

AVIS DE LA COMMISSION

21 juillet 2004

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

**NORDITROPINE SIMPLEXX 5 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche
B / 1 cartouche**

**NORDITROPINE SIMPLEXX 10 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche
B / 1 cartouche**

**NORDITROPINE SIMPLEXX 15 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche
B / 1 cartouche**

Laboratoires NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUES S.A.

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 chez les filles atteintes d'une dysgénésie gonadique (syndrome de Turner).
- Retard de croissance chez les enfants prépubères dû 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.**

Chez l'adulte :

- Déficit important en hormone de croissance en rapport avec un syndrome hypothalamo-hypophysaire connu (avec au moins un autre déficit hormonal à l'exception du déficit en prolactine) mis en évidence lors de deux épreuves dynamiques après instauration d'une substitution hormonale adéquate de tout déficit hormonal. Le déficit en hormone de croissance détecté dès l'enfance doit être reconfirmé par deux épreuves dynamiques.
- Chez l'adulte, l'hypoglycémie insulinique est l'épreuve dynamique de choix. Lorsque l'hypoglycémie insulinique est contre-indiquée, des tests dynamiques alternatifs doivent être utilisés. La combinaison arginine-GHRH est recommandée. Le test à l'arginine ou au glucagon peut aussi être envisagé ; cependant, la valeur diagnostique de ces tests est moins bien établie que celle de l'hypoglycémie insulinique.

1.3. Posologie

La posologie doit être adaptée à chaque patient et doit être ajustée en fonction des résultats du traitement. Uniquement sur prescription. Norditropine doit être prescrit uniquement par des médecins spécialisés dans ce type de traitement.

En général, il est recommandé d'administrer le médicament par voie sous-cutanée le soir. Le point d'injection doit être variable pour prévenir l'apparition de lipoatrophies.

Généralement les posologies recommandées sont :

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

35 µg/kg/jour ou 1 mg/m²/jour

soit : 0,1 UI/kg/jour (3 UI/m²/jour)

Un dosage de 0,035 mg/kg/jour est habituellement recommandé jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir section 5.1). Le traitement doit être arrêté après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à + 1 DS.

Le traitement doit être arrêté si la vitesse de croissance est < 2 cm par an et, si une confirmation est nécessaire, avant que les épiphyses ne soient soudées, soit l'âge osseux > 14 ans (pour les filles) et > 16 ans (pour les garçons).

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 : Somatotropine et analogues
01 : Somatotropines

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** : Trois 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 les trois études, un des critères de jugement a été la taille exprimée en SDS, score de déviation standard pour l'âge chronologique calculée selon la formule suivante :

$$T SDS = (taille du patient) - (taille moyenne) / DS$$

A partir de cet indicateur, une variation de la taille (ΔVC SDS) a été définie et a été utilisée en tant que critère principal des études.

Dans ces trois 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 14-16-20-21 NL: cette étude a comporté deux branches

a. Etude 14-20-21 NL :

- Etude comparative, randomisée, multicentrique, dans laquelle 79 enfants (52 garçons et 27 filles) avec un âge moyen de 7,3 ans et présentant un retard de croissance, ont reçu en double aveugle 0,033 mg/kg/jour et respectivement 0,067 mg/kg/jour de NORDITROPINE sous-cutanée 1 fois par jour.
- Critères d'inclusion : garçons entre 3 et 11 ans, filles entre 3 et 9 ans, taille de naissance au < 3^e percentile pour l'âge gestationnel, taille à l'inclusion < 3^e percentile (selon Roede) Le déficit en GH n'a pas été un critère de non inclusion.

