



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 décembre 2015

somatropine

NORDITROPINE SIMPLEXX 5 mg/1,5 ml, solution injectable

B/1 (CIP : 3 4009 353 086 2 7)

NORDITROPINE SIMPLEXX 10 mg/1,5 ml, solution injectable

B/1 (CIP : en 3 4009 353 089 1 7)

NORDITROPINE SIMPLEXX 15 mg/1,5 ml, solution injectable

B/1 (CIP : 3 4009 353 093 9 6)

NORDITROPINE NORDIFLEX 5 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli

B/1 (CIP : 34009 363 967 1 5)

NORDITROPINE NORDIFLEX 10 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli

B/1 (CIP : 3 4009 363 968 8 3)

NORDITROPINE NORDIFLEX 15 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli

B/1 (CIP : 3 4009 363 969 4 4)

Laboratoire NOVO NORDISK

Code ATC	H01AC01 (Hormones de l'antéhypophyse et analogues)
Motifs de l'examen	• Renouvellement de l'inscription • Réévaluation du SMR suite à la saisine de la DGS en application de l'article R-163-19 du Code de la Sécurité Sociale • Dépôt de résultats des études post-inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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 < -2DS, 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 hypothalamohypophysaire 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 insulinaire est l'épreuve dynamique de choix. Lorsque l'hypoglycémie insulinaire 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 insulinaire.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	NORDITROPINE NORDIFLEX 18/08/2004 (procédure de reconnaissance mutuelle)	
	NORDITROPINE SIMPLEXX 19/01/2000 (procédure de reconnaissance mutuelle)	
	Rectificatifs d'AMM : 28/10/2011, 23/12/2011 et 11/04/2014 (Annexe 1).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes et services endocrinologie, maladies métaboliques et pédiatrie Médicament d'exception	
Classement ATC	H H01 H01A H01AC H01AC01	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues Hormones de l'antéhypophyse et analogues Somatropine et analogues Somatropine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 26/11/2010 (JO du 26/11/2010).

Le 7 décembre 2011, la Commission a réévalué le SMR et l'ASMR de l'ensemble des spécialités à base de somatropine (hormone de croissance recombinante humaine, rh-GH) indiquées chez l'enfant non déficitaire en hormone de croissance (retard de croissance lié 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 et n'ayant pas rattrapé avant l'âge de 4 ans (SGA), 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 spécialités d'hormone de croissance, la Commission a rendu un 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 a considéré que le SMR de NORDITROPINE était important dans les indications : « déficit en hormone de croissance chez l'enfant », « syndrome de Turner », « insuffisance rénale chronique », modéré dans l'indication « déficit en GH chez l'adulte » et faible dans l'indication « SGA ».

A la suite des évaluations de NORDITROPINE chez le sujet adulte et dans le retard de croissance de l'enfant né petit pour l'âge gestationnel, la Commission a demandé au laboratoire de mettre en place 2 études post-inscription: le rapport final de l'étude dans l'indication « déficit en GH chez l'adulte » et le rapport intermédiaire dans l'indication « retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel » ont été déposés avec ce dossier.

¹HAS [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

Par ailleurs, la Direction Générale de la Santé (DGS) a saisi la CT pour qu'elle réévalue le SMR des hormones de croissance à la lumière des nouvelles données de tolérance publiées en août 2014 par une équipe française et évoquant un surcroît d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans une cohorte d'adultes ayant utilisé l'hormone de croissance dans l'enfance².

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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 – 3 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 insulinaire est l'épreuve dynamique de choix. Lorsque l'hypoglycémie insulinaire est contre-indiquée, des tests dynamiques alternatifs doivent être utilisés. La combinaison arginine-rhGH 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 insulinaire. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

² Poidvin 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

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{3,4,5,6,7,8}. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec la/les indications et réalisées aux posologies recommandées.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le profil d'efficacité connu pour cette spécialité.

4.1.1 Registre des adultes déficitaires en GH traités par NORDITROPINE

La commission de la Transparence dans son avis du 31 mai 2000 a demandé qu'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte traité par NORDITROPINE soit mis en place dès l'instauration du traitement, en collaboration avec l'observatoire national des prescriptions et de la consommation des médicaments.

Le laboratoire a ainsi mis en place un observatoire des adultes traités par NORDITROPINE avec un cahier de recueil de données développé en commun avec les autres laboratoires commercialisant des spécialités à base de rh-GH en France.

Méthodologie

Schéma

Etude de cohorte non comparative, multicentrique, prospective et longitudinale dont le suivi a été à 5 ans.

Objectifs.

L'objectif principal de ce programme de suivi était d'évaluer le bon usage du médicament en décrivant les caractéristiques des patients mis sous traitement.

Les objectifs secondaires de ce programme étaient d'évaluer l'observance du traitement, les paramètres de réponse et la tolérance.

Critères de sélection

La population de l'étude comprend tous les patients adultes présentant un déficit en hormone de croissance (objectivé ou non) traités par NORDITROPINE en France.

³ Lee P. et al. Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency: combined results from two large observational studies. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2012, 2012:22.

⁴ Säwendahl, L. et al. Gender Influences Short-Term Growth Hormone Treatment Response in Children; *Horm Res Paediatr* 2012;77:188–194

⁵ Höybye, C. et al. The NordiNet® International Outcome Study and NovoNet® ANSWER Program®: rationale, design, and methodology of two international pharmacoepidemiological registry-based studies monitoring long-term clinical and safety outcomes of growth hormone therapy (Norditropin®), *Clinical Epidemiology* 2013;5 119–127

⁶ Mo, D. et al. Adult mortality or morbidity is not increased in childhood-onset growth hormone deficient patients who received pediatric GH treatment: an analysis of the Hypopituitary Control and Complications Study (HypoCCS); Springer, published online on the 12th october 2013

⁷ Tritos, N. Effects of Long-term Growth Hormone Replacement in Adults With Growth Hormone Deficiency Following Cure of Acromegaly: A KIMS Analysis; *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99 2018–2029.

⁸ Cittadini, A. et al. Growth Hormone Replacement Delays the Progression of Chronic Heart Failure Combined With Growth Hormone Deficiency An Extension of a Randomized Controlled Single-Blind Study; *J Am Coll Cardiol* 2013;1:325–30.

Centres participants et calendrier

L'étude a été mise en place dans l'ensemble des centres où des patients adultes étaient traités par NORDITROPINE entre 2003 et 2006, soit 84 centres.

Le premier patient a été inclus le 01/07/2003 et le dernier patient le 17/07/2006.

La dernière visite de l'étude a eu lieu le 28/11/2011.

Résultats

Population incluse

La population analysée a consisté en 328 patients adultes recrutés dans 84 centres sur une période de 5 ans. Les patients ont été classés selon l'âge d'acquisition du déficit comme il suit :

- déficit somatotrope acquis pendant l'enfance (41,0% ; n=134) ;
- déficit somatotrope acquis à l'âge adulte (59,0% ; n=193) ;

On ignore l'effectif total de patients traités par NORDITROPINE en France, l'exhaustivité ou la représentativité quantitative des inclusions est donc inconnue.

Données à l'inclusion

Le traitement par NORDITROPINE à l'âge adulte a été instauré à l'inclusion pour 34,9% des patients soit 114 patients. Les patients restants (patients prévalents) avaient un traitement en cours à l'inclusion et leur 1^{ère} mise sous traitement avait été réalisée, en médiane, 2,0 ans auparavant. Le nombre médian de mois de traitement cumulé était de 29 mois pour les patients prévalents.

Au total 129 patients dits « naïfs » ont été inclus. Le statut naïf a été défini comme l'absence de traitement par GH dans les 6 mois précédant l'inclusion.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion en fonction du statut naïf/non naïf et les résultats de l'examen clinique figurent dans le tableau 1 ci-dessous.

