

AVIS DE LA COMMISSION

19 janvier 2005

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à partir du 29 janvier 2000 (JO du 14 juillet 2000)

MAXOMAT 1,3 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Boîte de 1 flacon de poudre + 1 ampoule de 2 ml de solvant

Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE

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
Médicament d'exception

Date de l'AMM : initiale : 29 mars 1988
 dernier rectificatif : 11 septembre 2002

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Secrétariat de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

somatropine

1.2. Indications

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.
- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner.
- 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 -2,5 DS (chez les filles âgées de 3 à 8 ans et les garçons âgés de 3 à 10 ans).

1.3. Posologie

La posologie doit être adaptée pour chaque patient et pour chaque indication.

Déficit en hormone de croissance :

0,17 à 0,23 mg par kilo de poids corporel et par semaine en 6 ou 7 injections par voie sous-cutanée (soit 0,025 à 0,035 mg/kg/jour sur 7 jours).

Syndrome de Turner :

0,23 à 0,30 mg par kilo de poids corporel et par semaine en 6 ou 7 injections par voie sous-cutanée (soit 0,035 à 0,045 mg/kg/jour sur 7 jours).

Retard de croissance intra-utérin :

Traitement durant 3 ans à la posologie de 0,40 mg/kg/semaine en 6 ou 7 injections (soit 0,06 mg/kg/jour sur 7 jours).

- Pour les enfants revenus dans la zone normale avec une taille au-delà de la 2ème DS : arrêt de 1 an avec réévaluation à 6 mois et reprise éventuelle du traitement à 1 an en cas de ralentissement de la vitesse de croissance, la reprise du traitement s'effectuant à la dose de 0,20 mg/kg/semaine (soit 0,03 mg/kg/jour sur 7 jours) administrée soit de façon continue soit de façon discontinue (0,40 mg/kg/semaine 6 mois sur 12 soit 0,06 mg/kg/jour sur 7 jours).
- Pour les enfants dont la taille demeure inférieure à -2 DS, poursuite du traitement à la posologie de 0,20 mg/kg/semaine (soit 0,03 mg/kg/jour sur 7 jours).

Mode d'administration

La dissolution de la poudre doit se faire en injectant très doucement le contenu de l'ampoule de solvant et de telle sorte que le jet soit dirigé sur la paroi du flacon et non pas directement sur la pastille de la poudre.

Animer ensuite le flacon d'un mouvement de rotation doux jusqu'à dissolution complète de l'hormone. Ne pas agiter.

Avant et après administration, le bouchon devra être essuyé avec de l'alcool ou une solution antiseptique alcoolique afin de prévenir une contamination de la solution par prélèvements répétés. Des seringues et aiguilles stériles à usage unique devront être utilisées pour l'administration de MAXOMAT. Le volume de la seringue sera adapté à la dose prescrite et permettra un prélèvement précis de cette dose.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 09 octobre 1996

Avis favorable à l'inscription dans toutes les indications de l'AMM : retard de croissance lié à un déficit somatotrope ; petite taille dans le syndrome de Turner ; retard de croissance à début intra-utérin (RCIU)

Toutefois, dans le RCIU, compte tenu des incertitudes sur la taille définitive des enfants traités et dans l'attente de résultats complémentaires internationaux, la Commission recommande à titre provisoire, de traiter prioritairement les enfants dont la taille est inférieure ou égale à moins 3 DS.

Avis de la Commission du 05 janvier 2000 (réinscription)

Aucune donnée concernant le suivi des patients n'a été fournie. Cependant une analyse de la littérature permet d'obtenir les informations suivantes concernant :

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant :

L'ensemble des données sont cohérentes pour indiquer un effet statural bénéfique chez ces patients traités à court et moyen termes. Les patients ayant un déficit sévère et précoce sont ceux qui répondent le mieux. Chez le patient « moyen », le gain final observé (différence entre la taille avant et après le traitement) est de 0,7 à 1 DS en 2 à 3 ans aux doses actuellement utilisées, faisant passer le patient de – 2,4 DS à – 1,6 DS. A long terme, le but recherché est de corriger la taille adulte et le handicap social associé aux petites tailles extrêmes. L'hétérogénéité des patients traités rend l'analyse des données à long terme particulièrement difficile.

