



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 novembre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 28 novembre 2000 (JO du 6 décembre 2000)

NORDITROPINE SIMPLEXX 10 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche
1 cartouche de 1,5 ml : 353 089-1

NORDITROPINE SIMPLEXX 15 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche
1 cartouche de 1,5 ml : 353 093-9

NORDITROPINE SIMPLEXX 5 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche
1 cartouche de 1,5 ml : 353 086-2

Laboratoires NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE 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.

Date de l'AMM : 19/01/2000 rectifiée le 12 décembre 2003 (enfants nés petits pour l'âge gestationnel)

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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 :

Chez l'enfant :

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope :

25 à 35 µg/kg/jour ou 0,7 à 1,0 mg/m²/jour

soit : 0,07 à 0,1 UI/kg/jour (2-3 UI/m²/jour)

Syndrome de Turner :

50 µg/kg/jour ou 1,4 mg/m²/jour
soit : 0,14 UI/kg/jour (4,3 UI/m²/jour)

Insuffisance rénale chronique :

50 µg/kg/jour ou 1,4 mg/m²/jour
soit : 0,14 UI/kg/jour (4,3 UI/m²/jour)

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).

Chez l'adulte :

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :

La posologie doit être adaptée en fonction des besoins de chaque patient. Il est recommandé de débiter le traitement à une dose très faible 0,15-0,3 mg/jour (soit 0,45-0,9 UI/jour). Il est recommandé d'augmenter la posologie progressivement par intervalles mensuels en fonction des résultats cliniques et des effets secondaires.

La détermination du taux d'IGF-I peut guider l'adaptation de la posologie.

Les doses nécessaires diminuent avec l'âge. La posologie varie considérablement d'un patient à l'autre mais elle dépasse rarement 1,0 mg/jour (soit 3 UI/jour).

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

Avis de la Commission du 31 mai 2000

Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux médicaments de référence.

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 les indications dont le retard de croissance est lié à :

- un déficit somatotrope endogène
- un syndrome de Turner.
- une insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère.

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.

Afin d'éviter le risque de dérive d'utilisation et de dépenses injustifiées, ces spécialités bénéficieront du statut de **MEDICAMENT D'EXCEPTION** accompagné d'une **FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE** précisant la stratégie thérapeutique par indication.

Avis de la Commission du 21 juillet 2004

Dans cette extension d'indication (chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel), les spécialités NORDITROPINE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité MAXOMAT.

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

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

H	: HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES
H01	: HORMONES HYPOPHYSAIRES, HYPOTHALAMIQUES ET ANALOGUES
H01A	: HORMONES DE L'ANTE HYPOPHYSE ET ANALOGUES
H01AC	: SOMATROPINE ET AGONISTES DE LA SOMATROPINE
H01AC01	: Somatropine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Les indications des autres hormones de croissance 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	Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel	Retard de croissance intra-utérin	Déficit en Hormone de croissance
Génotonorm®	+	+	+	+	non	+
Maxomat®	+	+	non	non	+	non
Norditropine®	+	+	+	+	non	+
Nutropinaq®	+	+	+	non	non	+
Saizen®	+	+	+	non	non	+
Umatrope®	+	+	+	non	non	+
Zomacton®	+	+	non	non	non	non

3.2.2. 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 : NUTROPINAq (JO du 10 décembre 2004)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

néant

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Les laboratoires Novo Nordisk ont déposé des études cliniques, dans trois indications différentes :

- Chez des enfants nés avec retard de croissance intra-utérin. Cette étude comparait 3 modalités de traitement. Elle a été décrite dans l'avis du 21 juillet 2004 et ne sera pas détaillée à nouveau.
- Chez 34 filles atteintes de syndrome de Turner. Il s'agissait d'une étude dose/réponse, ouverte, comparant 0,047 mg/kg/j à 0,094 mg/kg/j de NORDITROPINE SIMPLEXX. Elle a montré un effet dose dépendant sur le gain statural après 1 an de traitement. Cette différence n'a pas persisté après 3 ans de traitement et ne sera pas détaillée.
- Chez des adultes ayant un déficit sévère en hormone de croissance. L'objectif de cette étude était de comparer l'effet de différentes doses de NORDITROPINE sur les facteurs de risque cardiovasculaire (Abrahamsen et al. Eur J Endocrinol 2004 ;150 : 671-679)