L'âge lors de l'instauration du premier traitement à l'âge adulte pour l'ensemble de patients n'a pas été renseigné par le laboratoire. Chez les patients ayant débuté le traitement à l'inclusion (n=114), 4 (3,5 %) étaient âgés de plus de 60 ans. A noter que le rapport taille/hanches était manquant pour 51,2% des patients.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion.

Variable	Patients naïfs de GH	Patients non naïfs de GH	Total
	n=129	n=193	n=328
Age médiane à l'inclusion dans le registre (Min ; Max)	38,0 (16,0 ; 70,0) n=129	41,0 (17,0 ; 75,0) N=192	40 (16 ; 75) n=328
Age médiane au diagnostic du déficit en GH (Min ; Max)	NR	NR	34,0 (0,0 ; 72) N=326
Sexe, H (%)	57 (44,1)	87 (45,1)	147 (45,0)
Taille médiane (cm) (Min ; Max)	164,0 (125,0 ;187,0) n=125	166,0 (126,0 ;190,0) n=183	165,0 (125,0 ;190,0) n=314
Poids médian (Kg) (Min ; Max)	74,3 (20,0 ;156,0) n=126	71,8 (31,0 ;165,0) n=185	73,0 (20,0 ;165,0) n=317
Indice de masse corporelle médian (Kg/m ²) (Min ; Max)	25,7 (12,8 ;49,2) n=123	26,1 (16,2 ;50,9) n=179	26,0 (12,8 ;50,9) n=308
Rapport taille hanches médian (Min ; Max)	0,9 (0,0 ;1,1) n=62	0,9 (0,7 ;1,0) n=94	0,9 (0,0 ; 1,1) n=160

NR= Non renseigné

L'information concernant les valeurs d'IGF-1 à l'inclusion était disponible chez 318 patients soit 97,0% des patients inclus. Le taux médian d'IGF-1 en score de déviation standard (SDS) a été de -

0,9 SDS [Min: -7.2 ; Max: 3.9]. Près de deux tiers des patients (184 patients soit 63,0%) avait un taux d'IGF-1 dans l'intervalle [-2DS ; +2DS]. Un taux faible d'IGF-1 < -2DS était observé chez 31,5% des patients.

La majorité des patients (93,6%) présentait au moins 1 déficit associé autre qu'un déficit en prolactine. Les déficits hormonaux associés au déficit en GH étaient, par ordre de fréquence décroissant : déficit en TSH (84,5% des patients avec un traitement substitutif pour 99,3% d'entre eux) ; déficit en LH/FSH (84,5% des patients avec un traitement substitutif pour 91,7% d'entre eux) ; déficit en ACTH (80,8% des patients avec un traitement substitutif pour 99,2% d'entre eux) ; déficit en ADH (29,0% des patients avec un traitement substitutif pour 96,8% d'entre eux).

Quasiment tous les patients ayant un déficit apparu à l'âge adulte, à l'exception de 4 d'entre eux (2,1%), avaient au moins un autre déficit hormonal hypophysaire associé autre qu'un déficit en prolactine. Au total, 77,7 % des patients dont le déficit est apparu à l'âge adulte avaient au moins trois autres déficits hormonaux diagnostiqués.

Chez les patients ayant un déficit acquis à l'âge adulte, une origine tumorale était majoritairement retrouvée (64,7%). Il s'agissait d'un adénome chez 72,3 % de ces patients. Lorsque sa taille était renseignée (45,7% des patients), il s'agissait d'un macro-adénome dans 78,4% des cas.

Chez les patients ayant un déficit acquis pendant l'enfance, une origine tumorale était majoritairement retrouvée (70,1%). Il s'agissait d'un adénome chez seulement 12,8% des patients.

Test de stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance

Plus de la moitié des patients (53,4%) avaient eu 2 tests de stimulation, 44,2% en avaient eu un seul, et 8 patients (2,4%) n'en avaient eu aucun

Parmi les 491 tests de stimulation effectués, le test d'hypoglycémie insulinique était utilisé dans près de la moitié des cas (47,9%) suivi du test GHRH (21,8%) et du test au glucagon (21,6%).

Au total, 46,0% des patients ont eu au moins un test d'hypoglycémie insulinique validé. Le pic de GH était insuffisant, témoignant d'un déficit sévère, pour 97,4% des 229 tests d'hypoglycémie insulinique documentés. Toutefois, le nombre de patients concernés par ces tests (i.e. avec un déficit en hormone de croissance confirmé par un test d'hypoglycémie insulinique validé) n'a pas été renseigné par le laboratoire.

Les résultats des tests autres que l'hypoglycémie insulinique ont été recueillis mais n'ont pas été interprétés.

Déroulement de l'étude et suivi des patients

Sur les 328 patients de l'étude, 215 (65,5%) patients ont eu la visite de fin d'étude et 28 patients (8,5%) ont été perdus de vue. La durée médiane de suivi était de 58 mois (Q1=42 mois; Q3=61 mois). Au total, 71 % des patients (233/328) ont été suivi pendant au moins 4 ans et 36% patients ont été suivi pendant 5 ans au moins (118/328).

Posologie à l'inclusion

La dose médiane reçue par les patients à leur inclusion dans l'Observatoire était de 0,3 mg/j.

Près de la moitié des patients (46,2%) recevaient une dose < 0,3 mg/j et 39,1% recevaient une dose comprise entre 0,3 et 0,6 mg/j. Une dose > 1 mg/j était prescrite chez 4 patients (1 patient naïf et 3 patients non naïfs, 1,2%). Chez les patients naïfs de GH (n=129), la dose médiane prescrite à l'inclusion a été de 0,2 mg/j Q1-Q3 [0,2 ; 0,3], min 0,1 max 1,7.

Chez les patients ayant débuté le traitement à l'inclusion (n=114), la dose médiane prescrite à l'inclusion est de 0,2 mg/jour. La dose maximale préconisée pour l'instauration du traitement chez les patients avec un déficit acquis à l'âge adulte est de 0,30 mg/jour. Au total, 25% des patients ont reçu une dose supérieure à celle recommandée dans le RCP (Q3-Max= [0,3 ; 1,7]).

Dosage d'IGF-1 au cours du suivi

La proportion des patients avec des valeurs d'IGF-1 au-dessus de la norme (+2SDS) a varié de 0% à 10% en fonction de la période d'apparition du déficit et la durée du suivi. Le taux de patients avec des valeurs d'IGF-1 sous-optimales a varié entre 6,4% et 12,9 %. Toutefois, aucun ajustement de dose n'a été effectué suite à la détection de ces valeurs anormales. La variabilité dans le nombre de patients ayant un dosage disponible à chaque visite rend difficile l'analyse de ces données.

Traitements concomitants au cours du suivi

La majorité des patients (98,2%) ont reçu au moins un traitement concomitant pendant l'étude, le plus fréquent étant un traitement hormonal substitutif (96,3%).

Les autres traitements prescrits, par ordre de fréquence décroissante, ont été : un hypolipémiant (18,3%), un antidépresseur ou un anxiolytique (17,1%), un traitement cardiovasculaire autre qu'antihypertenseur (8,2%), un antihypertenseur (7,3%), un antidiabétique (3,4%).

Persistance au traitement

Le tableau 2 ci-dessous résume le devenir des patients dans l'étude. Dans la population totale, 85 patients (25,9%) ont arrêté définitivement le traitement par NORDITROPINE, en médiane 21 mois après l'inclusion.

Tableau 2. Devenir des patients dans l'étude.

Statut final du patient	N	%
Fin d'étude	215	65,6
Perdus de vue	28	8,5
Arrêts de traitement pour :	85	25,9
effets indésirables	30	9,2
mauvaise tolérance	5	1,5
problème d'injection	2	0,6
inefficacité	20	6,1
autres raisons	28	8,5
TOTAL	328	100

Conclusion

Le traitement par NORDITROPINE chez l'adulte ne s'est pas toujours fait en respectant les recommandations en vigueur (FIT) :

Un diagnostic de déficit sévère en GH a été confirmé par le test de première intention (hypoglycémie insulinique) chez un maximum de 46% des patients. Le nombre de patients avec un déficit confirmé par des tests autres que l'hypoglycémie insulinique n'a pas été renseigné car ces tests n'ont pas été interprétés. Au total, 42 (36,8 %) des patients ayant débuté le traitement à l'inclusion (n=114), ont reçu une dose supérieure à celle maximale préconisée pour l'instauration du traitement chez les patients avec un déficit acquis à l'âge adulte (0,30 mg/jour). Au cours du suivi (5 ans), 25,9% des patients ont arrêté leur traitement.

