

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 janvier 2015

NUTROPINAQ 10 mg/2 ml (30 UI), solution injectable

B/1 cartouche en verre de 2 ml (CIP : 34009 364 062 2 3)

B/3 cartouches en verre de 2 ml (CIP : 34009 274 192 4 9)

Laboratoire IPSEN PHARMA

DCI	Somatropine
Code ATC (2014)	H01AC01 (Hormones de l'anté-hypophyse et analogues)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Dépôt de résultats d'une étude post-inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Population pédiatrique - 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 chez les filles à partir de 2 ans. - Traitement des enfants prépubères présentant un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique jusqu'au moment de la transplantation rénale. Population adulte - 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	16 février 2001 (procédure centralisée) Rectificatif du 6 mai 2014, portant sur toutes les rubriques cliniques du RCP. PGR (février 2013)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle 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. Médicament d'exception

Classement ATC	2014 LH H01 H01A H01AC H01AC01	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues Hormones de l'antéhypophyse et analogues Somatotropine et analogues Somatotropine
----------------	---	---

02 CONTEXTE

Examen du dossier de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 10/12/2009 (JO du 10/12/2009).

Le 7 décembre 2011, la Commission a réévalué le SMR et l'ASMR de l'ensemble des spécialités de somatotropine (hormone de croissance recombinante humaine, rh-GH) indiquées chez l'enfant non déficitaire en hormone de croissance (petite taille liée à un syndrome de Turner, à une insuffisance rénale chronique, à un syndrome de Prader Willi, à un déficit en gène SHOX ou chez l'enfant né petit pour l'âge gestationnel), sur la base du rapport de la HAS intitulé « L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire »¹.

Par la suite le 3 octobre 2012 à l'occasion du renouvellement de l'inscription de l'ensemble des hormones de croissance, la Commission a donné son avis dans les autres indications du déficit en GH chez l'adulte et chez l'enfant et a par ailleurs confirmé l'évaluation de décembre 2011 concernant les indications chez l'enfant non déficitaire.

Dans ses avis du 7 décembre 2011 et du 3 octobre 2012, la Commission de la transparence a estimé que le service médical rendu de NUTROPINAQ était :

- **important chez les enfants ayant un déficit en GH.**
- **modéré chez les adultes ayant un déficit en GH.**
- **important dans le syndrome de Turner chez les filles à partir de 2 ans.**
- **important dans l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère.**

et l'amélioration du service médical rendu, mineure (ASMR IV), dans la prise en charge du retard de croissance lié à un syndrome de Turner et une insuffisance rénale chronique.

¹ HAS [Internet]. L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire, évaluation du service rendu à la collectivité. [Publié en Décembre 2011. Consulté en Janvier 2015] Disponible en : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1173766/fr/lhormone-de-croissance-chez-lenfant-non-deficitaire-evaluation-du-service-rendu-a-la-collectivite

Dans les indications déficitaires en GH, lors de la première inscription le 15 septembre 2004, la Commission a considéré que NUTROPINAQ n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) car il s'agissait de la cinquième somatropine admise au remboursement.

Le 15 septembre 2004, comme pour les autres spécialités à base de somatropine, la Commission a demandé qu'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte soit mis en place dès l'instauration du traitement. En réponse à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription iNCMS chez l'adulte.

Par ailleurs, la Direction Générale de la Santé (DGS) a saisi la HAS pour réévaluer le SMR des hormones de croissance à la lumière des nouvelles données de tolérance publiées en août 2014 par une équipe française² et évoquant un surcroît d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans une cohorte d'adultes ayant utilisé l'hormone de croissance dans l'enfance.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « - 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 chez les filles à partir de 2 ans.
- Traitement des enfants prépubères présentant un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique jusqu'au moment de la transplantation rénale.