Le niveau du service médical rendu est important.

Retard de croissance lié à un syndrome de Turner chez l'enfant :

Le traitement par hormone de croissance permet aux patientes d'obtenir une taille adulte dans la limite inférieure de la zone normale. Le niveau du service médical rendu est important.

Retard de croissance intra-utérin (RCIU) :

Aucune donnée concernant la taille définitive des patients n'a été fournie depuis la précédente évaluation. Deux études en cours seront connues en 2002, mais l'une d'elles est sans groupe contrôle et l'autre est réalisée sur une population différente de celle définie par l'AMM. En l'absence de données à long terme il n'est pas possible d'apprécier les effets du traitement sur la taille adulte de ces enfants. La Commission ne dispose pas de données suffisantes pour évaluer le niveau de service médical rendu de la spécialité dans cette indication.

Conditions réelles d'utilisation

On note que cette indication (RCIU) génère de très nombreuses prescriptions, qui dépassent largement les volumes annoncés (17% d'augmentation). Aucune donnée ne permet de vérifier si ces prescriptions sont médicalement justifiées.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription dans le retard de croissance lié à :

- un déficit somatotrope endogène
- un syndrome de Turner.

La Commission trouve regrettable qu'aucun effort de recueil et d'analyse des résultats chez ces patients traités n'ait été entrepris depuis 1997. Ce type d'analyse permettrait de mieux comprendre les caractéristiques des patients traités et d'évaluer les facteurs de réponse au traitement. La Commission demande que ce suivi soit mis en place en collaboration avec l'Observatoire des prescriptions et de la consommation.

En ce qui concerne le retard de croissance intra-utérin chez les enfants ayant une taille inférieure ou égale à -3 DS, cet avis devra être confirmé par les résultats de l'analyse du service médical rendu dans le cadre de la réévaluation.

Avis de la Commission du 06 septembre 2000 (réévaluation)

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important

Cette spécialité est un médicament de première intention

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité

Intérêt en termes de santé publique : sans objet pour l'attribution du service médical rendu

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important

Retard de croissance lié à un syndrome de Turner.

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est moyen

Cette spécialité est un médicament de première intention

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité

Intérêt en termes de santé publique : sans objet pour l'attribution du service médical rendu

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2004

- 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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Dans les deux indications, « retard de croissance lié à un déficit somatotrope » et « retard de croissance lié à un syndrome de Turner »

GENOTONORM
NORDITROPINE
NEUTROPINAq
SAIZEN
UMATROPE
ZOMACTON

Dans l'indication « retard de croissance intra-utérin »

Aucun autre médicament n'est actuellement inscrit dans cette indication.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

1. Etude P1023A

Un suivi complémentaire de l'étude P1023, ayant permis l'obtention d'une indication de MAXOMAT dans le RCIU, a été réalisé afin d'évaluer l'effet d'une reprise de traitement et de recueillir les tailles définitives des enfants traités.

Objectif : l'étude P1023A, débutée en 1993 avec recueil des premières données en 2002, avait pour objectif :

- d'évaluer l'effet de la reprise de traitement par MAXOMAT sur la vitesse de croissance chez des enfants encore prépubères ayant un ralentissement de la vitesse de croissance ($< -0,5$ DS) pendant la période d'arrêt thérapeutique de 1 an suivant les 36 mois de l'étude P1023
- de réaliser un suivi des enfants ayant participé à l'étude P1023 jusqu'à l'obtention de leur taille finale adulte

Méthodologie : étude multicentrique, ayant comparé l'efficacité d'une reprise de traitement par MAXOMAT par rapport à l'absence de reprise de traitement. La durée du traitement a été de 12 mois pour les enfants satisfaisant les critères de reprise. Les enfants ne satisfaisant pas à ces critères ont été surveillés jusqu'à l'obtention de leur taille adulte. La posologie administrée a été de 0,067mg/kg/j, 6 jours sur 7. La taille adulte a été définie chez la fille par un âge osseux ≥ 14 ans ou une vitesse de croissance < 2 cm/an, chez le garçon par un âge osseux ≥ 16 ans ou une vitesse de croissance < 2 cm/an.