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.

4.1.2 Analyse intermédiaire du registre des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) traités par NORDITROPINE

Méthodologie

Schéma de l'étude : Etude observationnelle prospective

Objectifs:

1. Caractériser les patients mis sous traitement par rapport aux recommandations figurant dans la fiche d'information thérapeutique :
 - a. Données socio-démographiques
 - b. Données anthropométriques familiales
 - c. Données anthropométriques à l'inclusion
 - d. Données historiques concernant un traitement antérieur par hormone de croissance (GH).
2. Evaluer l'efficacité du traitement sur la croissance et comprendre quels sont les déterminants de la réponse au traitement.
 - a. Vitesse de croissance
 - b. Gain statural
 - c. Maturation osseuse
 - d. Taille adulte
3. Evaluer l'observance thérapeutique notamment en termes de durée de traitement, du nombre d'arrêt de traitement et des motifs de ces arrêts.
4. Connaître la tolérance au traitement à long terme, en particulier sur la survenue de processus tumoraux pendant la période d'observation, l'équilibre métabolique mais aussi en ce qui concerne le développement pubertaire.
 - a. Recueil des événements indésirables
 - b. Paramètres métaboliques
 - c. Paramètres cardio-vasculaires
 - d. Déroulement de la puberté

Principaux critères d'éligibilité

- Traitement par NORDITROPINE pour un retard de croissance associé à une petite taille de naissance pour l'âge gestationnel.
- Non-inclusion : aucun critère de non-inclusion n'a été établi.

Résultats

Sur les 460 médecins contactés dans 187 centres, 209 (45,4%) ont participé à l'étude et les patients ont été recrutés par 126 centres actifs.

La population globale analysée comprend 1 406 patients, dont 594 traités antérieurement à l'inclusion par hormone de croissance et 812 naïfs à l'inclusion.

Données à l'instauration du traitement

Le traitement par GH a été instauré en médiane à l'âge de 6,6 ans (Q1 4,3 ; Q3 10,3). Au total, 19,2% de patients a eu un début de traitement précoce (<4 ans), ne respectant pas les conditions de l'AMM et de la FIT.

La vitesse de croissance avant traitement a été recueillie pour 635/1406 (45,2%) patients. Sa médiane était de -1,0 SDS (Q1-2,0 ; Q3 0,1). Au total, 25,5% des patients avec données disponibles pour cette variable avaient une vitesse de croissance >0 SDS à l'inclusion, ne respectant pas les critères établis par la FIT.

La taille médiane pour l'âge chronologique à l'instauration du traitement (disponible pour 1233/1406 patients) était de -3,00 SDS (Q1 = -3,4 ; Q3= -2,6). Au total, 53,2% des patients inclus avaient une taille pour l'âge chronologique $\geq$ - 3 SDS, ne justifiant pas le traitement par

NORDITROPINE selon la FIT ; chez 19,2% elle était $\geq -2,5$ SDS ce qui était en dehors des conditions de l'AMM.

La différence médiane entre la taille cible et la taille réelle (renseignée pour 78,7% des patients) était de -2 SDS (Q1 = -2,8 ; Q3 = -1,4). Au total, 14,8% des patients ont atteint une taille cible > -1 SDS par rapport à la taille attendue ne justifiant pas le traitement par NORDITROPINE selon la FIT.

Parmi les patients avec des données de naissance renseignées :

- 37,5% des patients avait un poids de naissance en deçà des valeurs normales (< -2 DS) ;
- 70,4% avaient une taille de naissance en deçà de la limite inférieure de la normale (< -2 DS).
- 75,3 % avaient l'une des deux conditions ci-dessus

De ce fait, 24,7% des enfants traités par NORDITROPINE avec des données de naissance renseignées ne remplissaient ni les conditions de taille ni de poids pour le diagnostic de SGA.

Posologie prescrite

La dose médiane de NORDITROPINE prescrite à l'inclusion pour l'ensemble des patients était de 0,040 mg/kg/jour (Q1-Q3= [0.034 ; 0.053]). Globalement, 36,1% des patients ont reçu une dose comprise entre 0,032 et 0,038 mg/kg/jour (0,035 mg/kg/j $\pm$ 10%) tandis que 54,3% ont reçu une dose supérieure à 0,038 mg/kg/jour (supérieure à celle préconisée dans le RCP) et 9,7% ont reçu une dose inférieure à 0,032 mg/kg/jour.

Données de suivi

Un total de 291 patients a été sélectionné de façon aléatoire parmi les patients de la population globale pour être inclus dans la phase de suivi longitudinale (population 2). Lors de cette analyse intermédiaire, 182 (62,5%) des 291 patients de la population 2 avaient terminé leur suivi et 109 (37,5%) étaient toujours en cours de suivi. Les patients ayant arrêté le traitement avaient été traités en médiane pendant 4,0 ans Q1-Q3 [2,9 ; 5,5].

Au total 23/291 (7,9%) patients avaient été perdus de vue au moment de cette analyse et 69/291 (23,7%) avaient arrêté le traitement. L'arrêt du traitement était majoritairement décidé par le patient (44,9%), puis par le médecin (40,6%). Les motifs d'arrêt précis du traitement n'ont pas été renseignés.

La médiane de la vitesse de croissance la première année de traitement était de 2.3 SDS/an (Q1-Q3= [0,9 ; 3,9]) pour les patients incidents, avec 74,6% ayant atteint une vitesse de croissance au moins égale à 1 SDS. Aucun des 169 patients naîfs pour lesquels la donnée était disponible n'ont eu une vitesse de croissance inférieure à 2 cm/an au cours de la première année de traitement.

Au total, sur les 90 patients ayant terminé le suivi selon le programme, 59 (65,6%) ont atteint une taille adulte supérieure à -2 SDS à la fin de leur programme de suivi. Le gain statural entre l'initiation du traitement et la fin d'étude selon le programme prévu était de 1,2 DS. En valeur absolue, le gain statural médian était de 32,4 cm (Q1-Q3 = [23,5 ; 47,0]).

La moyenne de la différence entre la taille finale et la taille cible était de -0,8 SDS, avec 14 patients (8,7%) - dont 6 patients déjà traités et 8 naîfs - ayant atteint leur taille cible et 147 (91,3%) ne l'ayant pas atteinte (N=161). Parmi ces patients, 7 (50,0%) ont atteint leur taille cible avant la fin du programme.

Conclusion

L'étude réalisée chez les enfants nés petit pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé avant l'âge de 4 ans a montré que les critères de mise sur traitement prévus par l'AMM et la FIT n'ont pas toujours été respectés en ce qui concerne notamment l'âge à l'instauration du traitement, les conditions de taille et de poids pour le diagnostic de SGA et la posologie à l'instauration du traitement.

En effet, 19,2% de patients a eu un début de traitement précoce (<4 ans), 24,7% des sujets avec des données de naissance renseignées ne remplissaient ni les conditions de taille ni de poids pour le diagnostic de SGA et au moins 54,3% des patients a reçu une dose supérieure à celle préconisée dans le RCP qui est de 35 µg/kg/jour. A noter que 54,8% des données sur la vitesse de croissance à l'inclusion étaient manquantes.

Au total, sur les 90 patients ayant terminé le suivi selon le programme à la date de l'analyse intermédiaire, 59 (65,6%) ont atteint une taille adulte supérieure à -2 SDS à la fin de leur programme de suivi. Le gain statural entre l'instauration du traitement et la fin d'étude selon le programme prévu a été de 1,2 DS. En valeur absolue, le gain statural médian a été de 32,4 cm (Q1-Q3 = [23,5 ; 47,0]).