Seule cette dernière publication sera détaillée :

Il s'agissait de 2 études consécutives de 12 mois, randomisées, en double aveugle ayant inclus au total 58 patients jamais traités par hormone de croissance et comparant :

Etude A : somatropine à la dose de 2 UI/m²/jour(n=14) versus un placebo (n=15). Les doses pouvaient être diminuées en cas de survenue d'événement indésirables.

Etude B : somatropine à la dose de 0,5 UI/m²/jour(n=14) versus somatropine à la dose de 1,5 UI/m²/jour (n=15). Les doses pouvaient être diminuées en cas de survenue d'événement indésirables ou de taux d'IGF-I supérieur aux normes.

Les facteurs de risque cardio-vasculaires étudiés étaient le profil lipidique et la composition corporelle.

Résultats :

	placebo	Dose basse	Dose moyenne	Dose haute
Dose moyenne reçue à 12 mois (U/m ² /j)		0,5	1,0	1,7
% de patients ayant un LDL cholestérol < 4,2 mmol/l à l'inclusion	42,9	50,0	42,9	38,5
% de patients ayant un LDL cholestérol < 4,2 mmol/l après 12 mois de traitement	21,4	61,5	71,4	75,0
Diminution médiane de la masse grasse	-0,5 kg / -2,0 %	-1,5 kg / -8,0 %	-1,8 kg / -9,0 %	-4,7 kg / -20,9 %

Une réponse dose-dépendante a été observée après 12 mois de traitement sur l'évolution du taux de LDL cholestérol ($r=0,43$ $p<0,01$) et sur l'évolution de la masse grasse ($r=0,48$ $p<0,001$).

Parmi les 58 patients étudiés, 2 ont arrêté prématurément le traitement : l'un pour récurrence d'un adénome pituitaire, après 3 mois sous placebo et l'autre après 11 mois sous « dose moyenne », pour raisons familiales.

Un patient intolérant au glucose a développé un diabète, dans le bras « dose basse ». Les autres événements indésirables ont été des arthralgies et ont concerné 6 patients du groupe « dose haute ». Ces arthralgies ont disparu après diminution de 25 % des doses de somatropine.

Depuis le dernier rapport de pharmacovigilance, 57 patients ont rapporté 80 événements indésirables, principalement de nature musculo-squelettique, cutanée et allergique.

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.

Le nombre de prescription de NORDITROPINE SIMPLEXX est trop faible pour figurer dans le panel IMS-Dorema en 2005 (CMA août 2005).

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. 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 alternatives thérapeutiques dans cette indication.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Retard de croissance chez les enfants nés petits n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus

Cette affection 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

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 de NORDITROPINE SIMPLEXX dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée.
Cf. fiche d'information thérapeutique parue au JO le 28 avril 2005.

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.
- Dans l'indication chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, la Commission de la Transparence ne recommande le remboursement de l'hormone de croissance que pour les enfants avec retard de croissance (taille actuelle inférieure ou égale à - 3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS), 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.

Chez l'adulte (Cf. FIT) :

Déficit somatotrope acquis pendant l'enfance

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'IGF-1 (<-2 DS) qui est considéré comme un test.

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.

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 a pris acte de la validation du plan d'analyse et souhaite prendre connaissance des premiers résultats de cette étude dans un délai d'un an.
- à la mise en place de l'étude de suivi chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel demandée par la Commission de la Transparence dans l'avis du 21 juillet 2004 (et dans la FIT du 28 avril 2005). Elle a pris acte qu'un protocole, dont la validation est en cours, a été déposé par la firme.

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

Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100 %