

AVIS DE LA COMMISSION

24 mai 2000

31 mai 2000

NORDITROPINE SIMPLEXX 5 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche
(B/ 1)

NORDITROPINE SIMPLEXX 10 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche
(B/ 1)

NORDITROPINE SIMPLEXX 15 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche
(B/ 1)

Laboratoires NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE S.A.

Liste I

Date de l'AMM : 19 janvier 2000

Prescription restreinte (prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie 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)

Caractéristiques de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

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 :

- 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 l'enfant prépubère dû à une insuffisance rénale chronique.

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 insulémique est l'épreuve dynamique de choix. Lorsque l'hypoglycémie insulémique 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 au moins bien établie que celle du test de l'hypoglycémie insulémique.

Posologie :

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

Uniquement sur prescription.

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

Il est recommandé d'administrer le médicament par voie sous-cutanée le soir.

Le point d'injection doit être variable pour prévenir l'apparition de lipoatrophies

Généralement les posologies recommandées sont

Chez l'enfant :

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope :

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

soit : 0,07 à 0,10 UI de poids corporel et par jour (2 à 3 UI/m² /jour).

syndrome de Turner :

50 µg/kg/jour ou 1,4 mg/m²/jour

soit 0,14 UI/kg/jour (4,3 UI/m²/jour).

Insuffisance rénale chronique :

50 µg/kg/jour ou 1,4 mg/m²/jour

soit : 0,14 UI/kg/jour (4,3 UI/m²/jour).

Chez l'adulte :

Déficit en hormones de croissance chez l'adulte :

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

Il est recommandé de débiter le traitement à une dose très faible, par exemple, 0,15-0,3mg/jour (soit 0,45-0,9 UI/jour). Il est recommandé d'augmenter la posologie progressivement par intervalles mensuels en fonction des résultats cliniques et des effets secondaires. La détermination du taux d'IGF-1 peut guider l'adaptation de la posologie.

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

II - 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 :

NORDITROPINE 4 UI (1,3 mg)/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable (SC, IM)

NORDITROPINE PENSET 12 UI (4 mg)/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable (SC, IM) en cartouche

NORDITROPINE PENSET 24 UI (8mg)/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable (SC , IM) en cartouche

MAXOMAT 4 UI (1,3 mg), poudre et solvant pour solution injectable

GENOTONORM KABIVIAL 4 UI (1,3 mg)/1 ml, avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche

GENOTONORM KABIVIAL 16 UI (5,3 mg)/1 ml, avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche
GENOTONORM 16 UI (5,3 mg)/1 ml, avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche
GENOTONORM 36 UI (12mg)/1 ml, avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche

SAIZEN 4 UI (1,33 mg), poudre et solvant pour usage parentéral (SC, IM)
SAIZEN 24 UI (8 mg), poudre et solvant pour solution injectable en multidose (SC, IM) (B/1 et B/5)
SAIZEN 24 UI EASYJECT (8 mg), poudre et solvant pour solution injectable en multidose (B/1 et B/5)

UMATROPE 4 UI (1,33 mg)/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable en multidose
UMATROPE 16 UI (1,33 mg)/8 ml, poudre et solvant pour solution injectable en multidose
UMATROPE 18 UI (6mg)/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche
UMATROPE 36 UI (12mg)/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article R163-18 du Code de la Sécurité Sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement :
MAXOMAT
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
ZOMACTON
- le dernier inscrit :
GENOTONORM 16 UI (5,3 mg)/1 ml, avec conservateur

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques 1998
Journal

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Service médical rendu

Ces spécialités partagent le service médical rendu des spécialités de la gamme.

Amélioration du service médical rendu

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

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 indésirables.

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 GH.

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** :

- Les données épidémiologiques françaises estiment la prévalence du déficit acquis à l'âge adulte à environ 2 600 patients.

- Pour les déficits traités durant l'enfance : un dixième (soit 400 patients) des déficits traités durant l'enfance seraient traités à l'âge adulte.

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

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications dont le retard de croissance est lié à :

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

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

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

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

Taux de remboursement :100%

Les conditionnements sont adaptés aux posologies