Enfin, Il convient de mentionner que les données d'efficacité ici rapportées ont une valeur purement descriptive : l'absence de groupe comparateur, l'incertitude dans le diagnostic et le non-respect de l'AMM empêchent de conclure sur l'efficacité du produit.

04.2 Tolérance

4.2.1 Etude observationnelle de Poidvin

L'étude française de Poidvin *et al.* publiée en 2014², vient compléter les données de tolérance de l'étude française SAGhE⁹.

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 intracérébrales) 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 la 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.

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

⁹Carel 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

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, comédications, etc.) n'a été réalisé.
- L'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). Il est donc 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 Registre des adultes traités par NORDITROPINE

Au total, 78,7% des patients ont présenté au moins un EI et environ un quart des patients (25.9%) ont présenté au moins un événement indésirable grave (EIG).

Au total, 29% des patients ont présenté au moins un EI imputable au traitement et 4,3% des patients ont présenté au moins un EIG imputable au traitement.

Des EI ont conduit à l'arrêt du traitement chez 13,7% des patients, et 7,6% des patients ont présenté au moins un EI imputable au traitement ayant conduit à l'arrêt de ce dernier.

Près d'un tiers des patients (31,7%) ont présenté au moins un EI d'intensité sévère, et 6,4% des patients ont présenté au moins un EI d'intensité sévère imputable au traitement

Evénements indésirables imputables au traitement

Un total de 297 EI imputables au traitement a été rapporté par 95 patients (29,0%).

Les SOC les plus représentées étaient les suivantes :

- « Affections musculo-squelettiques » : 40 patients soit 12,2%. Les EI les plus fréquents étaient les arthralgies (19 patients i.e. 5,8%), les douleurs musculo-squelettiques (9 patients i.e. 2,7%), et les myalgies (10 patients i.e. 3,1%),
- « Troubles généraux » : 29 patients soit 8,8%. Les EI les plus fréquents étaient l'asthénie (9 patients i.e. 2,7%) et l'œdème (12 patients i.e. 3,7%),
- « Affections du système nerveux » : 25 patients soit 7,6%. Les EI les plus fréquents étaient les paresthésies (11 patients i.e. 3,4%) et les céphalées (9 patients i.e. 2,7%).

Evénements indésirables graves (EIG) imputables au traitement

Au total 14 patients (4,27%) ont présenté un EIG imputable au traitement. Parmi ces EIG, on notait des tumeurs concernant 7 patients : carcinome basocellulaire (1 cas), cancer de la vessie (2 cas), cancer gastrique (1 cas), méningiome (2 cas), tumeur hypophysaire récurrente (1 cas).

4.2.3 Analyse intermédiaire du registre des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) traités par NORDITROPINE

Un total de 229 EI a été rapporté chez 122 patients (41,9% de la population 2). Pour l'ensemble de la population 2, 40 patients (13,7%) ont eu au moins un EIG.

Evénements indésirables imputables au traitement

Au total, 77 EI non graves imputables au traitement sont survenus chez 65 patients, dont 55 EI chez 45 patients naïfs et 22 EI chez 20 patients déjà traités.

Chez les patients naïfs, les EI non graves liés au traitement les plus fréquents étaient :

- Une augmentation du taux d'IGF-1 : 24 EI chez 22 patients
- Des céphalées : 10 EI chez 10 patients
- Des affections musculo-squelettiques : 8 EI chez 8 patients
- Des anomalies au site d'injection : 5 EI chez 5 patients

En ce qui concerne les patients déjà traités, les EI non graves liés au traitement les plus fréquents étaient :

- Une augmentation du taux d'IGF-1 : 10 EI chez 9 patients
- Des affections musculo-squelettiques : 7 EI chez 6 patients
- Des anomalies au site d'injection : 4 EI chez 4 patients

Evénements indésirables graves (EIG) imputables au traitement

Parmi les 75 événements indésirables graves, 4 (5,3%) étaient liés au traitement et concernaient 4 patients (1,4% de la population 2). Un patient déjà traité a déclaré un diabète de type II, un autre patient déjà traité a eu un trouble testiculaire, un patient naïf a eu une épiphysiolyse et un autre patient naïf a eu un asthme.

► Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 1^{er} avril 2011 au 31 Mars 2014.

Aucun signal n'était pas en cours d'évaluation au terme de cette période. Un signal concernant des erreurs de dose suite à un mauvais assemblage des cartouches a été détecté et évalué pendant cette période. L'information du produit a été mise à jour pour alerter sur ce risque et le signal a été clôturé.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment dans les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » (cf. Annexe 1).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), NORDITROPINE a fait l'objet de 1 554 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

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 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...).

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

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 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 se manifeste par 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.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication reste important.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative à la somatropine pour le déficit en GH de l'enfant ayant une action sur la taille.

En conséquence, le service médical rendu par NORDITROPINE dans le traitement du retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant reste important.

5.1.2 Déficit sévère en GH de l'adulte

- ▶ Le déficit somatotrope sévère de l'adulte est une pathologie au long cours, d'origine variée, qui peut entraîner une dégradation de la qualité de vie et des complications cardiovasculaires.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité tolérance dans cette indication reste modéré.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

► Il n'existe pas d'alternative à la somatropine pour le déficit en GH de l'adulte.

En conséquence, le service médical rendu par NORDITROPINE dans le traitement substitutif chez le sujet adulte présentant un déficit en hormone de croissance sévère reste modéré.

5.1.3 Retard de croissance chez les filles atteintes d'une dysgénésie gonadique (syndrome de Turner).

► Le syndrome de Turner est une maladie rare qui s'accompagne d'une petite taille, d'une dysmorphie, de troubles 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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication reste modeste.

► Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille, dans le syndrome de Turner.

En conséquence, le service médical rendu par NORDITROPINE dans le traitement de la petite taille chez les filles atteintes d'une dysgénésie gonadique (syndrome de Turner), confirmé par analyse chromosomique, reste important.

5.1.4 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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication reste modeste.

► Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille, dans l'insuffisance rénale de l'enfant.

En conséquence, le service médical rendu par NORDITROPINE dans le traitement du retard de croissance chez l'enfant pré-pubère dû à une insuffisance rénale chronique reste important.

5.1.5 Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel

► Le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans se caractérise par une petite taille isolée dont l'origine n'est pas identifiée.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication reste faible.

► Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille dans le SGA.

En conséquence, le service médical rendu par NORDITROPINE reste faible dans le traitement du retard de croissance (taille actuelle < -3 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 < -2DS, 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.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

La Commission de la Transparence maintient sa recommandation de remboursement de l'hormone de croissance pour les enfants avec retard de croissance (taille actuelle) inférieure ou égale à - 3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS, dans l'indication des enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2DS et 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.

▮ Taux de remboursement proposé : 100 %

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

▮ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

NORDITROPINE reste un médicament d'exception.

▮ Demandes de données

- Etude chez l'adulte traité par NORDITROPINE

L'étude post-inscription effectuée chez l'adulte 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 NORDITROPINE n'était pas systématiquement réalisée en conformité avec la FIT. En effet, 54% de patients adultes n'avaient pas un déficit en GH documenté par le test de première intention (hypoglycémie insulinique). Le nombre de patients avec un diagnostic confirmé de déficit en GH par d'autres tests n'a pas été renseigné. Les doses n'ont pas été adaptées suite à la détection de taux anormaux d'IGF-1.

D'autre part, la fréquence d'arrêts de traitement par inefficacité, par intolérance ou sans un motif renseigné remet en cause l'intérêt thérapeutique de NORDITROPINE chez l'adulte déficitaire.

