

AVIS DE LA COMMISSION

16 février 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par avis de renouvellement à compter du 11 février 2000 (JO du 14 juillet 2000) (UMATROPE 1,3 mg/2 ml, 6 mg/3 ml, 12 mg/3 ml)

UMATROPE 1,3 mg/2 ml

poudre et solvant pour solution injectable en multidose, B/1

UMATROPE 6 mg/3 ml

UMATROPE 12 mg/3 ml

poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose, B/1

Lilly France SA

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.

UMATROPE 1,3 mg/2 ml

Date de l'AMM : 16 août 1988, rectifiée le 21 février 1991 et le 17 décembre 1991

UMATROPE 6 mg/3 ml, UMATROPE 12 mg/3 ml, UMATROPE 24 mg/3 ml :

Date de l'AMM : 21 novembre 1995

Rectificatifs communs à toutes les spécialités examinées : 5 juillet 1996, 6 avril 1998, 12 août 1999, 12 novembre 1999, 2 mars 2000, 27 juin 2000, 12 septembre 2001, 28 mars 2002, 30 juillet 2003, 5 août 2004.

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

Renouvellement conjoint de la spécialité

UMATROPE 24 mg/3 ml

poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose, B/1

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

somatropine

1.2. Indication :

Chez l'enfant :

Traitement à long terme des enfants atteints d'un retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance normale endogène.

Traitement de la petite taille chez les enfants atteints du syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique.

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

Chez l'adulte :

Umatrope est indiqué dans le traitement substitutif chez le sujet adulte présentant un déficit en hormone de croissance sévère.

Ces patients sont définis comme présentant un déficit somatotrope sévère acquis à l'âge adulte, secondaire à une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue et associé au minimum à un autre déficit hormonal hypophysaire (excepté le déficit en prolactine). Un seul test dynamique sera pratiqué pour affirmer ou exclure un déficit en hormone de croissance.

Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance (sans maladie hypothalamo-hypophysaire ni antécédent d'irradiation crânienne), deux tests dynamiques sont recommandés, sauf en cas de taux bas d'IGF-I (<2 DS) ce qui peut être considéré comme un test. Les valeurs limites des tests dynamiques doivent être strictement définies.

1.3. Posologie :

UMATROPE en cartouche doit être administré par voie sous-cutanée après reconstitution.

UMATROPE en flacon doit être administré par voie sous-cutanée ou intra-musculaire après reconstitution.

Le schéma posologique et d'administration doit être personnalisé pour chaque patient ; cependant, pour :

les enfants atteints d'un déficit somatotrope :

la posologie recommandée est de 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel et par jour, en injection sous-cutanée, soit environ 0,7 à 1,0 mg/m² par jour.

- les adultes atteints d'un déficit somatotrope :

la posologie recommandée à l'initiation du traitement est de 0,15 à 0,30 mg/jour. Une dose de départ plus faible peut être préférable chez les patients âgés et /ou obèses.

La dose doit être augmentée progressivement suivant les besoins du patient, en fonction de la réponse clinique et du taux sérique d'IGF-I. La dose journalière ne doit généralement pas dépasser 1 mg. La concentration en IGF-I doit être maintenue à des valeurs ne dépassant pas la limite normale supérieure en fonction de l'âge.

La dose minimale efficace devra être utilisée ; les besoins peuvent diminuer avec l'âge.

La dose de somatropine devra être réduite en cas d'œdème persistant ou de paresthésies sévères, pour éviter un syndrome du canal carpien.

- les patientes atteintes du syndrome de Turner :

la posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel et par jour, administrée en injection sous cutanée de préférence le soir, soit environ 1,4 mg/m² par jour.

- les enfants pré-pubères atteints d'insuffisance rénale chronique :

la posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel et par jour administrée en injection sous-cutanée.

Afin d'éviter des lipoatrophies, les sites d'injection sous-cutanée doivent varier.

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

Avis de la Commission du 9 octobre 1996

la Commission donne un avis favorable dans les indications de l'AMM : retard de croissance lié à un déficit somatotrope endogène et au syndrome de Turner.

Un avis **défavorable** est donné à la prise en charge du déficit somatotrope de **l'adulte** et à l'inscription du conditionnement en cartouche de **72 UI** car « cette présentation n'est adaptée, pour une délivrance mensuelle, qu'au petit nombre de petites filles turnériennes dont le poids atteint 40 kg. Compte tenu du très faible nombre d'enfants concernés et du risque d'une utilisation prolongée inappropriée », l'avis est défavorable à cette inscription.

Avis de la Commission du 31 mai 2000

UMATROPE partage l'amélioration du service médical rendu (niveau II) de GENOTONORM, SAIZEN et NORDITROPINE dans le traitement du retard de croissance chez l'enfant pré-pubère atteint d'une insuffisance rénale chronique.

Dans le déficit somatotrope chez l'adulte, l'amélioration du service médical rendu est modeste (niveau III) en terme de qualité de vie chez certains patients.

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 les patients traités dans le cadre de l'AMM 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 .

