients dont le traitement a commencé au début des années 1990, la taille finale moyenne est de 166 cm chez le garçon et 154 cm chez la fille, ce qui les rapproche des tailles moyennes observées en France. Il existe de grandes variations interindividuelles aussi l'évaluation de l'effet du traitement sur la taille finale est délicate, en particulier dans les formes modérées de déficit. Cependant, les patients ayant un déficit profond et précoce répondent le mieux au traitement.

L'administration par voie sous-cutanée (SC) est préférable du fait d'une meilleure biodisponibilité et d'une vitesse de croissance supérieure par rapport à la voie intramusculaire (IM). 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 SC 7 jours sur 7.

Le traitement est plus efficace chez les enfants atteints de déficits organiques que chez ceux qui ont un déficit idiopathique. L'irradiation cranio-spinale est associée aux résultats les plus défavorables.

La taille finale est plus élevée lorsqu'un déficit gonadotrope est associé au déficit somatotrope et que les deux déficits sont corrigés, lorsque le traitement par la GH a été précoce et lorsque le retard statural était modéré.

3.1.2. Retard de croissance associé à un syndrome de Turner

Le syndrome de Turner est caractérisé par une anomalie du nombre et/ou de la structure du chromosome X. Le retard de croissance peut être présent dès la naissance. Il s'accroît progressivement pour atteindre moins deux déviations standards (-2 DS) vers 5-6 ans et -4 DS à l'âge de 12-13 ans.

En l'absence de tout traitement, 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 en dehors de tout traitement par la GH.

L'indication du traitement par la GH exogène est fondée sur le renforcement de l'effet de la GH endogène. Chez ces enfants, une dose plus élevée que dans le traitement du déficit en GH entraîne une augmentation significative de la vitesse de croissance.

L'augmentation de la vitesse de croissance, la première année, est de l'ordre de 2 à 5 cm pour une posologie de 0,035 mg/kg/jour mais tend à diminuer les années suivantes. Le gain final moyen est de l'ordre de 4 à 9 cm par rapport à la taille projetée.

La GH n'est pas seule impliquée dans la croissance staturale ; l'insuffisance ovarienne de ces patientes joue aussi un rôle. Une induction trop précoce de la puberté peut faire perdre le bénéfice induit par la GH. Cependant, l'âge optimal et le schéma thérapeutique du traitement substitutif stéroïdien restent controversés.

3.1.3. Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'enfant

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par une fonction rénale diminuée d'au moins 50 % par rapport à la normale. Environ la moitié des enfants atteints d'IRC ont un retard statural important par rapport aux enfants du même âge.

Chez les enfants traités par GH, un gain statural significatif est observé la première année, moins net la deuxième année, comme ce qui a été observé dans les autres indications de la GH ; on dispose de peu de données sur les tailles adultes après traitement par GH.

L'effet sur la croissance semble moins marqué lorsque les enfants sont dialysés. La réponse thérapeutique est inversement corrélée à la clairance de la créatinine au moment de l'instauration du traitement. Il n'a pas été mis en évidence d'accélération significative de la maturation osseuse.

3.1.4. Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel

Les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ont une taille inférieure aux chiffres de référence pour une durée de gestation donnée. La limite retenue correspond à moins deux déviations standards (-2 DS) des courbes de référence.

Chez ces enfants, dans la majorité des cas, la croissance post-natale est marquée par une accélération leur permettant dès la fin de la deuxième année de contrôler leur retard. Cependant, 10 à 20 % d'entre eux, selon les études, gardent un handicap statural avec une taille inférieure à -2 DS par rapport à la moyenne de la population.

Chez les enfants n'ayant pas rattrapé leur retard statural à l'âge de 3 ans, la constitution d'une série historique a établi que les tailles adultes des enfants non traités dont la taille avant la puberté est $< -2,5$ DS, sont très nettement en dessous de la zone normale. La taille adulte est d'environ 158 cm chez le garçon et 146 cm chez la fille.

Des incertitudes sur la taille définitive demeurent car il peut exister une accélération de la maturation osseuse au cours du traitement et un ralentissement de la croissance après son arrêt, conduisant à une perte staturale d'environ 0,25 DS dans l'année suivant l'arrêt, chez un certain nombre d'enfants.

Il faut souligner que chez les enfants non déficitaires, le bénéfice du traitement par hormone de croissance n'est pas démontré en termes d'amélioration de la taille définitive. De plus, il existe chez ces mêmes enfants des incertitudes sur la tolérance à long terme d'un tel traitement.