Pour rappel, lors de la dernière réinscription de NORDITROPINE 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 NORDITROPINE dans le déficit en GH chez l'adulte :

- Les situations dans lesquelles NORDITROPINE est prescrit sans qu'un déficit en somatotropine 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 ;
- L'utilisation du dosage d'IGF-1 pour l'adaptation des doses (et les raisons de sa non-utilisation ou de la non-adaptation des doses le cas échéant) ;

- 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

- **Etude dans l'indication enfants nés petits pour l'âge gestationnel traités par NORDITROPINE**

La Commission souhaite disposer de l'analyse finale du registre des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) traités par NORDITROPINE dès qu'elle sera disponible.

► **Autres demandes**

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

Annexe 1. Principales modifications du RCP de NORDITROPINE SIMPLEXX entre mars 2010 et avril 2014.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Enfants :

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 inférieure à -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.

Adultes :

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 d'une épreuve dynamique 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 insulinaire est l'épreuve dynamique de choix. Lorsque l'hypoglycémie insulinaire 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 du test de l'hypoglycémie insulinaire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Norditropine doit être prescrit uniquement par des médecins spécialisés dans ce type de traitement.

La posologie doit être adaptée à chaque patient et doit être ajustée en fonction des résultats cliniques et biologiques du traitement.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Enfants :

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 (PTAG) avec un poids et/ou une taille de naissance inférieure à -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.

Adultes :

Déficit somatotrope acquis dans l'enfance :

Une fois leur croissance achevée, la capacité sécrétoire en hormone de croissance devra être réévaluée chez les patients ayant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance. Aucun test n'est requis chez les patients ayant plus de trois déficits hormonaux hypophysaires, chez les patients ayant un déficit somatotrope sévère dû à une cause génétique définie, dû à des anomalies structurales hypothalamo-hypophysaires, dû à des tumeurs du système nerveux central ou dû à une irradiation intra-crânienne à forte dose, ou chez les patients ayant un déficit somatotrope secondaire à une pathologie ou une atteinte hypothalamo-hypophysaire, si le dosage d'IGF-I est < -2 DS au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance.

Chez tous les autres patients, un dosage d'IGF-I et un test dynamique de stimulation sont exigés.

Déficit somatotrope acquis à l'âge adulte :

Déficit somatotrope important dans le cadre d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue, d'une irradiation intra-crânienne ou d'une lésion cérébrale traumatique. Le déficit somatotrope devra être associé à un autre axe déficitaire, autre que la prolactine. Le déficit somatotrope devra être mis en évidence lors d'une épreuve dynamique après instauration d'une substitution hormonale adéquate de tout autre déficit hormonal.

Chez l'adulte, l'hypoglycémie insulinaire est l'épreuve dynamique de choix. Lorsque l'hypoglycémie insulinaire 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 du test de l'hypoglycémie insulinaire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Norditropine devra être prescrit uniquement par des médecins spécialisés dans ces indications thérapeutiques.

La posologie doit être adaptée à chaque patient et doit toujours être ajustée en fonction des résultats cliniques et biologiques du traitement.

Généralement les posologies recommandées sont :

Enfants :

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

45-67 µg/kg/jour ou 1,3-2,0 mg/m²/jour
soit : 0,13-0,2 UI/kg/jour (3,9-6 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 1,0 mg/m²/jour
soit : 0,1 UI/kg/jour (3 UI/m²/jour)

Une dose de 0,035 mg/kg/jour est habituellement recommandée jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte, voir rubrique 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/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).

Adultes :

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 faible dose de 0,1-0,3 mg/jour (soit 0,3-0,9 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.

Posologies généralement recommandées :

Enfants :

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope

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

Si le déficit somatotrope persiste une fois la croissance achevée, le traitement par hormone de croissance devra être maintenu jusqu'au développement somatique complet de l'adulte, incluant la masse maigre et l'accrétion minérale osseuse (pour l'adaptation posologique, voir Déficit en hormone de croissance chez l'adulte).

Syndrome de Turner

45-67 µg/kg/jour ou 1,3-2,0 mg/m²/jour

Insuffisance rénale chronique

50 µg/kg/jour ou 1,4 mg/m²/jour (voir rubrique 4.4)

Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel

35 µg/kg/jour ou 1,0 mg/m²/jour

Une dose de 0,035 mg/kg/jour est habituellement recommandée jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir rubrique 5.1). Le traitement devra être arrêté après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à + 1 DS.

Le traitement devra être arrêté si la vitesse de croissance est < 2 cm/an et, si une confirmation est nécessaire, soit l'âge osseux > 14 ans (pour les filles) soit > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

Adultes :

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte

La posologie doit être adaptée en fonction des besoins de chaque patient.

Chez les patients ayant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la dose recommandée pour ré-instaurer le traitement est de 0,2 à 0,5 mg/jour. La dose devra ensuite être adaptée en fonction des concentrations en IGF-I.

Chez les patients avec un déficit somatotrope acquis à l'âge adulte, il est recommandé de débiter le traitement à une dose faible : 0,1-0,3 mg/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 femmes peuvent avoir besoin de doses supérieures par rapport aux hommes, les hommes ayant montré une augmentation de la sensibilité à l'IGF-I avec le temps. Cela signifie qu'il existe un risque de sous-dosage chez les femmes, spécialement celles qui sont sous traitement oral substitutif en œstrogènes, et de surdosage chez les hommes.

Les doses nécessaires diminuent avec l'âge. La posologie d'entretien varie considérablement d'un patient

Les doses nécessaires diminuent avec l'âge. La posologie d'entretien varie considérablement d'un patient à l'autre mais elle dépasse rarement 1,0 mg/jour (soit 3 UI/jour). En général, il est recommandé d'administrer le médicament par voie sous-cutanée le soir. Il est nécessaire de varier le site d'injection pour prévenir l'apparition de lipoatrophies. 4.3. Contre-indications Processus tumoral connu et évolutif. En cas d'antécédent de tumeur cérébrale, tout traitement antitumoral devra être terminé et les lésions intracrâniennes stabilisées avant de commencer un traitement. Grossesse et allaitement, voir rubrique 4.6. Les patients présentant un état critique aigu souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme accidentel, une insuffisance respiratoire aiguë ou à une situation similaire ne doivent pas être traités par Norditropine. Hypersensibilité à la somatropine ou à l'un des excipients. Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique, le traitement par Norditropine SimpleXx doit être suspendu en cas de transplantation rénale. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Les enfants traités par Norditropine SimpleXx doivent être suivis régulièrement par un médecin spécialisé dans la croissance. Le traitement par Norditropine SimpleXx doit être instauré par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'insuffisance en hormone de croissance. Ceci est également valable pour le suivi des cas de syndrome de Turner, d'insuffisance rénale chronique, et du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. Les données sur la taille adulte définitive après traitement par Norditropine ne sont pas disponibles pour les enfants présentant une insuffisance rénale chronique. La stimulation de la croissance chez les enfants peut uniquement se faire avant que les épiphyses ne soient soudées.	à l'autre mais elle dépasse rarement 1,0 mg/jour. En général, il est recommandé d'administrer le médicament par voie sous-cutanée le soir. Il est nécessaire de varier le site d'injection pour prévenir l'apparition de lipoatrophies. 4.3. Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. La somatropine ne doit pas être utilisée s'il existe le moindre élément en faveur d'une activité tumorale. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement anti-tumoral doit être terminé avant de commencer le traitement par hormone de croissance. Le traitement devra être interrompu en cas d'élément signifiant une croissance tumorale. La somatropine ne devra pas être utilisée pour améliorer la croissance staturale chez des enfants dont les épiphyses sont soudées. Les patients présentant un état critique aigu souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme accidentel, une insuffisance respiratoire aiguë ou à une situation similaire ne devront pas être traités par la somatropine (voir rubrique 4.4). Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique, le traitement par Norditropine SimpleXx devra être suspendu en cas de transplantation rénale. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Les enfants traités par la somatropine devront être suivis régulièrement par un médecin spécialisé dans la croissance. Le traitement par la somatropine devra toujours être instauré par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'insuffisance en hormone de croissance. Ceci est également valable pour le suivi des cas de syndrome de Turner, d'insuffisance rénale chronique, et du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. Les données sur la taille adulte définitive après traitement par Norditropine ne sont pas disponibles pour les enfants présentant une insuffisance rénale chronique. La dose journalière maximale recommandée ne devra pas être dépassée (voir rubrique 4.2). La stimulation de la croissance staturale chez les enfants ne peut se faire qu'avant la soudure des épiphyses. Traitement du déficit en hormone de croissance chez les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi Des cas de mort subite ont été rapportés après l'initiation du traitement par la somatropine chez des patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi, et qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil, ou d'infection respiratoire non spécifiée. Déficit en hormone de croissance chez l'adulte
--	---