- L'objectif de l'étude a été d'évaluer l'effet de ce médicament sur la croissance des enfants traités.
- Résultats : la taille finale moyenne a été de $-1,1$ SDS ($-2,9$ à l'inclusion) pour les patients traités par $0,033$ mg/kg/j et de $-0,9$ SDS ($-3,0$ à l'inclusion) pour les patients traités par $0,067$ mg/kg/j de NORDITROPINE.
- Le tableau suivant présente la vitesse de croissance pendant les 4 premières années :

Norditropine	Vitesse de croissance (cm/an)				
	Avant traitement	1 ^{ère} année	2 ^{ème} année	3 ^{ème} année	4 ^{ème} année
$0,033$ mg/kg/j:	5,6	10,0	8,0	7,1	7,4
$0,067$ mg/kg/j :	5,4	11,7	9,0	8,0	7,4

b. Etude 16-20 NL

- Etude non comparative ayant inclus 11 enfants de 11,4 ans en moyenne présentant un retard de croissance. Ces enfants ont reçu pendant 4 ans $0,067$ mg/kg/j de NORDITROPINE par voie sous-cutanée 1 fois par jour.
- L'objectif de l'étude a été d'évaluer l'effet de ce médicament sur la croissance, la maturation osseuse, le développement pubertaire et la taille finale des enfants traités.
- Résultats : après 4 ans de traitement, la taille des 11 enfants était de $-1,85$ SDS par rapport à la taille moyenne à âge égal, alors qu'elle était de $-2,62$ SDS à l'inclusion.

Etude GHRETARD /F/1/F

- Objectif : évaluer l'impact de différents schémas posologiques sur l'efficacité et la tolérance de NORDITROPINE injection sous-cutanée dans la prise en charge des enfants souffrant d'un retard de croissance.
- Méthodologie : étude comparative, ouverte, multicentrique, ayant inclus 139 enfants âgés entre 4 et 11 ans (âge moyen 7,2 ans), présentant un retard de croissance. La durée de l'étude a été de 2 ans.
 - bras 1 : Norditropine $0,067$ mg/kg/j, traitement continu 6 jours sur 7 (46 enfants)
 - bras 2 : Norditropine $0,067$ mg/kg/j en traitement discontinu (6 mois de traitement et 6 mois d'arrêt de traitement) (47 enfants)
 - bras 3 : Norditropine $1,33$ mg/kg/J, 6 jours sur 7 (46 enfants)
- Résultats : Variation de la taille exprimée en SDS

	A l'inclusion	Après 24 mois
$0,067$ mg/kg/j en continu	-3,19	-1,78
$0,067$ mg/kg/j en discontinu	-3,06	-2,19
$1,33$ mg/kg/j en discontinu	-3,11	-2,10

Etude GHRETARD/BDP/2/D

- Objectifs: évaluer l'efficacité et la tolérance de la NORDITROPINE (deux schémas posologiques) par rapport au placebo, dans la prise en charge du retard de croissance des enfants
- Méthodologie: étude comparative, ouverte, multicentrique, sur 37 enfants âgés de plus de 3 ans, avec un retard de croissance. Durée de l'étude : 1 an.
 - bras 1 : Norditropine 0,020 mg/kg/j en traitement continu
 - bras 2 : Norditropine 0,040 mg/kg/j en traitement discontinu
 - bras 3: placebo. A la fin de la première année, les patients inclus dans ce groupe ont reçu la dose de 0,040 mg/kg/j de NORDITROPINE
- Résultats: à 1 an, une augmentation dose dépendante de la vitesse de croissance a été mise en évidence pendant la première année.

Méta-analyse

A la demande du CPMP, les laboratoires Pfizer et Novo Nordisk ont réalisé une méta-analyse à partir des études réalisées 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 réalisée 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 rétention hydrique avec des oedèmes périphériques ainsi qu'un syndrome du canal carpien peuvent survenir pendant le traitement. Ces symptômes sont transitoires et dépendent de la posologie utilisée mais peuvent nécessiter une diminution de la dose.

Les effets secondaires chez les enfants sont rares. La base de données concernant Norditropine comporte des données sur les enfants traités jusqu'à huit ans. Une céphalée a été rapportée avec une incidence de 0,04 par année-patient.

Un nombre très faible de patients traités par Norditropine a développé des anticorps anti-hormone de croissance. Les capacités de liaison de ces anticorps sont très faibles et leur présence après l'administration de Norditropine n'a pas de retentissement sur la croissance.

Une réaction locale au site d'injection peut survenir pendant le traitement par Norditropine.

Quelques rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été rapportés (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 NORDITROPINE 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 NORDITROPINE 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.