Population adulte

- 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. Chez l'adulte présentant un déficit en hormone de croissance, le diagnostic doit être établi en fonction de l'étiologie :

Début à l'âge adulte : le déficit en hormone de croissance doit résulter d'une affection hypothalamique ou hypophysaire et doit être associé au moins à un autre déficit hormonal dûment diagnostiqué (sauf la prolactine). Le test de déficit en hormone de croissance ne doit pas être effectué avant l'instauration d'un traitement de substitution adéquat des autres déficits hormonaux.

Début pendant l'enfance : les patients ayant présenté un déficit en hormone de croissance pendant l'enfance doivent être réexaminés afin de confirmer ce déficit à l'âge adulte avant d'entreprendre un traitement de substitution par NutropinAq. »

²Poidvin A. *et al.* Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology* 2014;83:780-86

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni l'étude OPTIMA, qui a évalué les mesures d'IGF1 pendant 3 semaines par mesure capillaire. Cette étude n'a pas été retenue car son objectif principal était d'évaluer cette technique de mesure et la durée de l'étude n'était pas pertinente pour évaluer l'efficacité de NUTROPINAQ.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté une étude³ analysant la vitesse de croissance pendant les 2 premières années de traitement chez l'enfant à partir des données du registre *National Cooperative Growth Study* (NCGS).

L'objectif de cette étude était d'identifier les facteurs qui prédisent une forte ou une faible vitesse de croissance dans les deux premières années de traitement par rh-GH chez des enfants avec un déficit en GH idiopathique (IGHD) ou une petite taille idiopathique (ISS) inclus dans le registre NCGS. Chez les enfants déficitaires entrant dans le champ de l'indication des hormones de croissance, entre la 1^{ère} et la 2^{ème} année, 73% des enfants avec IGHD sont passés de mauvais à bons répondeurs. Pour ces enfants, la vitesse de croissance de la première année n'était pas un facteur prédictif assez fort de la vitesse de croissance de la 2^{ème} année pour être utilisée comme seul facteur déterminant de la poursuite du traitement par GH.

Ces données ne modifient pas l'efficacité connue de NUTROPINAQ depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription du 3 octobre 2012 dans les indications de l'AMM.

04.2 Tolérance

4.2.1 Etude épidémiologique

L'étude française récente de Poidvin *et al*² publiée en 2014, vient compléter les données de tolérance de l'étude Saghe⁴.

En rappel, l'étude Saghe est une étude épidémiologique qui avait pour objectif d'analyser la mortalité chez 6 928 patients traités par hormone de croissance dans leur enfance. Cette étude a été réalisée sur la base du registre de France-Hypophyse, qui contient les données de plus de 10 000 jeunes adultes dont le traitement par hormone de croissance recombinante a été instauré pendant leur enfance entre 1985 et 1996. En 2011, la Commission de la transparence avait conclu que l'étude Saghe suggérait une surmortalité (Ratio de mortalité standardisée de 1,33) liée à la survenue de complications vasculaires cérébrales (telles que des hémorragies intra-cérébrales) et de tumeurs osseuses mais que le caractère observationnel et les limites méthodologiques de l'étude ne permettaient pas d'établir avec certitude une relation de causalité avec le traitement par hormone de croissance.

L'objectif de l'étude de Poidvin était d'étudier l'incidence des accidents vasculaires cérébraux dans une cohorte française traitée par hormone de croissance dans l'enfance pour petite taille, extraite de la même base de patients que la cohorte de l'étude Saghe.

Pour inclure uniquement des patients dont le risque cardiovasculaire était identique à celui des adultes jeunes de référence, la cohorte ne comportait que les patients de petite taille traités par rh-GH soit pour un déficit idiopathique en GH isolé ou associé à une malformation craniofaciale mineure soit nés petits pour l'âge gestationnel.