Compte tenu de ces incertitudes, l'hormone de croissance n'est remboursée dans cette indication que pour les enfants dont la taille au moment de l'instauration du traitement est inférieure ou égale à -3 DS.

3.1.5. Retard de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi

Le syndrome de Prader-Willi est une maladie génétique rare (1/10 000 à 1/25 000 naissances) caractérisée chez le nourrisson par une hypotonie et des difficultés alimentaires, rapidement remplacées chez l'enfant et l'adulte par une obésité massive avec boulimie. Les autres manifestations comportent des éléments dysmorphiques, plus ou moins caractéristiques, et un retard mental de sévérité variable. La plupart des enfants sont de petite taille. Ils ont des anomalies de la composition corporelle (augmentation de la masse grasse, diminution de masse maigre) plus marquées que dans l'obésité commune où la masse maigre est relativement conservée.

Le bénéfice d'un traitement par hormone de croissance chez ces patients est modéré. Il concerne le gain de taille, et une modification de la composition corporelle en augmentant la masse maigre et en diminuant la masse grasse.

3.2. Chez l'adulte

Déficit somatotrope chez l'adulte

Parmi les causes de déficit somatotrope chez l'adulte, les pathologies tumorales occupent la première place. Les adénomes hypophysaires sont les plus fréquents. La plupart des déficits idiopathiques isolés en GH de l'enfance ne persistent pas à l'âge adulte. Une sécrétion normale d'hormone de croissance est retrouvée chez 70 à 80 % des patients réévalués après la puberté. En cas d'insuffisance antéhypophysaire, même si celle-ci est correctement substituée sur les axes thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope, des symptômes attribués au déficit non substitué en GH persistent.

Le déficit somatotrope de l'adulte induit une modification de la composition corporelle avec une augmentation de la masse grasse essentiellement au niveau abdominal, une diminution de la masse maigre et de la masse musculaire, une fatigabilité accrue et une diminution de la densité osseuse. Les études épidémiologiques rétrospectives mettent en évidence une augmentation de l'incidence de la mortalité par maladie cardio-vasculaire chez les patients souffrant d'insuffisance antéhypophysaire globale malgré les traitements hormonaux substitutifs habituels. Cependant, la place réelle du déficit somatotrope dans cette diminution de l'espérance de vie n'est pas connue.

Le traitement par GH modifie la composition corporelle avec augmentation de la masse maigre et diminution de la masse grasse. Ceci se traduit par une réduction du rapport taille/hanche ainsi que du pli cutané. De plus, les patients traités ont rapporté une amélioration subjective de leur capacité physique et de leur résistance à l'effort. Les premiers jours ou semaines peuvent être marqués par une discrète prise de poids et par la survenue d'œdèmes malléolaires liés à la rétention hydrosodée que provoque le traitement par GH.

Le traitement par GH semble améliorer modestement le profil lipidique. L'évolution de la glycémie et de l'insulinémie est très variable d'une étude à l'autre. Les études actuellement disponibles ne permettent pas d'évaluer l'effet du traitement par la GH vis-à-vis du risque athéromateux et sur la mortalité des patients ayant un déficit en GH.

Le traitement par GH pendant 12 mois augmente de façon modérée la densité minérale osseuse. Il existe peu d'études évaluant l'effet du traitement par GH sur l'incidence des fractures.

On ne dispose pas de données à long terme sur l'efficacité et la tolérance du traitement par l'hormone de croissance.

IV. – Modalités d'utilisation

Le traitement doit être instauré à l'hôpital par des spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

Tous les ans, l'intérêt du traitement doit être réévalué à l'hôpital par ces mêmes spécialistes.

Le renouvellement de la prescription initiale à la même posologie est possible, dans les périodes intermédiaires, par tout médecin.

Il existe des cas de patients non répondeurs, pour lesquels aucun facteur prédictif n'a actuellement été identifié, tant chez l'enfant que chez l'adulte.

Pour permettre un meilleur suivi des patients, le changement de GH n'est pas recommandé au cours du traitement, sauf si le prescripteur hospitalier qui a initié le traitement l'estime justifié.

L'arrêt du traitement est impératif en cas d'apparition ou d'évolution d'un processus tumoral.