La posologie chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique est individuelle et doit être adaptée en fonction de la réponse individuelle au traitement. Le retard de croissance lié à l'insuffisance rénale doit être clairement établi avant traitement par Norditropine SimpleXx par le suivi de la croissance sous un traitement conservateur optimal de l'insuffisance rénale pendant un an. Le traitement de l'insuffisance rénale devra être maintenu et si besoin associé à la dialyse pendant la durée du traitement par Norditropine SimpleXx. Les patients ayant une insuffisance rénale chronique développent habituellement une dégradation progressive de la fonction rénale liée à l'évolution naturelle de la maladie. Par prudence, lors du traitement par Norditropine SimpleXx, la fonction rénale doit être surveillée pour dépister une dégradation excessive ou une augmentation de la filtration glomérulaire (qui pourrait impliquer une hyperfiltration).	Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est une maladie chronique qui doit être traitée comme telle. Cependant, dans le déficit en hormone de croissance chez l'adulte, les données chez les patients âgés de plus de 60 ans et chez les patients traités depuis plus de cinq ans sont encore limitées. Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance devront être exclus avant de commencer le traitement. L'expérience en ce qui concerne l'initiation du traitement à proximité du démarrage pubertaire chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier le traitement à proximité du démarrage pubertaire. L'expérience chez les patients atteints du syndrome de Silver-Russell est limitée. Syndrome de Turner Il est recommandé de surveiller la croissance des mains et des pieds chez les patientes atteintes d'un syndrome de Turner et traitées par la somatropine. Si une augmentation de la croissance des mains et des pieds est observée, une diminution de la dose vers la limite inférieure de l'intervalle de doses devra être envisagée. Les filles atteintes d'un syndrome de Turner présentent généralement un risque accru de développer des otites moyennes, c'est pourquoi un examen otologique est recommandé au moins une fois par an. Insuffisance rénale chronique La posologie chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique est individuelle et doit être adaptée en fonction de la réponse individuelle au traitement (voir rubrique 4.2). Le retard de croissance lié à l'insuffisance rénale devra être clairement établi avant traitement par la somatropine par le suivi de la croissance sous un traitement conservateur optimal de l'insuffisance rénale pendant un an. Le traitement de l'insuffisance rénale devra être maintenu et si besoin associé à la dialyse pendant la durée du traitement par la somatropine. Les patients ayant une insuffisance rénale chronique développent habituellement une dégradation progressive de la fonction rénale liée à l'évolution naturelle de la maladie. Par prudence, lors du traitement par la somatropine, la fonction rénale devra être surveillée pour dépister une dégradation excessive ou une augmentation de la filtration glomérulaire (qui pourrait impliquer une hyperfiltration). Tumeurs et maladies malignes Chez les patients en rémission complète de tumeurs ou de maladies malignes, le traitement par l'hormone de croissance n'a pas été associé à une augmentation du taux de rechute. Néanmoins, les patients qui sont arrivés à une rémission complète d'une maladie maligne devront être suivis attentivement afin de détecter une éventuelle rechute après le début du traitement par Norditropine SimpleXx. Leucémies Certains cas de leucémies ont été rapportés chez un petit nombre de patients atteints d'un déficit en hormone de croissance, dont certains avaient été traités par la somatropine. Cependant, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'incidence des leucémies chez les sujets recevant de la somatropine et ne présentant pas de facteurs de prédisposition. Hypertension intracrânienne bénigne En cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou vomissements, il est recommandé d'effectuer un fond d'oeil à la recherche d'un oedème papillaire. En cas d'oedème papillaire confirmé, il faudra envisager un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne et le traitement par la
--	--

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être exclus avant de commencer le traitement. Du fait de l'influence de la somatropine sur le métabolisme glucidique, les patients doivent être surveillés à la recherche d'une intolérance au glucose. Chez les enfants atteints d'un syndrome de Turner et chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients ayant un risque accru de diabète (par exemple : antécédents familiaux de	somatropine devra être interrompu si nécessaire. A l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données pour orienter la décision clinique chez les patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par la somatropine est ré-instauré, une surveillance attentive à la recherche de signes d'hypertension intracrânienne est nécessaire. En cas de déficit somatotrope secondaire à une lésion intracrânienne, les patients devront être examinés fréquemment afin de détecter une éventuelle progression ou récurrence d'un processus malin sous-jacent. Fonction thyroïdienne La somatropine augmente la conversion extra-thyroïdienne de T4 en T3 et peut ainsi révéler une hypothyroïdie débutante. C'est pourquoi la surveillance de la fonction thyroïdienne devra être effectuée chez tous les patients. Chez les patients présentant un hypopituitarisme, le traitement standard substitutif doit être étroitement suivi lors de l'administration du traitement par la somatropine. Chez les patients atteints de maladie hypophysaire évolutive une hypothyroïdie peut se développer. Les patientes atteintes du syndrome de Turner présentent un risque accru de développement d'hypothyroïdie primaire lié à des anticorps anti-thyroïdiens. Sachant que l'hypothyroïdie interfère avec la réponse au traitement par la somatropine, les patients devront faire contrôler régulièrement leur fonction thyroïdienne et devront recevoir des hormones thyroïdiennes en traitement de substitution si nécessaire. Scoliose Une scoliose peut se développer chez les enfants au cours d'une croissance rapide. Les signes de scoliose devront être surveillés au cours du traitement. Néanmoins, il n'a pas été démontré que le traitement par la somatropine augmentait l'incidence ou la sévérité de scolioses. Sensibilité à l'insuline La somatropine pouvant diminuer la sensibilité à l'insuline, une intolérance au glucose devra être recherchée chez les patients traités (voir rubrique 4.5). Chez les patients diabétiques, un ajustement de la dose d'insuline peut s'avérer nécessaire après initiation d'un traitement à base de somatropine. Les patients atteints de diabète ou d'intolérance au glucose devront être étroitement surveillés pendant le traitement par la somatropine. Glycémie et insulinémie Chez les enfants atteints d'un syndrome de Turner et chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients ayant un risque accru de diabète (par exemple : antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, acanthosis nigricans), un test d'hyperglycémie provoqué par voie orale devra être réalisé. Si un diabète clinique apparaît, la somatropine ne devra pas être administrée. Du fait de l'influence de la somatropine sur le métabolisme glucidique, les patients devront être surveillés à la recherche d'une intolérance au glucose. IGF-I Chez les enfants atteints d'un syndrome de Turner et chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-I avant d'instaurer le traitement et par la suite de le mesurer deux fois par an. Si, sur des mesures répétées, les taux d'IGF-I sont supérieurs à +2 DS par rapport aux normes pour l'âge et le stade pubertaire, la dose devra être diminuée afin d'obtenir un taux d'IGF-1 dans les limites de la normale.
--	--

