

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS

Arrêté du 18 novembre 2009 modifiant la fiche d'information thérapeutique annexée à l'arrêté du 13 avril 2005 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et établie en application de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale

NOR: SASS0907170A

Le ministre du budget, des comptes publics, de la fonction publique et de la réforme de l'Etat et la ministre de la santé et des sports,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale ;

Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application des articles R. 163-2 et R. 165-1 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 dudit code ;

Vu l'arrêté du 13 avril 2005 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux relatif aux spécialités Norditropine ;

Après avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – L'annexe II (Fiche d'information thérapeutique) de l'arrêté du 13 avril 2005 susvisé et relatif aux spécialités Norditropine est supprimée et remplacée par l'annexe jointe au présent arrêté.

Art. 2. – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que son annexe au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 18 novembre 2009.

La ministre de la santé et des sports,

Pour la ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,
J.-P. VINQUANT*

*La sous-directrice
de la politique des pratiques
et des produits de santé,
C. LEFRANC*

*Le ministre du budget, des comptes publics,
de la fonction publique
et de la réforme de l'Etat,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,
J.-P. VINQUANT*

A N N E X E

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

NORDITROPINE (somatropine)

Laboratoires NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUES SA
Médicament d'exception

NORDITROPINE SIMPLEX 5 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche.

NORDITROPINE SIMPLEX 10 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche.

NORDITROPINE SIMPLEX 15 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche.

NORDITROPINE (somatotropine) est une hormone de croissance biosynthétique produite par une souche d'*E. coli* qui reproduit exactement la séquence de l'hormone somatotrope naturelle.

Plusieurs spécialités à base d'hormone de croissance sont commercialisées. Chacune de ces spécialités a été évaluée dans des indications et selon des critères donnés. Toutes n'ont pas les mêmes indications. Lorsque plusieurs d'entre elles possèdent la même indication, pour des raisons historiques ou de procédure administrative (AMM nationale ou de reconnaissance mutuelle), la formulation du libellé d'indication n'est pas toujours parfaitement superposable. Il existe également de légères variations des fourchettes posologiques retenues dans les AMM, compte tenu des essais cliniques présentés dans les dossiers d'enregistrement.

Norditropine, hormone de croissance humaine biosynthétique, est un médicament soumis à prescription restreinte dont les conditions de prise en charge relèvent de la procédure des médicaments d'exception

Liste I.

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

1. Indications thérapeutiques remboursables

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) confirmé par analyse chromosomique ;
- 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 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 :

- traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère ;
- les patients présentant un déficit somatotrope sévère acquis à l'âge adulte sont définis comme ceux ayant une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue et au moins un autre déficit hormonal hypophysaire, excepté la prolactine. Un seul test dynamique sera pratiqué afin de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance ;
- chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance (sans antécédent de pathologie hypothalamo-hypophysaire, ni d'irradiation encéphalique), deux tests dynamiques doivent être pratiqués, sauf en cas de taux bas d'IGF-I (< -2 DS), ce qui peut être considéré comme un test. Les valeurs limites des tests dynamiques doivent être strictement définies.

2. Posologie et mode d'administration

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

En général, 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 :

2.1. Chez l'enfant

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope :

25 à 35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ ou 0,7 à 1,0 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{jour}$, soit : 0,07 à 0,1 $\text{UI}/\text{kg}/\text{jour}$ (2-3 $\text{UI}/\text{m}^2/\text{jour}$).

Syndrome de Turner :

45-67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ ou 1,3-2,0 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{jour}$, soit : 0,13-0,2 $\text{UI}/\text{kg}/\text{jour}$ (3,9-6 $\text{UI}/\text{m}^2/\text{jour}$).

Insuffisance rénale chronique :

50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ ou 1,4 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{jour}$, soit : 0,14 $\text{UI}/\text{kg}/\text{jour}$ (4,3 $\text{UI}/\text{m}^2/\text{jour}$).

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

35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ ou 1 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{jour}$, soit : 0,1 $\text{UI}/\text{kg}/\text{jour}$ (3 $\text{UI}/\text{m}^2/\text{jour}$).

Un dosage de 0,035 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ est habituellement recommandé jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir section 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 par 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).

2.2. Chez l'adulte

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 dose très faible 0,15-0,3 mg/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-I 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 1,0 mg/jour (soit 3 UI/jour).