³ Kaplowitz. International Journal of Pediatric Endocrinology 2013, 2013:9

⁴ Carel JC, Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. J Clin Endocrinol Metab. 2012 ; 97 :416-25

Les données ont été recueillies entre 2008 et 2010 chez 6 874 adultes qui avaient été traités par rh-GH dans leur enfance, entre 1985 et 1996. Les événements cérébrovasculaires ont été validés à partir des rapports médicaux et des données d'imagerie et classés en 3 types : hémorragie méningée, hémorragie intracérébrale ou accident ischémique.

L'incidence des événements vasculaires cérébraux selon les types a été comparée à l'incidence dans la population générale d'après les registres de Dijon et d'Oxford entre 2000 et 2012.

Parmi les 6 874 patients inclus, il y a eu 5 hémorragies méningées, 3 hémorragies intracérébrales et 3 accidents ischémiques. En utilisant aussi bien les références d'Oxford que celles de Dijon, les résultats ont montré une augmentation des événements vasculaires, chez les jeunes adultes traités antérieurement par rh-GH pour une petite taille. Il s'agissait principalement d'une augmentation du risque d'accident hémorragique (*standardized incidence ratio*, SIR) entre 3,5 et 7,0 selon le registre considéré et selon que l'on prend en compte ou pas les cas manquants) et principalement d'hémorragie méningée (SIR entre 5,7 et 9,3).

Cette étude a conclu à un surcroît de risque cérébro-vasculaire et en particulier d'hémorragie méningée (SIR 5,7 à 9,3) chez les jeunes adultes de la cohorte par rapport aux sujets issus des registres.

Les principales limites méthodologiques de cette étude sont les suivantes :

- La comparaison avec un groupe de sujets externes à l'étude, dont on n'a pas évalué les facteurs de risque (autres que l'âge et le sexe) et n'ayant pas été sélectionnés avec les mêmes critères d'éligibilité que les sujets du registre rh-GH. Par conséquent, la comparabilité des groupes est incertaine et aucun ajustement sur les autres facteurs de confusion possibles (taille, comorbidités, co-médications, etc.) n'a été réalisé.
- Absence de description de la méthode de validation des événements d'intérêt, compte tenu de la diversité des sources (questionnaire adressé aux patients, bases de données administratives, registre). En effet, il est difficile de juger avec l'information disponible si les événements ont été correctement validés, d'autant plus que cette évaluation a été réalisée par un seul expert.
- La faible précision dans l'estimation par la méthode capture/recapture du nombre d'événements : 5,3 (IC 95% [0,6-50,4]).

Par ailleurs, la pertinence clinique du résultat est discutable en raison du très faible nombre d'événements vasculaires cérébraux en excès chez les patients de l'étude par rapport à ceux attendus (11 événements répertoriés versus 3,1 à 7 événements attendus sur une population de 6 874 patients).

Les résultats de cette étude ne démontrent pas de relation causale entre l'administration de la rh-GH pendant l'enfance et l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux à l'âge adulte. Ils soulèvent néanmoins un signal à confirmer par des études avec un schéma plus adapté aux limites des données disponibles.

4.2.2 Autres données de tolérance

■ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications mineures de RCP ont été réalisées. Depuis l'avis du 3 octobre 2012, un effet indésirable « hypertrophie adénoïdienne » a été ajouté.

■ Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période du 16 février 2009 au 31 mars 2014. Ils ne montrent pas de nouveaux effets indésirables.

4.2.3 Conclusion sur la tolérance

Un surcroît d'événements vasculaires cérébraux a été observé dans la cohorte de l'étude de Poidvin. Cette étude présentait les faiblesses suivantes :

- Choix d'un groupe de comparaison externe sans données sur les facteurs de confusion autres que l'âge et le sexe.
- Absence de description de la méthode d'analyse et validation événements d'intérêt.
- Faible pertinence clinique de l'augmentation du risque du fait du faible nombre d'événements en excès par rapport à ceux attendus.

Ainsi, comme pour l'étude Saghe, la relation de causalité entre les événements cérébrovasculaires observés et le traitement par hormone de croissance n'est toujours pas démontrée.

