

AVIS DE LA COMMISSION

15 septembre 2004

NUTROPINAq 10 mg / 2 ml, solution injectable en cartouche
Boîte de 1

IPSEN

Somatropine

Liste I - Ce médicament est soumis à prescription restreinte.

La prescription initiale hospitalière annuelle est 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.

Les conditions de prise en charge relèvent de la procédure des médicaments d'exception.

Date de l'AMM : 19 mars 2004

Caractéristiques de la demande :
Inscription Sécurité Sociale et collectivités.

Secrétariat général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Somatropine

1.2. Originalité

Nouvelle somatropine recombinante.

1.3. Indications (cf. RCP.)

- Traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance lié à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène.
- Traitement à long terme du retard de croissance associé au syndrome de Turner.
- Traitement des enfants prépubères présentant un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique jusqu'au moment de la transplantation rénale.
- Traitement substitutif de l'hormone de croissance endogène chez des adultes ayant un déficit en hormone de croissance acquis pendant l'enfance ou à l'âge adulte. La carence en hormone de croissance doit être confirmée convenablement avant de commencer le traitement (voir 4.4 du R.C.P.).

1.4. Posologie

Le diagnostic doit être établi et le traitement par somatropine doit être réalisé et suivi par un médecin spécialisé et expérimenté dans ce domaine thérapeutique. La posologie de NUTROPINAq et le mode d'administration doivent être adaptés à chaque patient.

Retard de croissance chez l'enfant lié à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance :

0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel par jour sous forme d'injection sous-cutanée.

Retard de croissance lié au syndrome de Turner :

Jusqu'à 0,05 mg/kg de poids corporel par jour sous forme d'injection sous-cutanée.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique :

Jusqu'à 0,05 mg/kg de poids corporel par jour sous forme d'injection sous-cutanée.

Le traitement par somatropine peut être poursuivi jusqu'au moment de la transplantation rénale.

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :

Au début du traitement par somatropine, il est recommandé d'administrer des doses initiales faibles de 0,15-0,3 mg sous forme d'injections sous-cutanées quotidiennes. La dose doit être progressivement adaptée et surveillée par les taux sériques du facteur de croissance (IGF-1). La dose finale dépasse rarement 1,0 mg/jour. En règle générale, il convient d'administrer la dose minimale efficace la plus faible. Chez les patients âgés ou présentant une surcharge pondérale, il convient d'administrer les doses les plus faibles.

Cf. R.C.P.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

H :	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
01 :	Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
A :	Hormones de l'antéhypophyse et analogues
C :	Somatropine et analogues
01 :	Somatropine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison :

Indications des autres hormones de croissance :

	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	Déficit en hormone de croissance
Génotonorm®	+	+	+	+
Maxomat®	+	+	non	non
Norditropine®	+	+	+	+
Saizen®	+	+	+	+
Umatrope®	+	+	+	+
Zomacton®	+	+	non	non

GENOTONORM 5,3 mg/1 ml, et 12 mg/1 ml, avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en 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, et 2 mg/0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie.

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

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

NORDITROPINE SIMPLEXx 5mg/1,5 ml, 10mg/1,5 ml, 15mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche

SAIZEN 1.33 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable

SAIZEN 8 mg/2,7 ml, poudre et solvant pour solution injectable en multidose

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

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 avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable

Les spécialités notées en italique ne sont pas commercialisées.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journée : GENOTONORM (Base Taxe 2003)

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

Le dernier inscrit : GENOTONORM MINIQUEL (JO du 1^{er} novembre 2002)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

9 études cliniques et une revue de la littérature ont été déposées :

- 1 étude de bioéquivalence comparant NUTROPIN poudre versus NUTROPINAq solution. La plupart des études cliniques ont été réalisées avec une poudre alors que la spécialité présentée est sous forme de solution injectable.
- 2 études dans le déficit en hormone de croissance chez l'enfant,
- 1 étude dans le syndrome de Turner,
- 2 études dans l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant pré-pubère et
- 3 études dans le déficit en hormone de croissance chez l'adulte.

3.1. Efficacité

Nom de l'étude	Méthode – Design	Comparateurs – Effectifs	Critères d'évaluation	Résultats
L0560g	Etude de bioéquivalence, Randomisée, en cross over	NUTROPIN poudre versus NUTROPINAq solution N=36 volontaires sains	Cmax Tmax AUC T1/2	Bioéquivalence des 2 formulations.