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement du retard de croissance chez l'enfant pré-pubère atteint d'une insuffisance rénale chronique.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication « traitement substitutif par hormone de croissance chez le sujet adulte présentant un déficit somatotrope (diagnostic confirmé par deux tests dynamiques) » en accord avec les critères objectivables d'identification des patients justiciables de cette indication, définis dans la fiche d'information thérapeutique.

La Commission demande qu'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte soit mis en place dès l'instauration du traitement, en collaboration avec l'Observatoire National des prescriptions et de la consommation des médicaments.

Avis favorable à l'inscription du conditionnement en cartouche de 72 UI.

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 : Somatropine et analogues
- 01 : Somatropines

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison :

Les autres hormones de croissance ayant les mêmes indications sont les suivantes :

	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
Genotonorm	+	+	+	+
Maxomat	+	+	non	non
Norditropine	+	+	+	+
Nutropinaq	+	+	+	+
Saizen	+	+	+	+
Zomacton	+	+	non	non

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

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

Le dernier inscrit : NUTROPINAq (JO du 10 décembre 2004)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

néant

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a mentionné plusieurs études menées avec UMATROPE qui sont en cours ou terminées. Elles sont décrites ci-dessous.

Le laboratoire a évoqué les résultats d'autres études pour évaluer l'effet des hormones de croissance sur la composition corporelle, la densité minérale osseuse, la force musculaire et la résistance à l'effort, le système cardiovasculaire, et la qualité de vie. Les patients inclus dans ces études n'étaient pas traités spécifiquement avec UMATROPE ; de ce fait, ces études ne sont pas détaillées dans le présent avis.

4.1. Etude GeNeSIS

L'objectif de cette étude prospective, internationale, était d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme d'UMATROPE, chez des enfants. En février 2004, 4651 patients avaient été inclus, dont 356 en France. La durée du traitement allait de moins d'un an (35,5 % des patients) à plus de 7 ans (9,3 % des patients).

715 patients ont rapporté au moins un événement indésirable. Les événements les plus fréquemment rapportés et considérés comme liés au traitement ont été des arthralgies (n=11, 0,2 %), des céphalées (n=7, 0,2 %), une hypothyroïdie (n=6, 0,1 %), une scoliose (n=3, 0,1 %) et des oedèmes (n=3, 0,1 %). Treize cas de tumeurs ont été décrits. Dans la plupart des cas, il s'agissait de récurrence. Cette étude doit se poursuivre jusqu'en 2008. Les premiers résultats d'efficacité devraient être disponibles en 2005.

4.2. Etude demandée par la Commission de la Transparence

L'objectif de cette étude était le suivi pendant 5 ans de tous les patients adultes traités par UMATROPE. Elle a débuté en septembre 2003 et sa durée d'inclusion est de 3 ans. En août 2004, 108 patients avaient été inclus.

4.3. Etude HypoCCS

L'objectif de cette étude prospective, internationale, était de déterminer si un traitement substitutif par UMATROPE, administré à des adultes déficitaires en hormone de croissance, augmente ou diminue l'incidence des événements indésirables cliniquement significatifs. Cette étude a débuté dans certains pays d'Europe en 1996, en France en 1999 et doit se poursuivre jusqu'en 2012.

Une analyse intermédiaire a été réalisée en septembre 2002 et a porté sur 2296 patients européens, avec un suivi total de 5100 patients-année. Dans le groupe de patients traités depuis 4 ans, il y a eu globalement augmentation de la masse maigre et diminution de la masse grasse, notamment chez les patients de sexe masculin ayant un déficit en hormone de croissance ayant débuté à l'âge adulte (respectivement +0,69 kg et -0,13 %). Le rapport LDL/HDL cholestérol a significativement diminué (-0,4 à -1,88 en moyenne selon les groupes de patients).

Une analyse intermédiaire a été réalisée en 2004 et a porté sur 2553 patients européens avec un suivi total de 7982 patients-année. Il a été rapporté 47 cas de cancer (dont 43 confirmés) chez les patients traités. Les résultats de l'analyse intermédiaire réalisée en 2002 n'ont pas montré d'augmentation du risque de diabète ou de complications cardio-vasculaires, mais un suivi à plus long terme serait nécessaire.

4.4. Etude GDDY

L'objectif de cette étude était d'étudier l'effet d'UMATROPE sur le métabolisme osseux et sur la répartition de la masse grasse corporelle. Les patients inclus avaient été traités par hormone de croissance dans l'enfance et avaient interrompu le traitement une fois leur croissance staturale achevée.

149 patients ont été randomisés en 3 groupes :

UMATROPE 0,025 mg/kg/jour soit une dose pédiatrique (n=58),

UMATROPE 0,0125 mg/kg/jour soit une dose adulte (n=59)

Pas de traitement (n=32)

Après 2 ans de suivi :

la masse minérale osseuse et la densité minérale osseuse ont été significativement augmentées dans les 2 groupes traités par rapport au groupe non traité : la masse minérale osseuse a augmenté en moyenne de 108 g dans le groupe témoin, versus 163 et 198 g dans les groupes traités. La densité minérale osseuse a augmenté de 0,029 g/cm² dans le groupe témoin versus 0,032 et 0,049 g/cm² dans les groupes traités.