04.3 Etudes post inscription

Tous les laboratoires ont été sollicités par la Commission de la transparence lors de l'examen initial de l'indication chez l'adulte traité pour un déficit en GH pour un suivi systématique des patients traités. En réponse, chacun des laboratoires concernés a mis en place une étude de cohorte observationnelle de patients traités par leur hormone de croissance en particulier, suivis pendant 5 ans, avec un cahier de recueil dont une grande partie était commune entre laboratoires. De plus, l'analyse a été effectuée selon un plan identique. Il convient de préciser que ces études n'ont pas mesuré la qualité de vie des patients traités.

Lors du renouvellement de l'inscription de NUTROPINAQ de 2012, seuls les résultats à l'inclusion étaient disponibles ; tandis que les quatre autres spécialités (NORDITROPINE, GENOTONORM, SAIZEN, UMATROPE) disposaient de données de suivi.

Les conclusions de la Commission du 3 octobre 2012 sur l'ensemble des résultats des études post-inscriptions disponibles chez l'adulte ayant un déficit en GH, ont été les suivantes :

« Les résultats de ces études post-inscriptions sont de trop faible qualité méthodologique pour pouvoir être pris en compte, notamment absence de garantie sur l'exhaustivité des inclusions des centres et des patients ainsi que sur la qualité des données et, suivi des patients sur des durées trop courtes. Toutefois, les premiers résultats sur les paramètres cliniques et biologiques ne semblent pas montrer d'impact sur la morbidité des patients traités, d'autant plus que d'autres traitements à visée cardiovasculaire sont souvent co-prescrits.

Concernant les conditions d'utilisation, le traitement semble être utilisé, dans la majorité des cas, selon les recommandations de la FIT (indications, posologie et fréquence des injections) ».

4.3.1 Résultats de l'étude post-inscription dans le déficit en GH de l'adulte

Le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription chez l'adulte, réalisée en France d'avril 2005 à décembre 2013 avec NUTROPINAQ. Il s'agit d'une étude observationnelle longitudinale descriptive réalisée chez des patients adultes traités par NUTROPINAQ

Les objectifs de cette étude étaient d'une part, définir le profil des patients traités par NUTROPINAQ et décrire les conditions d'initiation et de suivi de traitement, d'autre part, évaluer la tolérance de NUTROPINAQ chez l'adulte.

Au total, 204 patients ont été inclus par 44 médecins endocrinologues hospitaliers sur une durée médiane de 45 mois. Parmi eux, 79 (38,7%) patients ont été suivis pendant la durée prévue de 5 ans alors que 125 (61,3%) patients sont sortis de l'étude avant la visite de 5 ans

dont 25 (12,25%) patients ont été perdus de vue. Les raisons de sortie d'étude autres que les arrêts de traitement (ci-dessous) et les pertes de vue n'ont pas été précisées.

Données à l'inclusion

Les patients inclus dans l'observatoire avaient un âge moyen de 41,5 ans ($\pm 13,0$) et 55,4% étaient des hommes.

La plupart des patients (172 soit 84,3%) avaient un déficit en GH apparu à l'âge adulte, l'âge médian au diagnostic était de 43 ans. (Min=17, Q1=32 ; Q3=52, Max=73). L'étiologie était le plus souvent un déficit acquis (88,4% des cas) généralement une tumeur, principalement un adénome hypophysaire. Une minorité de patients (32 soit 15,7%) avait un déficit apparu pendant l'enfance et 11,8 % avaient déjà été traités dans l'enfance.

Pour établir le diagnostic, 180 patients (88,2%) ont eu au moins un test de stimulation avec mesure du pic de GH et 52,5% du total des patients avaient un test d'hypoglycémie insulinique réalisé.