Résultats : parmi les 95 patients de l'étude P1023, 62 (40 garçons et 22 filles) ont été inclus dans l'étude P1023A. Parmi eux, 18 (29%) ont bénéficié d'une reprise de traitement. La taille adulte a été obtenue pour 49 patients (13 dans le groupe traité, 36 dans le groupe non traité) La durée de suivi a été de 4,8 ans pour le groupe traité, 2,9 ans pour le groupe non traité. Le tableau suivant rend compte des résultats en termes de taille DS à l'inclusion et à la fin des études P1023 et P1023A, dans le groupe traité par rapport au groupe non traité :

Taille en DS	Groupe traité N=13	Groupe non traité N=36
Entrée dans l'étude P1023	-3,1 DS	-3,2 DS
Fin d'étude P1023	-1,8 DS	-1,8 DS
Entrée dans l'étude P1023A	-2,3 DS	-2,2 DS
Fin d'étude P1023A (taille adulte)	-2,5 DS (157,8 cm)	-3,0 (151,8 cm)

Conclusion : cette étude met en évidence une augmentation de la vitesse de croissance avec, pour conséquence, une augmentation de la taille pendant les périodes de traitement par hormone de croissance.

2. Etude 1621A

Un suivi complémentaire de l'étude P1621, ayant pour partie permis l'obtention d'une indication de MAXOMAT dans le RCIU, a été réalisé afin d'évaluer l'effet d'une reprise de traitement et de recueillir les tailles définitives des enfants traités.

Objectif : l'étude P1621A, débutée en 1993 avec recueil des premières données en 2001, avait pour objectif :

- d'évaluer l'effet de la reprise de traitement par MAXOMAT sur la vitesse de croissance chez des enfants encore prépubères ayant un ralentissement de la vitesse de croissance ($< -0,5$ DS) pendant la période d'arrêt thérapeutique de 1 an suivant les 36 mois de l'étude P1621
- de réaliser un suivi des enfants ayant participé à l'étude P1621 jusqu'à l'obtention de leur taille finale adulte.

Méthodologie : étude multicentrique, ayant comparé l'efficacité d'une reprise de traitement par MAXOMAT par rapport à l'absence de reprise de traitement. La durée du traitement a été de 18 mois pour les enfants satisfaisant les critères de reprise. Les enfants ne satisfaisant pas à ces critères ont été surveillés jusqu'à l'obtention de leur taille adulte. La posologie administrée a été de 0,067mg/kg/j, 6 jours sur 7. La taille adulte a été définie chez la fille par un âge osseux ≥ 14 ans ou une vitesse de croissance < 2 cm/an, chez le garçon par un âge osseux ≥ 16 ans ou une vitesse de croissance < 2 cm/an.

Résultats : parmi les 26 patients de l'étude P1621, 20 (10 garçons et 10 filles) ont été inclus dans l'étude P1621A. Parmi eux, 12 (60%) ont bénéficié d'une reprise de traitement. La taille adulte a été obtenue pour 13 patients (7 dans le groupe traité, 6 dans le groupe non traité).

Taille en DS	Groupe traité N=7	Groupe non traité N=6
Entrée étude P1621	-4,2	-3,5
Fin étude P1621	-3,2	-2,4
Entrée dans l'étude P1621A	-3,1	-2,5
Taille adulte	-3,7	-3,0

Conclusion : l'étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence pour le gain de taille obtenu sur l'ensemble du suivi (de l'inclusion dans P1621 à la taille adulte) entre les groupes traité et non traité.

3. Etude 5126A

Objectif : rechercher une équivalence en termes de rattrapage statural entre des régimes thérapeutiques continu et séquentiel (alternance de 6 mois de traitement et d'arrêt).

Méthodologie : 306 enfants (taille inférieure à $-2,5$ DS, âge entre 3 et 11 ans, taille de naissance inférieure à 2 DS, absence de déficit en hormone de croissance) ont été inclus et randomisés en deux groupes recevant 0,067 mg/kg/j d'hormone de croissance tous les jours pendant 3 ans (traitement continu) ou 6 mois sur 12 (traitement discontinu).