diabète, obésité, insulino-résistance sévère, acanthosis nigricans), un test d'hyperglycémie provoqué par voie orale doit être réalisé. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée. Chez les enfants atteints d'un syndrome de Turner et chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer les taux d'IGF-I avant d'instaurer le traitement et par la suite de le faire 2 fois par an. Si, sur des mesures répétées, les taux d'IGF-I sont supérieurs à +2 DS par rapport aux normes pour l'âge et le stade pubertaire, la posologie devra être diminuée afin d'obtenir un taux IGF-1 dans les limites de la normale. L'expérience en ce qui concerne l'initiation du traitement juste avant la puberté chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier le traitement juste avant la puberté. L'expérience chez les patients atteints du syndrome de Silver-Russell est limitée. Une partie de gain de taille chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel traités par l'hormone de croissance pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte. Les taux sériques de thyroxine peuvent chuter lors du traitement par Norditropine SimpleXx à cause d'une augmentation de la désiodation périphérique de T4 en T3. Chez les patients atteints de maladie hypophysaire évolutive une hypothyroïdie peut se développer. Les patients atteints du syndrome de Turner présentent un risque accru de développement d'hypothyroïdie primaire lié à des anticorps anti-thyroïdiens. Sachant que l'hypothyroïdie interfère avec la réponse au traitement par Norditropine SimpleXx, les patients doivent faire contrôler régulièrement leur fonction thyroïdienne et doivent recevoir des hormones thyroïdiennes en traitement de substitution si nécessaire. Il est recommandé de surveiller la croissance des mains et des pieds chez les patientes atteintes d'un syndrome de Turner et traitées par hormone de croissance et de diminuer la dose si une augmentation de ceux-ci est observée. Les filles atteintes d'un syndrome de Turner présentent généralement un risque accru de développer des otites moyennes, c'est pourquoi un examen otologique est recommandé au moins une fois par an. Chez les patients sous insuline, un ajustement de la posologie de l'insuline peut s'avérer nécessaire après le début du traitement par Norditropine SimpleXx. En cas de déficit somatotrope secondaire à une lésion intracrânienne, les patients devront être examinés fréquemment afin de détecter une éventuelle progression ou récurrence d'un processus malin sous-jacent. Certains cas de leucémies ont été rapportés chez un petit nombre de patients atteints d'un déficit en hormone de croissance, dont certains avaient été traités par la somatropine. Sur la base des données sur 10 ans, il n'y a pas d'augmentation du risque de développement de leucémie lors du traitement par la somatropine. Chez les patients en rémission complète de tumeurs ou de maladies malignes, le traitement	Une partie du gain de taille chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel traités par l'hormone de croissance pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte. Anticorps Comme avec tous les produits contenant de la somatropine, un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps anti-somatropine. Le potentiel de liaison de ces anticorps est faible et il n'y a pas d'effet sur la croissance. La recherche d'anticorps anti-somatropine devra être réalisée chez tous les patients ne répondant pas au traitement. Expérience issue des études cliniques Deux études cliniques contrôlées versus placebo menées chez des patients hospitalisés en unités de soins intensifs ont démontré une augmentation de la mortalité chez les patients présentant un état critique aigu dû à des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou à une intervention chirurgicale abdominale, à un polytraumatisme accidentel ou à une insuffisance respiratoire aiguë, et qui ont été traités par de fortes doses de somatropine (5,3 – 8 mg/jour). La sécurité relative à la poursuite du traitement par la somatropine chez les patients recevant des doses substitutives dans les indications validées et qui développent un état critique aigu n'a pas été établie. Par conséquent, le bénéfice potentiel de la poursuite du traitement par la somatropine chez les patients en état critique aigu devra être évalué au regard de ce risque potentiel. Une étude clinique, en ouvert, randomisée menée chez des patients atteints d'un syndrome de Turner (dose de 45 à 90 µg/kg/jour) a montré une tendance de risque dose-dépendant d'otites externes et d'otites moyennes. L'augmentation des infections de l'oreille n'a pas conduit à une augmentation des opérations de l'oreille/insertions de tube de drainage tympanique par rapport au groupe ayant la plus faible posologie dans l'étude. 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions L'administration concomitante de glucocorticoïdes inhibe les effets des produits contenant de la somatropine sur la croissance. Chez les patients atteints d'un déficit en ACTH, le traitement substitutif à base de glucocorticoïdes devra être soigneusement ajusté afin d'éviter toute inhibition de l'effet de la somatropine. Selon les résultats d'une étude d'interaction réalisée chez des adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance, l'administration de la somatropine peut augmenter la clairance des composés métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. En particulier, la clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (exemples : hormones sexuelles stéroïdes, corticostéroïdes, anticonvulsivants et ciclosporine) peut être augmentée, entraînant une diminution des taux plasmatiques de ces composés. La conséquence clinique est inconnue. L'effet de la somatropine sur la taille définitive peut aussi être influencé par un traitement simultané avec d'autres hormones, comme les gonadotrophines, les stéroïdes anabolisants, les estrogènes et les hormones thyroïdiennes. 4.6. Grossesse et allaitement Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour juger de l'effet sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal. Il n'existe pas de données cliniques chez la femme enceinte.
---	---

par l'hormone de croissance n'a pas été associé à une augmentation du taux de rechute. Néanmoins, les patients qui sont arrivés à une rémission complète d'une maladie maligne doivent être suivis sérieusement en vue d'une éventuelle rechute après le début du traitement par Norditropine SimpleXx.

Une scoliose peut se développer chez les enfants au cours d'une croissance rapide. Les signes de scoliose doivent être surveillés au cours du traitement. Néanmoins, il n'a pas été démontré que le traitement par hormone de croissance augmentait l'incidence ou la sévérité de scolioses.

En cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou vomissements, il est recommandé d'effectuer un fond d'oeil à la recherche d'un oedème papillaire. En cas d'oedème papillaire confirmé, il faut envisager un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne et le traitement par l'hormone de croissance sera interrompu si nécessaire.

A l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données pour orienter la décision clinique chez les patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par hormone de croissance est ré-instauré, une surveillance attentive à la recherche de signes d'hypertension intracrânienne est nécessaire.

Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est une maladie chronique qui doit être traitée comme telle, cependant, les données chez les patients ayant un déficit en hormone de croissance âgés de plus de 60 ans, traités depuis plus de cinq ans sont encore limitées.

Deux études cliniques contrôlées versus placebo menées chez des patients hospitalisés en unités de soins intensifs ont démontré une augmentation de la mortalité chez les patients présentant un état critique aigu du à des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou à une intervention chirurgicale abdominale, à un polytraumatisme accidentel ou à une insuffisance respiratoire aiguë, et qui ont été traités par de fortes doses de somatropine (5,3 – 8 mg/jour). La sécurité relative à la poursuite du traitement par l'hormone de croissance chez les patients recevant des doses substitutives dans les indications validées et qui développent un état critique aigu n'a pas été établie. Par conséquent, le bénéfice potentiel de la poursuite du traitement chez les patients en état critique aigu doit être évalué au regard de ce risque potentiel.

Une étude clinique, en ouvert, randomisée menée chez des patients atteints d'un syndrome de Turner (dose de 45 à 90 µg/kg/jour) a montré une tendance de risque dose-dépendant d'otites externes et d'otites moyennes, dose-dépendante. L'augmentation des infections de l'oreille n'a pas conduit à une augmentation des opérations de l'oreille/insertions de tube de drainage tympanique par rapport au groupe ayant la plus faible posologie dans l'étude.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de glucocorticoïdes peut ralentir la croissance et inhiber l'effet de Norditropine SimpleXx sur la croissance. L'effet de l'hormone de croissance sur la taille définitive peut aussi être influencé par un traitement simultané avec d'autres hormones, comme les gonadotrophines, les stéroïdes anabolisants, les estrogènes et les hormones thyroïdiennes.

Par conséquent, les produits contenant de la somatropine ne sont pas recommandés pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive.

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec les produits contenant de la somatropine chez les femmes qui allaitent. On ne sait pas si la somatropine est excrétée dans le lait maternel. En conséquence, une attention particulière devra être exercée lorsque des médicaments contenant de la somatropine sont administrés chez les femmes qui allaitent.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Norditropine SimpleXx n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le déficit en hormone de croissance est caractérisé par un déficit du volume extracellulaire. Lorsqu'un traitement par la somatropine est initié, ce déficit est rectifié. Une rétention hydrique avec des œdèmes périphériques peut survenir plus particulièrement chez les adultes. Le syndrome du canal carpien est peu fréquent, mais peut apparaître chez les adultes. Ces symptômes sont normalement transitoires, sont dose-dépendants et peuvent nécessiter une diminution temporaire de la dose.