Au total, 45,1% de la totalité des patients avait un déficit en GH « documenté⁵ » et 36,3 % de la totalité des patients avaient un test d'hypoglycémie insulinique réalisé et validé (glycémie minimale obtenue $\leq 2,2$ mmol/l lors du test).

En revanche, les résultats des autres tests de stimulation n'ont pas été rapportés.

Le dosage d'IGF1 était disponible pour 71,1% des patients analysés, 30,3 % des patients avaient des résultats d'IGF1 < -2 SDS. Le score médian de l'IGF1 était de -1,25 SDS.

Autre déficit hypophysaire : 188 patients (92,2%) présentaient au moins un autre déficit hypophysaire associé au déficit en GH : TSH (78,9%), LH (71,6%), ACTH (68,1%), ADH (23,5%). Au total, 11 patients dont le déficit était apparu à l'âge adulte n'avaient pas de déficit somatotrope sévère, car ils ne présentaient pas de déficit associé et ne correspondaient pas à l'indication du RCP.

Les patients étaient en surpoids (IMC moyen $28,2 \text{ kg/m}^2$), la pression artérielle systolique était de 120,6 mmHg et la pression artérielle diastolique de 73,0 mmHg. Les valeurs moyennes du LDL étaient de 3,40 mmol/L et la glycémie moyenne de 4,78 mmol/L.

Des traitements étaient associés chez 97,1% des patients à l'inclusion : traitement hormonal substitutif (93,9%), antidépresseurs et anxiolytiques (22,7%), hypolipémiant (20,2%) ; antihypertenseurs (9,1%), antidiabétiques (4,5%).

Données de suivi à 1 an

Un total de 169 (82,8%) patients a été suivi pendant au moins 1 an. La dose médiane de GH prescrite a été de 0,20 mg/j lors de la visite initiale et de 0,30 mg/j à 1 an, correspondant à la posologie du RCP.

Le dosage d'IGF1 recommandée pour la surveillance du traitement a été effectué à la visite de 1 an chez 112 (54%) patients et était à $+ 0,75$ SDS.

Cliniquement, à la visite de 1 an, les valeurs moyennes de l'IMC étaient de $28,0 \text{ kg/m}^2$, de la pression artérielle systolique de 123 mmHg et diastolique de 73,4 mmHg.

Le LDL cholestérol moyen était à 3,32 mmol/L, la glycémie avait légèrement augmenté, de 4,78 à 5,10 mmol/L.

⁵ Un déficit en GH documenté a été défini comme un déficit apparu pendant l'enfance (congénital ou acquis), ou bien, quel que soit l'âge d'apparition, documenté par le biais d'un test d'hypoglycémie insulinique validé avec un résultat de pic en GH insuffisant.

Données de suivi à 5 ans

Un total de 79 (38,7%) patients a eu une visite de suivi à 5 ans. La dose moyenne de GH était de 0,30 mg/j. Le dosage d'IGF1 à 5 ans a été effectué chez 60 patients, il était de + 0,63 SDS. Cliniquement, à la visite de 5 ans, les valeurs moyennes de l'IMC étaient de 27,8 kg/m², de la pression artérielle systolique de 122 mmHg et diastolique de 72,1 mmHg.

Le LDL cholestérol moyen était de 3,06 mmol/L et la glycémie de 5,21 mmol/L.

En 5 ans, le nombre de traitements antidiabétiques avait doublé et celui des hypolipémiants avait augmenté de 37 % alors que ceux des autres traitements associés sont restés stables.

Evénements indésirables

Un total de 14 événements indésirables graves chez 13 patients a été imputé au traitement : insuffisance cardiaque, syndrome du canal carpien, apparition aggravation ou récurrence de tumeur bénigne ou maligne, troubles psychologiques, diabète, apnée du sommeil.

Arrêt de traitement

Au cours des 5 années de suivi, 96 (47%) patients ont arrêté définitivement le traitement. Les raisons exprimées les plus fréquentes ont été l'inefficacité dans 28 (29,2%) cas et un événement indésirable dans 24 (25%) cas. La raison de l'arrêt n'a pas été exprimée dans les cas restants (36,5%).