Spécificité chez l'enfant : le traitement par GH ne permettant pas d'améliorer la croissance des patients dont les épiphyses sont soudées, il est important de bien peser la décision d'instauration du traitement par hormones stéroïdiennes sexuelles.

Le respect des mentions légales actualisées de l'AMM est essentiel. Les parents et/ou les familles doivent être informés de la survenue possible de certains effets indésirables et les patients soumis à une surveillance médicale régulière.

4.1. Mise sous traitement

Le spécialiste habilité doit s'assurer que le patient répond aux critères de mise sous traitement ; l'absence de contre-indications doit être vérifiée ; la spécialité prescrite doit posséder l'indication requise.

4.1.1. Chez l'enfant

4.1.1.1. Retard de croissance lié à un déficit somatotrope

Deux conditions sont nécessaires pour l'attribution du traitement :

- Taille inférieure ou égale à -2 DS selon les données de référence françaises ;
- Vitesse de croissance au cours de l'année écoulée inférieure à la normale pour l'âge (-1 DS) ou < 4 cm/an.

De plus, le diagnostic du déficit en GH doit être dûment prouvé par des explorations appropriées. La sécrétion de GH étant variable dans le nyctémère, un seul dosage est insuffisant pour affirmer le déficit en GH.

Deux épreuves de stimulation distinctes doivent être effectuées à des dates différentes, dont au moins une couplée : insuline/arginine, glucagon/propranolol, glucagon/betaxolol, clonidine/betaxolol. Il est recommandé d'utiliser, dans les dosages, comme étalon, une GH recombinante (1 mg = 3 UI). Les résultats sont exprimés en mUI/l (ou en $\mu\text{g/l}$). L'ensemble des données permet de conclure à :

- un déficit complet en GH : 2 épreuves < 10 mUI/l ($3,3 \mu\text{g/l}$) ;
- une éventualité d'un déficit partiel : pics entre 10 et 20 mUI/l ($3,3 \mu\text{g/l}$ à $6,6 \mu\text{g/l}$).

Un seul test ayant entraîné une réponse de GH > 20 mUI/l ($6,6 \mu\text{g/l}$) doit faire écarter le diagnostic de déficit somatotrope.

En cas de déficit partiel associé à une surcharge pondérale > 20 %, les résultats des tests de stimulation de GH sont faussement abaissés et difficilement interprétables. Le diagnostic repose sur le dosage d'IGF1 : un résultat normal voire supérieur à la normale exclut le diagnostic de déficit en GH associé à une obésité et invite à pratiquer une réévaluation environ 6 mois après restriction calorique et perte pondérale.

En cas de déficit partiel associé à une petite taille d'un ou des deux parents, la décision de traitement par la GH repose outre sur la taille (-2 DS) et la vitesse de croissance au cours de l'année écoulée (< -1 DS pour l'âge ou < 4 cm/an), sur l'âge osseux et sur la taille prédite à l'âge adulte (inférieure à la taille cible).

La recherche d'une cause (IRM ou scanner hypophysaire) et de déficits hypophysaires associés est une étape importante de la démarche.

En cas d'antécédents de leucémie ou de tumeur, il est fortement conseillé d'attendre un an de rémission avant la mise en route du traitement.

4.1.1.2. Retard de croissance associé à un syndrome de Turner

Le diagnostic est fondé sur le caryotype. Celui-ci permet de définir les anomalies de nombre et/ou de structure concernant le chromosome X.

Il n'y a pas de limite inférieure d'âge de mise sous traitement mais la limite supérieure de mise sous traitement est un âge osseux de 12 ans.

Un traitement substitutif estrogénique devra être instauré tardivement à posologie progressive afin de ne pas perdre le bénéfice induit par la GH.

4.1.1.3. Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique

Lorsque le traitement conservateur ne suffit pas à maintenir une vitesse de croissance adéquate pour l'âge, le traitement par la GH peut être indiqué. La fonction rénale, déterminée par la mesure de la clairance de la créatinine, doit être inférieure à 60 ml/min/1,73 m² (normale 120 \pm 20 ml/min/1,73 m²).

Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance aura dû être suivie au préalable pendant un an avant de mettre en route le traitement.