La masse maigre a été significativement augmentée dans les 2 groupes traités (+ 5,1 kg $\pm$ 3,9 kg dans le groupe dose adulte) par rapport au groupe non traité (+1,0 kg $\pm$ 3,0 kg).

4.5. Etude GDED

L'objectif de cette étude randomisée ouverte était de comparer 2 schémas posologiques différents d'UMATROPE chez 595 adultes avec déficit somatotrope : 3 µg/kg/jour versus 6 µg/kg/jour pendant 3 mois puis la posologie était doublée pendant à nouveau 3 mois. Cette étude a confirmé l'efficacité d'UMATROPE sur la composition corporelle (perte de masse grasse à 6 mois : -1,54 kg dans le groupe traité à dose faible versus -2,14 kg dans l'autre groupe) et les valeurs d'IGF-I dans les 2 groupes de traitement, avec des résultats significativement plus importants en faveur de la posologie la plus élevée.

4.6. Etude T002

L'objectif de cette étude ouverte, randomisée était de comparer 2 stratégies d'instauration du traitement par UMATROPE chez 387 adultes avec déficit somatotrope : posologie fixe en fonction du poids corporel (traitement séquentiel de 4, 8, et 12 µg/kg/jour) versus posologie ajustée sur les taux d'IGF-I. Cette étude a confirmé l'efficacité d'UMATROPE sur la composition corporelle (augmentation de la masse maigre : +2,3 kg $\pm$ 2,8 dans le groupe à dose fixe et +2,1 kg $\pm$ 2,9 dans le groupe à dose ajustée), le taux de cholestérol (diminution du taux de LDL cholestérol : -12,1 mg/dl $\pm$ 28,4 dans le groupe à dose fixe et -7,9 mg/dl $\pm$ 27,2 dans le groupe à dose ajustée) et la qualité de vie dans les 2 groupes de traitement.

4.7. Pharmacovigilance

Depuis le précédent examen par la Commission de la Transparence, le RCP a été modifié :

- pour mentionner la survenue possible d'événements indésirables tels que gynécomastie (<0,01% chez l'enfant et 0,1 à 1 % chez l'adulte) et insomnie (<0,01% chez l'enfant et 1 à 10 % chez l'adulte).
- pour rappeler que le traitement par UMATROPE ne doit pas être entrepris chez les patients présentant un état critique aigu du fait de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou abdominale, de polytraumatisme, ou ayant une insuffisance respiratoire aiguë.

- pour préciser que « des cas de leucémies ont été rapportés chez un petit nombre d'enfants traités par l'hormone de croissance. Cependant, il n'y a pas de preuve de l'augmentation de l'incidence de leucémies chez les patients traités par l'hormone de croissance. »

La survenue des événements indésirables suivants est à surveiller : effets digestifs, exposition lors de la grossesse, ecchymoses et purpura, tumeurs du système nerveux central, pancréatites, cardiopathies hypertrophiques réversibles, rejets de greffe, aggravation de la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux, atteintes hépatiques, interaction avec la cyclosporine A. Un rapport périodique de surveillance devra être déposé chaque année.

Une modification du RCP concernant le risque accru de survenue de syndrome du canal carpien chez l'adulte devrait être proposée prochainement.

La population exposée à UMATROPE entre mars 2002 et mars 2004 a été estimée à 36 555 patients (28 802 enfants et 8 473 adultes). De plus, 8 939 patients ont été traités par UMATROPE dans le cadre des études cliniques.

Il a été rapporté 333 observations concernant 537 événements indésirables dont 91 tumeurs bénignes et malignes (17 %), 78 troubles généraux et du site d'injection (15 %), 46 troubles du système nerveux (9 %) et 44 troubles musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et osseux (8 %).

Parmi les 36 555 patients traités, 16 décès ont été rapportés, dont 7 liés à l'évolution d'une tumeur maligne, et 2 chez des patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi.

Au total, une surveillance de la tolérance d'UMATROPE est nécessaire.

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 (somatropine) 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.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope :

Cette affection se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Retard de croissance lié à un syndrome de Turner :

Cette affection se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique chez l'enfant pré-pubère :

Cette affection se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternative thérapeutique dans cette indication.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

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.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique aux hormones de croissance pour le déficit somatotrope.

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

Le service médical rendu par ces spécialités est modéré.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La place d'UMATROPE dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée.

Cf. fiche d'information thérapeutique.

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 :

Chez l'enfant :

Traitement à long terme des enfants atteints d'un retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance endogène.

Traitement de la petite taille chez les enfants atteints du syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique.

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

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.

6.3.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté à la posologie.

6.3.2 Taux de remboursement : 100 %

La Commission de la Transparence subordonne ses recommandations à la poursuite de l'étude post-inscription, chez les adultes, mise en place fin 2003. Elle souhaite prendre connaissance des premiers résultats de cette étude dans un délai d'un an.

La Commission de la Transparence souhaite le maintien du statut de médicament d'exception.