Conclusion

Cette étude a montré dans plus de la moitié des cas, que NUTROPINAQ a été prescrit sans que toutes les conditions prévues pour l'indication aient été respectées. En effet, un nombre important de patients adultes n'avait pas un déficit en GH documenté par le test de première intention (hypoglycémie insulinaire) voire n'a eu aucun test. Les résultats des autres tests de stimulation somatotrope réalisés n'ont pas été recueillis. La dose prescrite était en adéquation avec le RCP, mais le dosage d'IGF1 n'a pas été systématiquement utilisé pour l'adaptation des doses.

Le poids et la pression artérielle ont été stables, mais le suivi biologique et l'augmentation des traitements antidiabétiques et hypolipémiants étaient en faveur d'une augmentation du diabète et des dyslipidémies.

Les résultats de cette étude ont permis de répondre à la demande de la Commission de la transparence d'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte mis en place dès l'instauration du traitement.

04.4 Données de prescription

Selon les données de l'IMS (CMA été 2014), environ 300 prescriptions de NUTROPINAQ ont été effectuées au cours de l'année. Ces données sont trop faibles pour être interprétées.

04.5 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 3 octobre 2012, la place de NUTROPINAQ dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La plus grande prudence reste de mise quant à la décision d'instauration et au suivi du traitement par rh-GH. L'intérêt du traitement doit être pesé à chaque étape du traitement.

La somatropine ne peut être utilisée que dans les indications strictes de l'AMM.

La décision de traiter doit s'appuyer sur les critères de la Fiche d'intérêt thérapeutique (FIT) pour chaque indication.

Les posologies doivent toujours être respectées. Cependant, la dose de rh-GH peut être adaptée en fonction de la croissance, de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF-1.

Chez l'enfant, le traitement doit être arrêté après 1 an de traitement chez les non répondeurs (vitesse de croissance <1 DS ou < 2 cm/an). Dans tous les cas, le traitement par hormone de croissance doit être réévalué après 1 à 2 ans de traitement, lorsque le recul sur l'évolution de la croissance est suffisant.

Chez l'adulte, il n'existe pas de critère validé pour évaluer l'efficacité de la rh-GH. L'amélioration est essentiellement subjective (impact sur la qualité de vie, diminution de la fatigabilité...).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 3 octobre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Dans le déficit en GH de l'adulte

- Le déficit somatotrope de l'adulte est une pathologie au long cours qui peut entraîner une dégradation de la qualité de vie et des complications cardiovasculaires.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Les nouvelles données de tolérance ne modifient pas le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication qui reste modeste.
- En l'absence de critère permettant d'évaluer l'effet de la somatropine en cas de déficit en GH chez l'adulte, la place de NUTROPINAQ dans la stratégie thérapeutique ne peut être définie.
- Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine.

5.1.2 Dans le déficit en GH de l'enfant

- Le déficit somatotrope de l'enfant est une maladie d'origine variable (idiopathique ou secondaire à une atteinte hypophysaire) qui peut être isolée ou associée à d'autres déficits hypophysaires. Il évolue vers une petite taille et des symptômes variables, qui associent principalement : prise de poids, risque métabolique, asthénie et dégradation de la qualité de vie.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Les nouvelles données de tolérance ne modifient pas le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication qui reste important.
- Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la croissance staturale.

5.1.3 Dans le retard de croissance lié à un syndrome de Turner

- Le syndrome de Turner est une maladie rare qui s'accompagne d'une petite taille, de dysmorphies, de trouble du développement pubertaire et de la fertilité, de malformations de certains organes (cœur, vaisseaux, rein en particulier) et d'une augmentation de la mortalité d'origine cardiovasculaire.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

- ▮ Les nouvelles données de tolérance ne modifient pas le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication qui reste modeste.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments qui s'intègrent dans la prise en charge globale du syndrome de Turner.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la croissance staturale.