Les critères d'attribution du traitement hormonal par la GH sont :

- taille inférieure ou égale à -2 DS selon les données de référence françaises ;
- vitesse de croissance au cours de l'année écoulée inférieure à la normale pour l'âge (-1 DS) ;
- âge chronologique > 2 ans ;
- âge osseux < 13 ans chez la fille et < 14 ans chez le garçon ;
- enfant prépubère ou en début de puberté (volume testiculaire inférieur à 10 ml ou stade développement mammaire $\leq S 3$).

Le traitement symptomatique dit conservateur de l'insuffisance rénale chronique (correction de la déshydratation et de l'acidose, prévention de l'ostéodystrophie rénale et optimisation des apports nutritionnels) devra avoir été instauré au préalable (au moins un an) et sera maintenu pendant toute la durée du traitement par hormone de croissance.

4.1.1.4. *Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel*

La décision de recourir à un traitement de supplémentation par hormone de croissance doit être prise avec prudence chez les enfants qui ne sont pas carencés. Les effets à long terme de l'exposition à des quantités supraphysiologiques 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'IGF1, 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.

Les critères d'attribution du traitement par GH sont :

- **taille de naissance inférieure à -2 DS pour l'âge gestationnel ;**
- **taille au moment de l'instauration du traitement ≤ -3 DS pour l'âge chronologique ;**
- **enfants 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 ;**
- **taille parentale ajustée < -1 DS.**

4.1.1.5. *Retard de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi*

Le diagnostic du syndrome de Prader-Willi est difficile à affirmer cliniquement. C'est pourquoi un test génétique doit être pratiqué. Plusieurs tests de confirmation existent :

- soit l'analyse de méthylation du locus PWS par PCR ou par Southern Blot (recommandée actuellement comme test de première intention avec une excellente sensibilité et spécificité) ;
- soit la recherche d'une microdélétion de la région 15 (q11-13) en cytogénétique moléculaire (hybridation *in situ*, sensibilité de l'ordre de 70 %) ;
- soit la démonstration d'une disomie uniparentale maternelle de la région 15 (q11-13) (sensibilité de l'ordre de 30 %).

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

En l'absence de données sur le patient de plus de 12 ans et d'informations sur la tolérance à long terme, il est recommandé de limiter la prescription de GENOTONORM à l'enfant de moins de 12 ans atteint du syndrome de Prader-Willi confirmé par test génétique approprié.

4.1.2. *Chez l'adulte*

Le traitement par hormone de croissance ne doit pas être systématique chez les sujets ayant des critères biologiques de déficit en hormone de croissance.

Il n'y a pas de données permettant de recommander l'initiation du traitement par la GH chez l'adulte de plus de 60 ans.

Les explorations ne doivent être réalisées que chez les patients avec une pathologie évoquant un déficit somatotrope et ayant obligatoirement :

- soit une pathologie hypothalamo-hypophysaire opérée ou non ;
- soit subi une radiothérapie céphalique ;
- soit eu un déficit somatotrope dans l'enfance.

Il n'est pas nécessaire de rechercher un déficit somatotrope chez les patients porteurs d'un micro-adénome hypophysaire (taille inférieure à 1 cm de diamètre), à moins qu'un autre déficit antéhypophysaire (excepté le déficit en prolactine) ne soit présent.

Le traitement substitutif des autres déficits hormonaux devra être adapté et stable depuis trois mois. Une valeur plasmatique de GH isolément basse ne permet pas de prouver le déficit somatotrope.

Le diagnostic de déficit somatotrope doit être confirmé à l'âge adulte. Le critère nécessaire est un pic de GH inférieur à 10 mUI/l (3,3 µg/l) lors du test de stimulation de l'hormone de croissance par l'hypoglycémie insulinique, en dehors de ses contre-indications.

Le test d'hypoglycémie provoquée par l'injection intraveineuse d'insuline avec obtention d'une glycémie ≤ à 0,40 g/l (2,2 mmol/l) permet de distinguer le déficit somatotrope de la réduction de sécrétion de GH qui accompagne généralement le vieillissement ou l'obésité.

Ce test doit être réalisé dans des services d'endocrinologie habitués à sa réalisation. Il est contre-indiqué chez les patients ayant des signes électrocardiographiques ou des antécédents de cardiopathie ischémique et/ou atteints d'épilepsie. Dans ces cas, on utilisera un autre test de stimulation.

D'autres explorations peuvent être nécessaires selon les particularités cliniques du patient.