3.1.1 Déficit en hormone de croissance chez l'enfant

Nom de l'étude	Méthode – Design	Comparateurs – Effectifs	Critères principaux d'efficacité	Résultats
L0368g	Ouvverte, non randomisée, multicentrique. Pas de groupe contrôle.	67 enfants naïfs <u>Traitement étudié</u> : NUTROPINAq : 0,043 mg/kg/jour en injection sous-cutanée quotidienne. Durée du traitement : 1 an	Vitesse de croissance moyenne, Mesure de la taille en déviation standard (DS).	Vitesse de croissance après 1 an de traitement : +11,2 cm Amélioration significative de la taille en DS : -2,7 DS avant traitement -1,6 DS après 1 an de traitement ($p < 0,0001$)
87070		63 enfants naïfs 9 enfants déjà traités par NUTROPIN (3 injections par semaine) <u>Traitement étudié</u> : NUTROPIN : 0,043 mg/kg/jour. <u>Durée du traitement</u> : jusqu'à ce que les enfants aient atteint un âge osseux >14 ans pour les filles et >15 ans pour les garçons. Arrêt si la croissance est < 2 cm/an.		Durée moyenne de traitement : 3,9 ans Vitesse de croissance après 1 an de traitement : +10,9 cm Amélioration de la taille en DS : n=47 -3,0 DS avant traitement -0,8 DS après 4 ans de traitement (p non précisé).

3.1.2 Syndrome de Turner

Nom de l'étude	Méthode – Design	Comparateurs – Effectifs	Critère principal d'efficacité	Résultats
85-044	Ouverte, randomisée, contrôlée. Objectif : Comparer 2 schémas d'administration de NUTROPIN	117 filles : groupe non traité puis, après 1 an, NUTROPIN 1/jour (n=9) versus patientes traitées par NUTROPIN 3 fois par semaine (n=36) versus patientes traitées par NUTROPIN tous les jours (n=72) <u>posologie</u> : 0,375 mg/kg/semaine, en injection sous-cutanée. Après 1 an de traitement, toutes les patientes ont été randomisées en 4 groupes (A,B,C,D) : A : début d'un traitement par estrogène à 12 ans, pour les patientes inclus à moins de 11 ans C : début d'un traitement par estrogène à 15 ans, pour les patientes inclus à moins de 11 ans, B : 3 patientes devant être incluses dans le groupe A n'ont eu le traitement estrogénique qu'après 14 ans D : Début d'un traitement par estrogène après 12 mois de traitement par somatropine, pour les patientes inclus à plus de 11 ans.	Taille adulte, comparée à des séries historiques	<u>Groupe A</u> : n=26 Durée moyenne de traitement par NUTROPIN : 5,6 ans. Gain de taille : 5,9 cm <u>Groupe C</u> : n=29 Durée moyenne de traitement par NUTROPIN : 6,1 ans. Gain de taille : 8,3 cm <u>Groupe D</u> : n=51 Durée moyenne de traitement par NUTROPIN : 3,8 ans. Gain de taille : 5 cm

3.1.3 Insuffisance rénale chronique chez l'enfant pré-pubère

Nom de l'étude	Méthode – Design	Comparateurs – Effectifs	Critères principaux d'efficacité	Résultats
87-069	Randomisée, double aveugle versus placebo	Placebo : n=43 pendant 2 ans, puis traitement en ouvert par somatropine versus Somatropine : n=82 0,05 mg/kg/j Poursuite du traitement jusqu'à transplantation rénale ou jusqu'à taille adulte <u>Critères d'inclusion :</u> Clairance de la créatinine >5 et <75 ml/min/1,73 m². Taille < 3^{ème} percentile pour l'âge et le sexe Age osseux <11 ans pour les garçons et < 10 ans pour les filles Stade pubertaire de 1 dans la classification de Tanner.	Vitesse de croissance moyenne Mesure de la taille en déviation standard (DS)	<u>Vitesse de croissance moyenne :</u> 1^{ère} année de traitement : +10,8 cm sous somatropine (n=62) +6,5 cm sous placebo/contrôle (n=28) p<0,00005 2^{ème} année de traitement : +7,8 cm/an sous somatropine +5,5 cm/an sous placebo/contrôle p<0,00005 3^{ème} année : +7,6 cm/an sous somatropine pas de groupe placebo/contrôle <u>Evolution de la taille :</u> -2,9 DS avant traitement par somatropine -1,5 DS après 2 ans de traitement par somatropine (n=62) -2,8 DS avant traitement par placebo/contrôle -2,9 DS après 2 ans de traitement par placebo/contrôle (n=28) évolution significative de la taille après 24 mois de traitement par somatropine. Pas de modification significative sous placebo.
M0079g	Randomisée, double aveugle versus groupe contrôle	Groupe contrôle sans traitement pendant 2 ans puis traitement en ouvert par somatropine. Versus Somatropine : 0,05 mg/kg/j Au total : n=70, dont 1/3 des patients ne sont pas traités. Poursuite du traitement jusqu'à taille adulte. <u>Critères d'inclusion :</u> Taux de filtration glomérulaire >10 et <40 ml/min/1,73 m². Taille < 5^{ème} percentile pour l'âge. Enfant pré-pubère		

