

AVIS DE LA COMMISSION

15 décembre 1999

31 mai 2000

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans par arrêté du 5 février 1997 - (J.O. du 11 février 1997)

UMATROPE 4 UI (1,33 mg)/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable en multidose (B/1)

UMATROPE 16 UI (1,33 mg)/8 ml, poudre et solvant pour solution injectable en multidose (B/1)

UMATROPE 18 UI (6mg)/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (B/1)

UMATROPE 36 UI (12mg)/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (B/1)

UMATROPE 72 UI (24mg)/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (B/1)

**Laboratoires LILLY FRANCE**

Liste I

Date de l'AMM : 16 Août 1988

Prescription restreinte (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 maladie métaboliques - médicament soumis à surveillance pendant le traitement)

Médicament d'exception

Caractéristique de la demande :

- **renouvellement de l'inscription** sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux,
- **extension d'indication** dans le traitement du retard de croissance chez l'enfant pré-pubère atteint d'une insuffisance rénale chronique.
- **inscription** Sécurité Sociale et Collectivités dans l'indication du déficit somatotrope **chez l'adulte**
- inscription du conditionnement en **cartouche de 72 UI.**

**I - CARACTERISTIQUES ACTUELLES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Principe actif :** Somatropine

**Indications thérapeutiques :**

**Chez l'enfant :**

- Traitement à long terme des enfants atteints d'un retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance normale endogène.
- Traitement de la petite taille chez les enfants atteints du syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique.
- Traitement du retard de croissance chez l'enfant pré-pubère atteint d'une insuffisance rénale chronique.

**Chez l'adulte :**

Umatrope est indiqué dans le traitement substitutif par hormone de croissance chez le sujet adulte présentant un déficit somatotrope (diagnostic confirmé par deux tests dynamiques).

Les patients doivent aussi répondre aux critères suivants :

- déficits acquis pendant l'enfance : les patients dont le déficit somatotrope a été diagnostiqué pendant l'enfance doivent être réévalués et leur déficit en hormone de croissance confirmé avant que le traitement substitutif par hormone de croissance ne soit instauré.
- déficit acquis à l'âge adulte : les patients doivent avoir un déficit somatotrope secondaire à une pathologie hypothalamique ou hypophysaire et au moins un **autre déficit hormonal** diagnostiqué (excepté la prolactine), ainsi qu'un traitement substitutif adapté avant que le traitement substitutif par hormone de croissance ne soit instauré.

**Posologie :**

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

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

- les enfants atteints d'un déficit somatotrope :  
la posologie recommandée est de 0,07 à 0,10 UI (0,025 à 0,035 mg)/kg de poids corporel et par jour, en injection sous-cutanée ou intramusculaire, soit environ 2,1 à 3 UI (0,7 à 1 mg)/m<sup>2</sup> par jour.
- Les adultes atteints d'un déficit somatotrope :  
la posologie recommandée pour débiter le traitement est de 0,018 UI (0,006 mg)/kg de poids corporel et par jour administrée en injection sous-cutanée. La dose doit être

augmentée progressivement en fonction des besoins du patient jusqu'à un maximum de 0,036 UI(0,012 mg)/kg par jour.

Les effets secondaires, de même que la détermination du taux sérique d'IGF-1 serviront de guide pour adapter la posologie.

La dose minimale efficace devra être utilisée, et les besoins peuvent diminuer avec l'âge. La posologie devra être diminuée en cas d'œdème persistant ou de paresthésies sévères, afin d'éviter le développement d'un syndrome du canal carpien.

- les patients atteintes du syndrome de Turner :

la posologie recommandée est de 0,14 UI (0,045 à 0,05 mg)/kg de poids corporel et par jour, administrée en injection sous cutanée de préférence le soir, soit environ 4,3 UI(1,4 mg)/m<sup>2</sup> par jour.

- Chez l'enfant pré-pubère atteint d'insuffisance rénale chronique :

La posologie recommandée est de 0,14 (0,045 ) 0,05 mg)/kg de poids corporel par jour administrée en injection sous-cutanée.