4.1.2.1. Déficit somatotrope acquis pendant l'enfance

Les déficits somatotropes isolés de l'enfance doivent être réévalués de manière particulière. Chez ces patients, le déficit en GH de l'adulte est moins probable. Dans ces cas, deux tests de stimulation de la GH sont nécessaires, à savoir le test d'hypoglycémie insulinique et un second test (test à la GHRH, test couplé : GHRH-arginine, GHRH-ornithine, glucagon-betaxolol, glucagon-propranolol), sauf en cas de taux bas d'IGF1 (< - 2 DS), qui est considéré comme un test.

4.1.2.2. Déficit somatotrope 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 antéhypophysaire associé (excepté le déficit en prolactine) et correctement substitué (dans ce cas, un seul test de stimulation de la GH peut suffire).

Le traitement doit être réservé aux patients ayant satisfait aux critères ci-dessus et ayant une détérioration marquée de la qualité de vie ainsi qu'une modification de la composition corporelle (adiposité abdominale avec augmentation du rapport taille/hanches).

Avant d'entreprendre un traitement substitutif par la GH, tous les déficits hypophysaires doivent être correctement substitués. Cette attitude évidente en cas de déficit thyroïdienne (L-thyroxine) et corticotrope (acétate d'hydrocortisone) doit également s'appliquer au déficit gonadotrope (stéroïdes sexuels) en l'absence de contre-indication.

L'objectif du traitement est d'obtenir un bénéfice maximal en limitant les effets secondaires. Il est recommandé de débiter le traitement par des posologies faibles, de l'ordre de 0,15 à 0,30 mg/j en sous-cutané. L'objectif du traitement est d'obtenir une concentration d'insuline-like growth factor I (IGF1) normale pour le sexe et l'âge.

Au début du traitement, les patients doivent être évalués tous les 1 à 2 mois, cliniquement et par un dosage d'IGF1 ; la dose de GH doit être adaptée en fonction de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF1. La dose minimale efficace devra être utilisée. L'instauration du traitement avec des doses faibles associée à l'augmentation progressive tous les 1 à 2 mois permet de réduire la survenue d'effets secondaires. En fonction des résultats et de la tolérance, la posologie pourra être augmentée en l'espace de 3 à 6 mois sans dépasser les doses maximales de l'AMM.

Les patients doivent être informés des effets secondaires survenant fréquemment : œdèmes des membres, arthralgies et myalgies, rigidité des extrémités, paresthésies. Ces symptômes sont habituellement transitoires et dose-dépendants. Les posologies doivent être diminuées en cas de symptômes persistants.

En cas de processus tumoral, en l'absence de diagnostic précis sur la pathologie tumorale ou si la tumeur est cliniquement connue pour récidiver fréquemment, il est déconseillé d'instaurer le traitement par la GH. Dans les autres cas, avant d'instaurer un traitement substitutif, il convient de s'assurer de la non-reprise du processus évolutif par un suivi préalable dont la fréquence est à déterminer avec les oncologues et/ou neurochirurgiens grâce à l'imagerie (IRM).

4.2. Suivi du traitement

4.2.1. Chez l'enfant

4.2.1.1. Généralités

Les enfants traités par GH seront suivis tous les 3 à 6 mois en consultation avec au minimum un examen clinique (taille, poids, pression artérielle, vitesse de croissance, signes pubertaires...). L'âge osseux sera déterminé tous les ans, surtout autour des âges de la puberté.

Du fait de l'effet de l'hormone de croissance sur le métabolisme glucidique, les patients doivent être surveillés par dosage de la glycémie à jeun tous les ans.

Une hypothyroïdie peut se révéler au décours du traitement ; non traitée, elle peut interférer avec la réponse au traitement par GH. Un contrôle annuel de la fonction thyroïdienne (T4 libre) doit être réalisé et, si nécessaire, un traitement substitutif sera instauré.

En cas de déficit corticotrope, il faut utiliser les doses minimales efficaces d'hydrocortisone.

Un traitement concomitant par glucocorticoïdes (famille de la prednisolone, corticoïdes inhalés à fortes doses, pommades aux corticoïdes) peut inhiber l'effet sur la croissance du traitement par la GH et est à éviter dans la mesure du possible.

En cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est recommandé d'effectuer un fond d'œil afin de rechercher un éventuel œdème papillaire et éliminer une hypertension intracrânienne bénigne. Ce diagnostic peut amener à interrompre le traitement par GH.

La décision de poursuivre le traitement doit être prise au cas par cas, en fonction de l'observance, de la tolérance au traitement et du rattrapage statural.