3.1.4 Déficit en hormone de croissance chez l'adulte

Nom de l'étude	Méthode – Design	Comparateurs – Effectifs	Critères principaux d'efficacité	Résultats
M0431g	Double aveugle, randomisée versus placebo Durée du traitement : 12 mois. patients naïfs	<u>Somatropine</u> : 0,0125 mg/kg/j en injection sous cutanée. Possibilité de diminution des doses en cas de mauvaise tolérance. n=84 <u>Placebo</u> : n=82 <u>Critères d'inclusion</u> : Adultes ayant un déficit en hormone de croissance apparu à l'âge adulte et ayant subi 2 tests de stimulation avec pic de GH $\leq$ 5ng/ml	Composition corporelle (scanner) force et endurance Qualité de vie	Etude M0431g : Diminution significative de la masse grasse totale après 12 mois de traitement par NUTROPIN (-3,6) par rapport au placebo (-0,1) : p<0,0001
M0381g	Double aveugle, randomisée versus placebo Durée du traitement : 24 mois	<u>Somatropine</u> : 0,025 mg/kg/j (n=23) versus 0,0125 mg/kg/j (n=20) versus <u>placebo</u> : n=21 <u>Critères d'inclusion</u> : Adultes ayant un déficit en hormone de croissance apparu dans l'enfance, ayant été traité par hormone de croissance pour petite taille et ayant subi 2 tests de stimulation avec pic de GH $\leq$ 5ng/ml	Composition corporelle Performance physique Bien-être psychologique et social	Etude M0381g : Diminution significative de la masse grasse totale après 12 mois de traitement par NUTROPIN (-5,8 et -6,3 selon la dose) par rapport au placebo (+0,2) : p<0,0001 Dans les 2 études : Pas de différence avec le placebo pour la force, l'endurance et la qualité de vie.

De plus, une revue de la littérature portant sur la somatropine, concernant 25 études, a été publiée en 2003 (Hull KL. et coll., J. of endocrin., (2003) 179, 311-333), évaluant l'effet du traitement par l'hormone de croissance sur la qualité de vie de 1577 adultes.

Globalement, le traitement par somatropine a entraîné une amélioration de la qualité de vie de ces patients ayant un déficit en hormone de croissance, aussi bien sur des échelles générales que sur des échelles spécifiques, mais cette efficacité a été variable selon les patients.

De plus, la sévérité du déficit n'a pas forcément été liée à l'importance de la dégradation de la qualité de vie.

3.2. Tolérance

Dans l'étude L0368g, chez l'enfant ayant un déficit en hormone de croissance, 5 événements indésirables graves dont la relation au traitement était possible ont été notifiés :

- 2 cas de récurrence de médulloblastome, après 30 et 33 mois de traitement
- augmentation de la taille d'un histiocytome connu,
- ablation d'un naevus après 39 mois de traitement,
- shunt ventriculo-péritonéal après un épisode d'ataxie, après 42 mois de traitement.

Dans l'étude 85-044, il a été notifié :

- un cas d'anomalie du métabolisme hydro-carboné,
- des problèmes thyroïdiens (16 cas),
- des oedèmes périphériques (5 cas),
- des cas d'épiphyseolyses (nombre non précisé).
- un cas d'accident vasculaire cérébral a probablement été lié au syndrome de Turner.

Au cours des études réalisées chez des patients en insuffisance rénale, il a été noté 2 cas d'épiphyseolyse fémorale et un cas de pseudo tumeur cérébrale. Il n'y a pas eu de cas d'aggravation de l'insuffisance rénale.

Dans l'étude M0431g, chez l'adulte, 6 événements graves potentiellement liés au traitement ont été rapportés :

- 2 cas de récurrence de cancer du système nerveux central,
- 1 cas de récurrence de tumeur pituitaire,
- 2 cas de cancer de la peau,
- 1 cas de masse paravertébrale de type kystique.
- Les autres effets secondaires les plus fréquemment rapportés ont été des oedèmes périphériques, des troubles musculo-squelettiques et un syndrome du canal carpien.

Dans les autres études, il n'y a pas eu d'événements graves liés au traitement.

Au cours des études cliniques, les événements indésirables rapportés ont été ceux attendus avec une hormone de croissance.