Des arthralgies modérées, des douleurs musculaires et des paresthésies peuvent également survenir mais en général ces symptômes sont autolimitants.

Les effets secondaires chez les enfants sont peu fréquents ou rares.

Selon les expériences sur les études cliniques :

Classes de système d'organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)	Rare (≥1/10000, <1/1000)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Chez l'adulte, diabète de type 2	
Affections du système nerveux		Chez l'adulte, céphalée et paresthésie	Chez l'adulte, syndrome du canal carpien. Chez l'enfant, céphalée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Chez l'adulte, prurit	Chez l'enfant, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Chez l'adulte, arthralgie, rigidité articulaire et myalgie	Chez l'adulte, rigidité musculaire	Chez l'enfant, arthralgie et myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Chez l'adulte, œdème périphérique (voir ci-dessus)		Chez l'adulte et l'enfant, douleur au site d'injection. Chez l'enfant,	Chez l'enfant, œdème périphérique

4.6. Grossesse et allaitement

Actuellement, les données sur la sécurité du traitement par la somatropine pendant la grossesse sont insuffisantes. La possibilité de la sécrétion de somatropine dans le lait ne peut pas être écartée.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Norditropine SimpleXx n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le déficit en hormone de croissance est caractérisé par un déficit du volume extracellulaire. Lorsqu'un traitement par la somatropine est initié, ce déficit est rectifié. Une rétention hydrique avec des œdèmes périphériques peut survenir plus particulièrement chez les adultes. Le syndrome du canal carpien est peu fréquent, mais peut apparaître chez les adultes. Ces symptômes sont normalement transitoires, sont dose-dépendants et peuvent nécessiter une diminution temporaire de la dose.

Des arthralgies modérées, des douleurs musculaires et des paresthésies peuvent également survenir mais en général ces symptômes sont autolimitants.

Les effets secondaires chez les enfants sont peu fréquents ou rares.

Selon les expériences sur les études cliniques :

<u>Classes de système d'organe</u>	<u>Très fréquent > 1/10</u>	<u>Fréquent > 1/100, < 1/10</u>	<u>Peu fréquent > 1/1000, < 1/100</u>	<u>Rare > 1/10000, < 1/1000</u>
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			Chez l'adulte, diabète de type 2 (voir expérience après mise sur le marché)	
<i>Affections du système nerveux</i>		Chez l'adulte, céphalée et	Chez l'adulte, syndrome du	

réaction au site
d'injection

Chez les enfants atteints d'un syndrome de Turner une augmentation de la croissance des mains et des pieds a été rapportée pendant le traitement par la somatropine.

Chez des patientes atteintes d'un syndrome de Turner et traitées par de fortes doses de Norditropine, une étude clinique, en ouvert, randomisée, a rapporté une tendance à l'augmentation de l'incidence des otites moyennes. Cependant, l'augmentation des infections de l'oreille n'a pas conduit à une augmentation des opérations de l'oreille/insertions de tube de drainage tympanique par rapport au groupe ayant la plus faible posologie dans l'étude.

Expérience après mise sur le marché :

En complément des effets indésirables mentionnés ci-dessus, ceux présentés ci-dessous ont été spontanément rapportés et sont globalement considérés comme potentiellement liés au traitement par Norditropine.

Tumeurs bénignes et malignes (incl. kystes et polypes)

Certains cas de leucémies ont été rapportés chez un faible nombre de patients atteints d'un déficit en hormone de croissance (voir rubrique 4.4).

Affections du système immunitaire

Hypersensibilité (voir rubrique 4.3).

Formation d'anticorps dirigés directement contre la somatropine. Le taux de ces anticorps et leur capacité de liaison ont été très faibles et n'ont pas eu de retentissement sur la croissance après l'administration de Norditropine.

Affections endocriniennes

Hypothyroïdie. Diminution des taux sériques de thyroxine (voir rubrique 4.4).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hyperglycémie (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

Hypertension intracrânienne bénigne (voir rubrique 4.4).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Epiphysiolyse de la tête fémorale. L'épiphysiolyse de la tête fémorale surviendrait plus fréquemment chez les patients présentant des troubles endocriniens.

Maladie de Legg-Calvé-Perthes. La maladie de Legg-Calvé-Perthes surviendrait plus fréquemment chez les patients de petite taille.

Investigations

Augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle

		paresthésie	canal carpien. Chez l'enfant, céphalée		permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr 4.9. Surdosage Un surdosage aigu peut entraîner initialement une hypoglycémie, suivie d'une hyperglycémie. L'hypoglycémie a été mise en évidence par un examen sanguin mais sans signes cliniques. Un surdosage à long terme pourrait entraîner des signes et des symptômes correspondant aux effets connus d'un excès en hormone de croissance.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Chez l'adulte, prurit	Chez l'enfant, rash d'origine inconnue	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Chez l'adulte, arthralgie, rigidité articulaire et myalgie	Chez l'adulte, rigidité musculaire	Chez l'enfant, arthralgie et myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Chez l'adulte, œdème périphérique (voir précédemment)		Chez l'adulte et l'enfant, douleur au site d'injection. Chez l'enfant, réaction d'origine inconnue au site d'injection	Chez l'enfant, œdème périphérique	

Chez les enfants atteints d'un syndrome de Turner une augmentation de la croissance des mains et des pieds a été rapportée pendant le traitement par hormone de croissance.

Chez des patients atteints d'un syndrome de Turner et traités par de fortes doses de Norditropine, une étude clinique, en ouvert, randomisée, a rapporté une tendance à l'augmentation de l'incidence des otites moyennes. Cependant, l'augmentation des infections de l'oreille n'a pas conduit à une augmentation des opérations de l'oreille/insertions de tube de drainage tympanique par rapport au groupe ayant la plus faible posologie.

Expérience après mise sur le marché :

De très rares cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés (voir rubrique 4.3).

La formation d'anticorps agissant directement contre la somatropine a été rarement observée au cours d'un traitement par Norditropine. Le taux de ces anticorps et leur capacité de liaison sont très faibles et n'ont pas de retentissement sur la croissance après l'administration de Norditropine.

De très rares cas de baisse du taux sérique de thyroxine ont été rapportés au cours du traitement par Norditropine (voir rubrique 4.4). Une augmentation du taux dans le sang de phosphatase alcaline peut être observée au cours du traitement par Norditropine.

Des cas d'épiphyseolyse de la tête fémorale et de maladie de Legg-Calvé-Perthes ont été rapportés chez des enfants traités par hormone de croissance. L'épiphyseolyse de la tête fémorale surviendrait plus fréquemment chez les patients présentant des troubles endocriniens et la maladie de Legg-Calvé-Perthes surviendrait plus fréquemment chez les patients de petite taille. Il n'est pas établi que leur fréquence soit plus élevée chez les enfants traités par hormone de croissance. Ces maladies peuvent se manifester par une boiterie ou une douleur de la hanche ou du genou. Les médecins et les parents doivent être avertis de cette éventualité.

De très rares cas d'hypertensions intracrâniennes bénignes ont été rapportés.

De très rares cas de diabète de type 2 ont été rapportés, mais la plupart des données disponibles dans la littérature ne démontrent pas une augmentation de l'incidence du diabète associée au traitement par la somatropine.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas d'information sur le surdosage et l'intoxication.

Un surdosage aigu peut entraîner initialement une hypoglycémie, suivie d'une hyperglycémie.

L'hypoglycémie a été mise en évidence par un examen sanguin mais sans signes cliniques.

Un surdosage à long terme pourrait entraîner des signes et des symptômes correspondant aux effets connus d'un excès en hormone de croissance humaine.