



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 juillet 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 29 janvier 2000 (JO du 4 août 2000)

ZOMACTON 4 mg, poudre et solvant pour solution injectable en multidose
Boîte unitaire (CIP: 342 154-1)

Laboratoire FERRING

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 : 26 février 1992

Date des rectificatifs d' AMM : 14 avril 1995, 6 juin 2001, 20 janvier 2003

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

ZOMACTON est indiqué :

- dans le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance lié à un déficit de sécrétion de l'hormone de croissance ;
- dans le traitement à long terme d'un retard de croissance lié au syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique.

1.3. Posologie

La posologie doit être adaptée pour chaque patient.

La durée du traitement, en général de plusieurs années, dépend du bénéfice thérapeutique obtenu.

L'administration sous-cutanée d'hormone de croissance peut entraîner une raréfaction ou une augmentation du tissu adipeux au site d'injection. Il est donc préférable d'alterner les sites d'injection.

Déficit de sécrétion de l'hormone de croissance :

La dose recommandée est de 0,17 à 0,23 mg/kg de poids corporel par semaine (soit environ 4,9 à 6,9 mg/m² de surface cutanée) administrée par voie SC en 6 à 7 injections par semaine (soit une injection quotidienne de 0,02 à 0,03 mg/kg de poids corporel ou 0,7 à 1,0 mg/m² de surface cutanée).

La dose totale hebdomadaire de 0,27 mg/kg ou 8 mg/m² de surface cutanée ne devra pas être dépassée (soit jusqu'à 0,04 mg/kg/jour).

Syndrome de Turner :

La posologie recommandée est de 0,33 mg/kg de poids corporel par semaine (approximativement 9,86 mg/m² de surface corporelle) administrée par voie SC en 6 à 7 injections par semaine (soit une injection quotidienne de 0,05 mg/kg de poids corporel ou 1,40 à 1,63 mg/m² de surface cutanée).

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

Avis de la Commission du 8 juin 1994

Cette hormone n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres GH déjà sur le marché.

Proposition d'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Avis de la Commission du 9 octobre 1996

Le traitement substitutif par hormone de croissance est le seul recours pour améliorer la taille des enfants ayant un déficit somatotrope avec un bon rapport efficacité/tolérance. Il en résulte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) pour la prise en charge thérapeutique de ces enfants, et ce d'autant plus que le déficit en hormone de croissance est profond.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans l'indication «retard de croissance lié à un déficit de sécrétion en hormone de croissance».

Avis de la Commission du 16 février 2000

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 la démographie 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 des médicaments.

Avis favorable au maintien de l'inscription dans le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance lié à un déficit de sécrétion de l'hormone de croissance.

Afin d'éviter le risque de dérive d'utilisation et de dépenses injustifiées, cette spécialité est soumise au statut de **MEDICAMENT D'EXCEPTION** accompagné d'une **FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE** précisant la stratégie thérapeutique par indication.

Avis de la Commission du 6 septembre 2000

Niveau de service médical rendu : important dans le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance lié à un déficit de sécrétion de l'hormone de croissance

Avis de la Commission du 17 octobre 2001

Inscription dans l'extension d'indication : traitement à long terme d'un retard de croissance lié au syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique.

Le service médical rendu est important.

ZOMACTON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments comparateurs dans le retard de croissance lié au syndrome de Turner.

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 l'indication «traitement à long terme d'un retard de croissance lié au syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique ».

Afin d'éviter le risque de dérive d'utilisation et de dépenses injustifiées, cette spécialité est soumise au statut de **MEDICAMENT D'EXCEPTION** accompagné d'une **FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE** précisant la stratégie thérapeutique par indication.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2005

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 Somatotropine

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	Associé à un syndrome de Prader-Willi	Déficit en Hormone de croissance
Génotonorm®	+	+	+	+	non	+	+
Maxomat®	+	+	non	non	+	non	non
Norditropine®	+	+	+	+	non	non	+
Nutropinaq®	+	+	+	non	non	non	+
Saizen®	+	+	+	+	non	non	+
Umatrope®	+	+	+	non	non	non	+
Zomacton®	+	+	non	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

La Commission de la transparence, dans son avis du 16 février 2000, avait demandé un suivi des enfants traités par Zomacton. Elle avait souhaité que le protocole soit validé par l'Observatoire National des prescriptions. Le laboratoire a réalisé une étude sans soumettre le protocole, ni à la Commission de la transparence, ni à l'Observatoire et a transmis un rapport d'analyse à la Commission dans le cadre du renouvellement d'inscription de cette spécialité.

De manière générale, le protocole utilisé présente une méthodologie trop succincte pour que l'on puisse juger de la validité de cette étude.

Les données présentées ont été recueillies entre juin 2000 et novembre 2003 par 70 médecins sur un effectif de 175 patients pour lesquels un traitement par Zomacton a été prescrit. Les modalités de recrutement des médecins et des patients posent le problème de la représentativité des résultats présentés. Le fait que sur 175 enfants, seuls 107 (61%) ont un dossier complet et que certains taux de non réponse sont élevés laisse supposer un contrôle qualité des données insuffisant.

De plus, l'étude présentée est parcellaire. Les données à la mise sous traitement (correspondant aux critères de la Fiche d'Information Thérapeutique) n'ont pas été repris de manière systématique. Les données sur le diagnostic sont très incomplètes, notamment l'exploration du déficit en GH et la vitesse de croissance avant traitement, qui est un critère important du diagnostic, ne sont pas présentés.

Concernant les 107 enfants pour lesquels un dossier complet était disponible, le retard de croissance moyen à la mise sous traitement était de -2.23 DS [± 0.87], mais entre 30% et 40% des enfants avaient un retard de croissance inférieur à -2 DS (ce qui ne répond pas aux critères de traitement tels que définis dans la FIT). La moyenne d'âge en début de traitement était d'environ 11 ans. A la mise sous traitement, la dose moyenne utilisée, ainsi que le nombre moyen d'injections par semaine étaient conformes aux posologies recommandées. Cependant, la description des enfants pour lesquels cette posologie diffère de celle recommandée par la FIT n'a pas été étudiée.

En ce qui concerne l'évolution des enfants, la durée moyenne du suivi a été de 2 ans et 5 mois. Les résultats concernant le gain de taille en DS sont difficilement interprétables en l'absence d'analyse stratifiée. Parmi les 107 enfants, 24 ont arrêté leur traitement (l'objectif étant atteint ou la croissance terminée) et 17 ont arrêté prématurément leur traitement, principalement pour effets indésirables.

Enfin, le caractère non systématique du recueil des données de tolérance n'en permet pas l'exploitation.

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[®]. Les prescriptions ont été les plus fréquentes dans 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 ZOMACTON 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.

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.

Le service médical rendu par cette spécialité 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.

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.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La place de ZOMACTON dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée.

Cf. fiche d'information thérapeutique parue au JO le 16 mars 2003.

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 et aux posologies de l'AMM.

6.3.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 100%

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