Le R.C.P. mentionne un risque plus important de lésion épiphysaire chez l'enfant traité par hormone de croissance.

La somatotropine est susceptible de réduire la sensibilité à l'insuline, d'induire une hypertension intracrânienne, surtout en début de traitement, ou une hypothyroïdie.

3.3. Conclusion

Efficacité

Chez l'enfant, globalement, le gain de taille a varié de 7 à 11 cm par an, selon les indications.

Chez l'adulte, le traitement par NUTROPINAq a entraîné les modifications habituelles avec l'hormone de croissance.

Tolérance

Le risque de lésion épiphysaire a été augmenté chez l'enfant traité par hormone de croissance.

Lorsqu'un patient a un antécédent de pathologie cancéreuse, une attention particulière doit être portée à la survenue de signes de rechute. En cas d'antécédents de tumeur cérébrale, le patient doit être surveillé pour détecter une rechute.

La somatropine est susceptible de réduire la sensibilité à l'insuline, d'induire une hypertension intracrânienne, surtout en début de traitement, ou une hypothyroïdie.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Retard de croissance chez l'enfant lié à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance :

Le retard de croissance chez l'enfant lié à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance est une pathologie grave et invalidante.

NUTROPINAq est un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

NUTROPINAq est un médicament de première intention.

L'intérêt de santé publique de NUTROPINAq est important.

Le service médical rendu est important.

Retard de croissance lié au syndrome de Turner :

Le retard de croissance lié au syndrome de Turner est une pathologie grave et invalidante. Le retard de croissance ne fait qu'aggraver le handicap lié à cette maladie.

NUTROPINAq est un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques pour le traitement du retard de croissance lié à l'insuffisance rénale chronique.

NUTROPINAq est un médicament de première intention.

L'intérêt de santé publique de NUTROPINAq est important.

Le service médical rendu est important.

Traitement du retard de croissance chez l'enfant pré-pubère atteint d'une insuffisance rénale chronique.

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie grave et invalidante. Le retard de croissance ne fait qu'aggraver le handicap lié à cette maladie.

NUTROPINAq est un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques pour le traitement du retard de croissance lié à l'insuffisance rénale chronique.

NUTROPINAq est un médicament de première intention.

L'intérêt de santé publique de NUTROPINAq est important.

Le service médical rendu est important.

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :

Le déficit somatotrope de l'adulte est une pathologie qui entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie chez certains de ces patients.

NUTROPINAq est un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est mal évalué à long terme.

Il existe des alternatives thérapeutiques dans cette indication.

NUTROPINAq est un médicament de première intention.

L'intérêt de santé publique de NUTROPINAq est modéré.

Le service médical rendu est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

NUTROPINAq n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres hormones de croissance déjà sur le marché, en termes d'efficacité et de tolérance.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Pour les conditions de mise sous traitement, le suivi et les motifs d'arrêt, se référer à la Fiche d'Information Thérapeutique.

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

4.4. Population cible

L'incidence du **déficit somatotrope partiel chez l'enfant** est estimée à 1/2 000 naissances, celle du **déficit total** à 1/10 000 naissances. A l'heure actuelle, environ 4 000 enfants sont traités en France pour des retards de croissance liés à un déficit en hormone de croissance.

L'incidence du **syndrome de Turner** est de l'ordre de 1 pour 2 000 à 2 500 naissances féminines, soit 150 à 180 nouveaux cas annuels.

Actuellement 850 fillettes sont traitées en France pour un retard de croissance lié à un syndrome de Turner.

L'incidence de **l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère** est estimée à 60 - 70 nouveaux cas par an. Parmi ceux-ci, 50% présentent un retard statural nécessitant un traitement par hormone de croissance.

On estime entre 6 et 10 ans le temps d'attente d'une greffe de rein, ce qui conduit à une prévalence de l'ordre de 200 à 300 patients.

Concernant le **déficit somatotrope chez l'adulte**, un dixième (soit 400 patients) des déficits acquis pendant l'enfance seraient traités à l'âge adulte. Des données épidémiologiques françaises estiment la prévalence du déficit acquis à l'âge adulte à environ 2 600 patients.

La population cible totale chez l'adulte en France serait de l'ordre de 3 000 patients.

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 dans toutes les indications en accord avec les critères d'identification des patients définis dans la fiche d'information thérapeutique :

Chez l'enfant

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.
- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner confirmé par analyse chromosomique.
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère.

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.

Comme pour les autres hormones de croissance, la Commission demande qu'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte soit mis en place dès l'instauration du traitement.

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.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté à la posologie.

4.5.2 Taux de remboursement : 100%