Chez l'enfant, des réactions cutanées transitoires au point d'injection sont fréquentes.

Les patients atteints de troubles endocriniens, y compris ceux relatifs à un déficit en GH, présentent un risque accru d'épiphysiolyse. Tout enfant atteint de claudication ou de douleur de la hanche ou du genou, au cours du traitement par l'hormone de croissance, sera soumis à un examen clinique et radiologique approprié.

La posologie doit être adaptée tous les trimestres en fonction du poids ou de la surface corporelle de l'enfant.

4.2.1.2. Cas particuliers selon les indications

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope :

Lorsque le déficit somatotrope est secondaire à une lésion intracrânienne, des explorations radiologiques (IRM) devront être réalisées régulièrement, en collaboration avec les oncologues et/ou les neurochirurgiens, afin de dépister une éventuelle progression ou rechute.

Chez les patients ayant un panhypopituitarisme, l'équilibre des traitements substitutifs associés devra être contrôlé régulièrement.

Le gain de croissance après la première année de traitement doit avoir été d'au moins 2 cm par rapport à l'année précédant la mise sous traitement pour conclure à l'efficacité. Les années suivantes, la vitesse de croissance doit être au moins égale à la moyenne pour l'âge chronologique et/ou pour l'âge osseux et meilleure qu'avant traitement.

Retard de croissance associé à un syndrome de Turner :

Le traitement est poursuivi si le gain de croissance la première année est d'au moins 2 cm par rapport à l'année précédente. Les années suivantes, la vitesse de croissance doit être :

- $\geq 4,5$ cm/an jusqu'à 12 ans ;
- ≥ 3 cm/an lorsque l'âge osseux a atteint ou dépassé 12 ans.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique :

Bien que la diminution de la filtration glomérulaire ne semble pas modifiée par la GH, la fonction rénale doit être surveillée pour dépister une dégradation excessive. Le gain de croissance après la première année de traitement doit avoir été d'au moins 2 cm par rapport à l'année précédant la mise sous traitement. Les années suivantes, la vitesse de croissance doit être au moins égale à la moyenne pour l'âge et meilleure qu'avant traitement. La posologie initiale pourra être augmentée si nécessaire.

Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel :

Le schéma d'administration doit être adapté à chaque patient.

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.

Un suivi systématique des prescriptions sera réalisé auprès des patients traités par GENOTONORM. Le médecin devra participer au recueil des données mises en place par le laboratoire PFIZER, en collaboration avec la Commission de la transparence, dans les secteurs ambulatoire et hospitalier.

Retard de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi :

La surveillance particulière devra porter sur :

- la tolérance glucidique, du fait du risque de diabète non insulino-dépendant dans cette affection ;
- l'examen du squelette, du fait de l'apparition ou l'aggravation possible de scolioses dans cette indication.

De plus, l'analyse du bénéfice devra porter à la fois sur la croissance et sur la composition corporelle qu'il est recommandé de suivre par des examens appropriés.

Les données des essais cliniques ont mis l'accent sur la nécessité d'une prise en charge globale, diététique en particulier, de l'affection. L'utilisation isolée d'un traitement par GH est peu efficace. En effet, le service médical rendu par la GH dans cette pathologie est modéré avec un rapport efficacité/effets indésirables moyen.

4.2.2. Chez l'adulte

Il n'existe pas actuellement de critère validé pour évaluer l'efficacité du traitement chez l'adulte. L'amélioration est essentiellement subjective.

Un suivi systématique des prescriptions sera réalisé auprès des patients nouvellement traités par GENOTONORM. Le médecin traitant devra participer au recueil des données mis en place par le laboratoire PFIZER, dans les secteurs ambulatoire et hospitalier.

Les patients traités par la GH doivent bénéficier d'un examen clinique (poids, circonférence-taille/hanche, pression artérielle) tous les un à deux mois jusqu'à obtention des doses optimales. Quand le traitement est stabilisé, une à deux visites par an suffisent.

Une appréciation de la qualité de vie ainsi que des paramètres de composition corporelle, en les comparant aux données de l'examen avant traitement, permet de décider de la poursuite du traitement.

Lorsque le déficit est secondaire à une lésion intracrânienne, les patients devront être examinés régulièrement (suivi par IRM) afin de dépister une éventuelle progression ou une récurrence. Toute récurrence ou progression de la tumeur implique l'arrêt du traitement.