Résultats : le gain total en 3 ans a été de +2,0 DS dans le groupe continu et de +1,25 DS dans le groupe discontinu. Exprimé en valeurs métriques, le gain a été de 25 cm dans le groupe continu et de 21 cm dans le groupe discontinu.

Conclusion : le rattrapage statural induit par un traitement discontinu par hormone de croissance à dose fixe a été inférieur à celui induit par un traitement continu. Les patients de cette étude sont toujours en suivi afin d'évaluer leurs taille adulte.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Une enquête nationale inter-régimes réalisée entre 1999 et 2001 a été publiée par l'Assurance Maladie en juin 2004.

A la date de l'étude, six produits pharmaceutiques à base d'hormone de croissance (somatotropine) existaient : Génotonorm[®], Maxomat[®], Norditropine[®], Saizen[®], Umatrope[®] et Zomacton. L'indication prédominante a été le déficit somatotrope de l'enfant (DSE) avec 1 710 patients traités (59,6 %), suivi du retard de croissance intra-utérin (RCIU) avec 625 patients (21,8 %), du syndrome de Turner avec 368 patientes (12,8 %) et de l'insuffisance rénale chronique (IRC) avec 92 patients (3,2 %).

Sur l'ensemble des patients que les prescripteurs déclaraient traiter par hormone de croissance dans le cadre d'une indication admise au remboursement, 13,3 % ne répondaient pas aux critères diagnostiques et 38,4 % ne remplissaient pas les conditions de mise sous traitement. Environ 48 % des patients avaient débuté leur traitement sans que toutes les conditions énoncées par la fiche d'information thérapeutique aient été réunies.

Dans le RCIU, les critères de mise sous traitement mentionnés dans le libellé de l'indication remboursable et repris par la fiche d'information thérapeutique (taille et âge) n'étaient pas conformes dans 44,8 % des cas. Les critères d'arrêt de traitement n'étaient pas respectés dans 8,2 % des cas de RCIU.

L'étude post-inscription demandée dans le précédent avis est actuellement en phase d'inclusion (prévue de janvier 2004 à décembre 2005). Dans le cas du RCIU, deux cohortes différentes seront constituées: la première concerne les enfants nouvellement traités ; la seconde, les enfants arrivant au terme des 3 années initiales de traitement. Chacune de ces cohortes sera suivie pendant 5 ans.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope :

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important.

Retard de croissance lié à un syndrome de Turner :

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important.

Retard de croissance intra-utérin :

Le retard de croissance chez les enfants avec retard de croissance intra-utérin 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 MAXOMAT 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 difficile. De plus, il existe des incertitudes sur la tolérance à long terme de l'hormone de croissance chez des enfants non déficitaires. Ces incertitudes ne permettent pas d'exclure un impact négatif de l'utilisation de ce produit dans cette indication en termes de santé publique. En conclusion, il n'existe pas d'impact de santé publique attendu pour cette spécialité dans cette indication.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est modéré.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope

Le déficit somatotrope se définit par une insuffisance complète ou partielle de sécrétion d'hormone de croissance par l'hypophyse, mise en évidence par deux tests de stimulation de la GH. Le traitement repose sur l'administration d'hormone de croissance biosynthétique, l'impact sur la taille finale étant d'autant plus important que le traitement a été débuté précocement.

Retard de croissance lié à un syndrome de Turner

Le syndrome de Turner correspond à une pathologie du chromosome X et associe une dysgénésie gonadique bilatérale avec phénotype féminin à un syndrome polymalformatif dont la petite taille est l'élément le plus constant. Le traitement du retard de croissance lié au syndrome de Turner repose sur l'hormone de croissance biosynthétique qui renforce l'effet de la GH endogène. La GH n'est pas la 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 l'hormone de croissance.

Retard de croissance intra-utérin

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.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope
- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner
- 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).

La Commission de la Transparence subordonne ses recommandations à la poursuite de l'étude post-inscription récemment mise en place. Elle souhaite prendre connaissance des premiers résultats de cette étude dans un délai d'un an.

6.3.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

6.3.2 Médicament d'exception : La Commission de la Transparence souhaite que cette spécialité continue à bénéficier du statut de médicament d'exception dans ces indications.