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

## II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Inscription en 1997 : la Commission donne un avis favorable dans les indications de l'AMM : retard de croissance lié à un déficit somatotrope endogène et au syndrome de Turner.

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

## III - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

### Classement dans la classification ATC 1999

H	:	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
01	:	Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
A	:	Hormones de l'antéhypophyse et analogues
C	:	Somatropine et analogues
01	:	Somatropines

### Classement dans la nomenclature ACP

H	:	Hormones
C2	:	Déficit en somathormones et/ou retard de croissance
P1	:	Hormones somatotropes

## Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique et le cas échéant à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

	MAXOMAT	GENOTONORM	NORDITROPINE	SAIZEN	ZOMACTON
DSE	+	+	+	+	+
TURNER	+	+	+	+	
IRC		+	+	+	
RCIU	+				
DSA		+	+		

DSE : déficit somatotrope de l'enfant

DSA : déficit somatotrope de l'adulte

IRC : retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère.

### IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Réévaluation du service médical rendu

##### Indications prises en charge :

Aucune donnée concernant le suivi des patients n'a été fournie. Cependant une analyse de la littérature conduit aux informations suivantes :

##### - le retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant :

L'ensemble des données sont cohérentes pour indiquer un effet statural bénéfique chez ces patients traités à court et moyen terme. Les patients ayant un déficit sévère et précoce, sont ceux qui répondent le mieux.

Chez le patient « moyen », le gain final observé (différence entre la taille avant et après le traitement) est 0,7 à 1 DS en 2 à 3 ans aux doses actuellement utilisées, faisant passer le patient de - 2,4 DS à - 1,6 DS.

A long terme, le but recherché est de corriger la taille adulte et le handicap social associé aux petites tailles extrêmes.

L'hétérogénéité des patients traités rend l'analyse des données à long terme particulièrement difficile.

Dans cette indication, le traitement par hormone de croissance concerne environ 4 000 patients.

Le niveau du service médical rendu est important.

##### - retard de croissance lié à un syndrome de Turner chez l'enfant :

Le traitement par hormone de croissance permet aux patientes d'obtenir une taille adulte dans la limite inférieure de la zone normale.

Le niveau du service médical rendu est important.

Dans l'attente de la réévaluation de ces spécialités, le maintien de la prise en charge de UMATROPE est justifié.

### **Extension d'indication**

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

Une étude en ouvert a été réalisée sur 25 enfants (15 enfants traités par un traitement conservateur et 10 dialysés). La taille moyenne de ces patients avant traitement était de -3,4 déviations standard (DS). Après le traitement par hormone de croissance, les patients dialysés ont gagné en moyenne 0,6 DS en 2 ans ( patients transplantés par la suite) les patients non dialysés 1,5 DS en 3,5 ans. La tolérance est bonne.

L'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'un ralentissement de la vitesse de croissance quand la fonction rénale s'abaisse en dessous de  $30 \text{ ml/mn}/1,73\text{m}^2$ . Le traitement par hormone de croissance permet de réduire la sévérité du pronostic statural spontané et agit nettement sur la vitesse de croissance. On ne dispose cependant pas de données sur les tailles adultes après traitement.

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie grave et invalidante. Le retard de croissance ne fait qu'aggraver le handicap lié à cette maladie.

Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques pour le traitement du retard de croissance lié à l'insuffisance rénale chronique.

Le rapport efficacité tolérance dans cette indication est important.

Le service médical rendu est important.

#### **Demande d'inscription :**

##### - déficit somatotrope de l'adulte :

Un traitement par hormone de croissance apporterait aux patients certains bénéfices comme des modifications de la composition corporelle (diminution de la masse grasse et augmentation de la masse maigre), de la paroi vasculaire (baisse de l'épaisseur de l'intima-média), une augmentation modérée de la densité osseuse, des performances physiques et de la qualité de vie.

Quant à la tolérance, on ne dispose de données qu'à court et moyen terme. Les effets indésirables sont essentiellement liés à la rétention hydrosodée et se manifestent par la survenue d'œdème des chevilles, d'une prise de poids, des arthralgies et des myalgies (qui disparaissent souvent avec une diminution des doses).