L'observance et les résultats du traitement substitutif des déficits antéhypophysaires associés doivent être vérifiés au moins une fois par an.

L'expérience d'un traitement au long cours par l'hormone de croissance chez l'adulte est limitée.

4.3. Arrêt définitif du traitement

4.3.1. Chez l'enfant

Dans les cas d'un déficit somatotrope ou d'un syndrome de Turner :

- Apparition ou évolution d'un processus tumoral ;
- Vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge ;
- Age osseux : > 15 ans ou taille > 170 cm chez le garçon ; > 13 ans ou taille > 160 cm chez la fille.

Ces deux derniers critères d'arrêt du traitement pourront être discutés en cas de déficit sévère en GH, si le potentiel statural génétique n'est pas atteint.

Dans le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique :

- Apparition ou évolution d'un processus tumoral ;
- Vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge ;
- Age osseux : > 15 ans ou taille > 170 cm chez le garçon ; > 13 ans ou taille > 160 cm chez la fille.

Ces deux derniers critères d'arrêt du traitement pourront être discutés en cas de déficit sévère en GH, si le potentiel statural génétique n'est pas atteint.

- Transplantation rénale.

Dans le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel :

Apparition ou évolution d'un processus tumoral.

Selon le RCP, 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 l'âge osseux est > 14 ans (pour les filles) et > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

Dans le syndrome de Prader-Willi :

- Apparition ou évolution d'un processus tumoral ;
- Après l'âge de 14 ans ou une vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge ;
- Age osseux : > 15 ans ou taille > 170 cm chez le garçon ; > 13 ans ou taille > 160 cm chez la fille.

4.3.2. Chez l'adulte

Il n'existe pas de critère d'arrêt du traitement par la GH chez l'adulte. Dans les études, 12 % à 35 % des patients arrêtent le traitement après douze mois et 75 % à vingt-quatre mois. La nécessité d'injections sous-cutanées quotidiennes est une des raisons principales de ces interruptions de traitement.

V. – Conditions d'utilisation

Ces spécialités sont à manipuler en respectant des conditions rigoureuses d'asepsie.

GENOTONORM ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni par le laboratoire. La solution reconstituée ne doit pas être agitée vigoureusement car ceci peut dénaturer le principe actif.

Conservation : durée maximale et précautions particulières.

	AVANT RECONSTITUTION	APRÈS RECONSTITUTION	
		Durée maximale	Précautions
GENOTONORM 5,3 mg/1 ml.	2 ans entre + 2 et + 8 °C Abri de la lumière ou 23 mois entre + 2 et + 8 °C et jusqu'à 1 mois à une température ne dépassant pas 25 °C	28 jours	Entre + 2 et + 8 °C Abri de la lumière
GENOTONORM 12 mg /1 ml.		21 jours	Entre + 2 et + 8 °C Abri de la lumière

	AVANT RECONSTITUTION	APRÈS RECONSTITUTION	
		Durée maximale	Précautions
GENOTONORM MiniQuick 0,2 mg/0,25 ml.	2 ans entre + 2 et + 8 °C Abri de la lumière	24 heures	Entre + 2 et + 8 °C Abri de la lumière
GENOTONORM MiniQuick 0,4 mg/0,25 ml.		24 heures	Entre + 2 et + 8 °C Abri de la lumière
GENOTONORM MiniQuick 0,6 mg/0,25 ml.		24 heures	Entre + 2 et + 8 °C Abri de la lumière
GENOTONORM MiniQuick 0,8 mg/0,25 ml.		24 heures	Entre + 2 et + 8 °C Abri de la lumière
GENOTONORM MiniQuick 1 mg/0,25 ml.		24 heures	Entre + 2 et + 8 °C Abri de la lumière
GENOTONORM MiniQuick 1,2 mg/0,25 ml.		24 heures	Entre + 2 et + 8 °C Abri de la lumière
GENOTONORM MiniQuick 1,4 mg/0,25 ml.		24 heures	Entre + 2 et + 8 °C Abri de la lumière
GENOTONORM MiniQuick 1,6 mg/0,25 ml.		24 heures	Entre + 2 et + 8 °C Abri de la lumière
GENOTONORM MiniQuick 1,8 mg/0,25 ml.		24 heures	Entre + 2 et + 8 °C Abri de la lumière
GENOTONORM MiniQuick 2 mg/0,25 ml.		24 heures	Entre + 2 et + 8 °C Abri de la lumière

Ces présentations, à l'exception des présentations GENOTONORM MINIQUICK, sont additionnées d'un conservateur, le métacrésol, susceptible d'entraîner de rares réactions allergiques et des douleurs au point d'injection.