5.1.4 Dans le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique

- ▮ L'insuffisance rénale chronique chez l'enfant est une maladie rare et grave dont l'évolution est variable selon l'étiologie et peut parfois entraîner le décès de l'enfant. La petite taille n'est qu'un élément de cette maladie, elle peut participer à une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Les nouvelles données de tolérance ne modifient pas le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication qui reste modeste.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments qui s'intègrent dans la prise en charge globale de l'insuffisance rénale de l'enfant.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la croissance staturale.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NUTROPINAQ est :

- **Modéré dans le 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.**
- **Important dans le traitement des enfants présentant un retard de croissance lié à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène.**
- **Important dans le traitement du retard de croissance associé au syndrome de Turner chez les filles à partir de 2 ans**
- **Important jusqu'au moment de la transplantation rénale dans le traitement des enfants prépubères présentant un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique.**

▮ **Taux de remboursement** : 100 %

05.2 Recommandations de la Commission

Avis favorable au maintien de l'inscription de NUTROPINAQ sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans l'ensemble de ses indications.

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescriptions de l'AMM

▮ Médicament d'exception

NUTROPINAQ reste un médicament d'exception.

► Demandes de données

L'étude post-inscription dont le rapport final a été fourni par le laboratoire a permis de répondre à la demande de la Commission de la transparence en 2004 à propos des modalités de prescription (diagnostic du déficit en GH, instauration, arrêt, doses, durée de traitement, effet sur la morbidité et sur les paramètres métaboliques).

Cette étude a mis en évidence néanmoins que la prescription de NUTROPINAQ n'était pas systématiquement réalisée en conformité avec la FIT. En effet, un nombre important de patients adultes n'avaient pas un déficit en GH documenté par le test de première intention (hypoglycémie insulinique) voire n'ont eu aucun test. Les résultats des autres tests de stimulation somatotrope réalisés n'ont pas été recueillis. De plus, le dosage d'IGF-1 n'a pas été systématiquement utilisé pour l'adaptation des doses.

D'autre part, les nombreux arrêts de traitement par inefficacité ou par intolérance remettent en cause l'intérêt thérapeutique de NUTROPINAQ chez l'adulte déficitaire.

Pour rappel, lors de la dernière réinscription de NUTROPINAQ, la Commission a considéré que les données disponibles sur l'efficacité de la rh-GH dans le déficit de l'adulte restaient de qualité médiocre et les doutes quant à son efficacité à long terme sur la morbi-mortalité n'étaient pas levés. Ces données portaient uniquement sur des améliorations modestes sur des critères intermédiaires : répartition masse grasse/masse maigre, densité minérale osseuse et qualité de vie/bien être.

De ce fait, la Commission souhaite connaître plus en détail les éléments ci-dessous concernant l'utilisation de NUTROPINAQ dans le déficit en GH chez l'adulte:

- Les situations dans lesquelles NUTROPINAQ est prescrit sans qu'un déficit en somatropine n'ait été objectivé par le biais d'un test de stimulation et les motifs du recours à des tests autres que le test d'hypoglycémie insulinique (test de première intention) le cas échéant ;
- Les raisons pour lesquels le dosage d'IGF-1 n'est pas effectué systématiquement pour l'adaptation des doses ;
- Les caractéristiques des patients arrêtant leur traitement, les motifs d'arrêt et les facteurs prédictifs ;
- L'impact cardiovasculaire du traitement à long terme.

La Commission souhaiterait que le recueil de ces données soit, le cas échéant, commun à l'ensemble des spécialités à base de somatropine indiquées chez l'adulte

► Autres demandes

La Commission rappelle l'importance du respect de la FIT pour la prescription de NUTROPINAQ dans toutes ces indications.