La survenue de ces effets indésirables peut être limitée par une mise sous traitement progressive à partir de doses faibles (de l'ordre de 0,003 à 0,005 mg/kg/jour).

De l'avis des spécialistes, vu les contraintes imposées (1 injection quotidienne), seuls les sujets percevant (au delà de la correction des anomalies décrites ci-dessus) une amélioration très sensible de leur qualité de vie poursuivront le traitement au delà de 3 à 6 mois.

Le déficit somatotrope de l'adulte est une pathologie qui entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie chez certains de ces patients.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique pour le déficit somatotrope.

Le rapport efficacité tolérance dans cette indication est mal évalué à moyen et long terme.

Le service médical rendu est modéré.

### **Conditions réelles d'utilisation**

Aucune donnée concernant le suivi des patients n'a été fournie.

### **Amélioration du service médical rendu**

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

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

### **Stratégie thérapeutique recommandée**

Dans le retard de croissance lié à un syndrome de Turner chez l'enfant, il faut noter que l'induction pubertaire peut, si elle est réalisée de façon inadéquate, annuler l'effet du traitement sur la taille adulte.

Dans le déficit acquis somatotrope à l'âge adulte : les patients doivent avoir un déficit somatotrope secondaire à une pathologie hypothalamique ou hypophysaire et au moins un autre déficit hormonal diagnostiqué (excepté la prolactine), ainsi qu'un traitement substitutif adapté avant que le traitement substitutif par hormone de croissance ne soit instauré.

De plus, il est recommandé de débiter les traitements à des posologies faibles (**inférieures à celles de l'AMM**) de l'ordre de 0,003 à 0,005 mg/kg/jour et d'ajuster la dose en fonction de la concentration plasmatique de l'IGF-1

(cette posologie peut être parfois trop forte pour des patients ayant un surpoids important).

En théorie, on peut augmenter les posologies jusqu'à 0,012 mg/kg/jour mais en pratique on arrive progressivement à des doses d'entretien de 0,006 à 0,007 mg/kg/jour.

**L'augmentation progressive de la posologie** permet de limiter la survenue d'effets secondaires

Il reste à définir des critères précis et objectivables d'identification des patients.

### Population cible :

L'incidence du **déficit partiel** est estimée à 1/2 000 naissances, celle du **déficit total** à 1/10 000 naissances. A l'heure actuelle, environ 4 000 enfants sont traités en France pour des retards de croissance liés à un déficit en hormone de croissance.

L'incidence du **syndrome de Turner** est de l'ordre de 1 pour 2 000 à 2 500 naissances féminines, soit 150 à 180 nouveaux cas annuels.

Actuellement 850 fillettes sont traitées en France pour un retard de croissance lié à un syndrome de Turner.

L'incidence de l'**insuffisance rénale chronique chez l'enfant prépubère** est estimée à 60 - 70 nouveaux cas par an. Parmi ceux-ci, 50% présentent un retard statural nécessitant un traitement par hormone de croissance.

On estime entre 6 et 10 ans le temps d'attente d'une greffe de rein, ce qui conduit à une prévalence de l'ordre de 200 à 300 patients.

Concernant le **déficit somatotrope chez l'adulte**, un dixième (soit 400 patients) des déficits acquis pendant l'enfance seraient traités à l'âge adulte. Des données épidémiologiques françaises estiment la prévalence du déficit acquis à l'âge adulte à environ 2 600 patients.

La population cible totale chez l'adulte en France serait de 3000 patients.

### **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription dans le retard de croissance lié à

- un déficit somatotrope endogène
- un syndrome de Turner.

La Commission trouve regrettable qu'aucun effort de recueil et d'analyse des résultats chez les patients traités dans le cadre de l'AMM n'ait été entrepris depuis 1997. Ce type d'analyse permettrait de mieux comprendre les caractéristiques des patients traités et d'évaluer les facteurs de réponse au traitement .

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

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

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

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

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

Taux de remboursement :100%