GENOTONORM MINIQUICK sont administrés à l'aide de seringues ; GENOTONORM 5,3 mg/1 ml et 12 mg /1 ml doivent être utilisés avec le dispositif de reconstitution et d'injection prévus pour chaque dosage.

VI. – *Mise en garde des prescripteurs*

Les prescripteurs doivent être mis en garde sur le fait que le rapport bénéfice/effets indésirables n'est évalué que pour les indications thérapeutiques retenues par l'AMM.

L'utilisation des hormones de croissance dans des situations qui n'ont aucune justification en pratique médicale n'est pas dénuée de risques et soulève des réserves au plan de l'éthique.

Le corps médical doit être conscient des risques liés à ce détournement d'usage.

VII. – *Spécifications économiques et médico-sociales*

7.1. Conditions de prescription et de délivrance

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.

Renouvellement de la prescription initiale à la même posologie (même posologie par kg ou par m² pour l'enfant), dans les périodes intermédiaires, possible par tout médecin.

Le pharmacien d'officine doit s'assurer que la qualification du prescripteur apparaissant sur l'ordonnance initiale hospitalière est conforme ; lors du renouvellement de prescription, il s'assure de la présentation de l'ordonnance hospitalière datée de moins d'un an.

7.2. Conditions de prise en charge

Taux de remboursement : 100 %.

La prescription doit être rédigée sur une ordonnance de médicament d'exception, dans le respect des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement mentionnées dans cette fiche.

7.3. Coût du traitement

Les hormones de croissance sont des médicaments très onéreux qui ne doivent être utilisés qu'après estimation individuelle du bénéfice thérapeutique attendu.

	CODE CIP	CONDITIONNEMENT	PRIX PUBLIC (en euros)
GENOTONORM 5,3 mg /1 ml, cartouche.....	349 755 0	B/1	193,14
GENOTONORM 12 mg /1 ml, cartouche.....	341 996 9	B/1	412,79
GENOTONORM MiniQuick 0,2 mg/0,25 ml seringue.....	343 842 9	B/7	54,81
GENOTONORM MiniQuick 0,4 mg/0,25 ml seringue.....	343 843 5	B/7	104,30
GENOTONORM MiniQuick 0,6 mg/0,25 ml seringue.....	343 844 1	B/7	153,79
GENOTONORM MiniQuick 0,8mg/0,25 ml seringue.....	343 845 8	B/7	201,89
GENOTONORM MiniQuick 1 mg/0,25 ml seringue.....	343 846 4	B/7	247,97
GENOTONORM MiniQuick 1,2mg/0,25 ml seringue.....	343 847 0	B/7	294,05
GENOTONORM MiniQuick 1,4mg/0,25 ml seringue.....	343 848 7	B/7	340,13
GENOTONORM MiniQuick 1,6mg/0,25 ml seringue.....	343 849 3	B/7	386,21
GENOTONORM MiniQuick 1,8mg/0,25 ml seringue.....	343 850 1	B/7	432,29
GENOTONORM MiniQuick 2 mg/0,25 ml seringue.....	343 851 8	B/7	478,37

Médicaments comparables

	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 prépubère	Lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pubère	Associé à un syndrome de Prader-Willi	Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel	Retard en croissance intra-utérin	Déficit en hormone de croissance
Génotonorm ®.....	+	+	+	+	+	+	NON	+
Maxomat ®.....	+	+	NON	NON	NON	NON	+	NON
Norditropine ®.....	+	+	+	NON	NON	+	NON	+
Nutropinaq ®.....	+	+	+	NON	NON	NON	NON	+
Saizen ®.....	+	+	+	NON	NON	NON	NON	+
Umatrope ®.....	+	+	+	NON	NON	NON	NON	+
Zomacton ®.....	+	+	NON	NON	NON	NON	NON	NON

Laboratoire titulaire de l'AMM et exploitant : Pfizer.

Toute remarque ou demande d'information complémentaire doit être adressée à l'AFSSAPS, secrétariat général de la commission de la transparence, 143-147, boulevard Anatole-France, 93285 Saint-Denis Cedex.