3. Intérêt clinique

Chez l'enfant, l'hormone de croissance (*growth hormone*, GH) biosynthétique permet de corriger le retard de croissance lié à un déficit somatotrope. Elle peut être aussi utile pour traiter certains enfants présentant un retard de croissance sans déficit somatotrope, afin d'augmenter leur vitesse de croissance (syndrome de Turner, enfant prépubère ayant une insuffisance rénale chronique, enfant né petit pour l'âge gestationnel).

Chez l'adulte ayant un déficit profond en hormone de croissance, le traitement par la GH peut dans certains cas améliorer la qualité de vie et le bien-être des patients et entraîner une modification de la composition corporelle avec augmentation de la masse maigre.

3.1. Chez l'enfant

3.1.1. Retard de croissance lié à un déficit somatotrope

Le déficit en hormone de croissance peut être secondaire à une cause organique (tumeur hypothalamo-hypophysaire), à une irradiation (cranio-spinale ou corporelle totale) ou congénital. Il est majoritairement idiopathique dans la pratique actuelle.

La constitution de séries historiques montre qu'en l'absence de traitement substitutif par hormone de croissance (GH), la taille adulte des enfants ayant un déficit sévère en GH se situerait entre 130 et 150 cm chez les garçons et entre 130 et 140 cm chez les filles. Ces séries ne sont pas représentatives des patients traités actuellement car les déficits moins profonds bénéficient d'un traitement par la GH.

Chez les enfants traités par GH, les études cliniques montrent un rattrapage statural particulièrement net la première année avec une vitesse de croissance de l'ordre de 8 à 9 cm, plus réduit l'année suivante. Le suivi des enfants traités confirme le maintien d'un gain statural la troisième année mais le rattrapage n'est en général plus significatif au-delà. Pour les patients dont le traitement a commencé au début des années 1990, la taille finale moyenne est de 166 cm chez le garçon et 154 cm chez la fille, ce qui les rapproche des tailles moyennes observées en France. Il existe de grandes variations interindividuelles, aussi l'évaluation de l'effet du traitement sur la taille finale est délicate, en particulier dans les formes modérées de déficit. Cependant, les patients ayant un déficit profond et précoce répondent le mieux au traitement.

L'administration par voie sous-cutanée (SC) est préférable du fait d'une meilleure biodisponibilité et d'une vitesse de croissance supérieure par rapport à la voie intramusculaire (IM). En outre, l'effet sur la croissance est d'autant plus marqué que la fréquence des injections est plus grande, ce qui a conduit à recommander l'administration du traitement par voie SC 7 jours sur 7.

Le traitement est plus efficace chez les enfants atteints de déficits organiques que chez ceux qui ont un déficit idiopathique. L'irradiation cranio-spinale est associée aux résultats les plus défavorables.

La taille finale est plus élevée lorsqu'un déficit gonadotrope est associé au déficit somatotrope et que les deux déficits sont corrigés, lorsque le traitement par la GH a été précoce et le retard statural était modéré.

3.1.2. Retard de croissance associé à un syndrome de Turner

Le syndrome de Turner est caractérisé par une anomalie du nombre et/ou de la structure du chromosome X. Le retard de croissance peut être présent dès la naissance. Il s'accroît progressivement pour atteindre moins deux déviations standards (- 2 DS) vers 5-6 ans et - 4 DS à l'âge de 12-13 ans.

En l'absence de tout traitement, il n'y a pas de pic de croissance pubertaire et la croissance se prolonge au-delà de l'âge habituel. La taille adulte est atteinte entre 18 et 20 ans ; elle est de 142 cm en moyenne en dehors de tout traitement par la GH.

L'indication du traitement par la GH exogène est fondée sur le renforcement de l'effet de la GH endogène. Chez ces enfants, une dose plus élevée que dans le traitement du déficit en GH entraîne une augmentation significative de la vitesse de croissance.

L'augmentation de la vitesse de croissance, la première année, est de l'ordre de 2 à 5 cm pour une posologie > 0,035 mg/kg/jour mais tend à diminuer les années suivantes. Le gain final moyen est de l'ordre de 4 à 9 cm par rapport à la taille projetée.

L'hormone de croissance n'est pas seule impliquée dans la croissance staturale ; l'insuffisance ovarienne de ces patientes joue aussi un rôle. Une induction trop précoce de la puberté peut faire perdre le bénéfice induit par l'hormone de croissance. Cependant, l'âge optimal et le schéma thérapeutique du traitement substitutif stéroïdien restent controversés.

3.1.3. Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'enfant prépubère non transplanté

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par une fonction rénale diminuée d'au moins 50 % par rapport à la normale. Environ la moitié des enfants atteints d'IRC ont un retard statural important par rapport aux enfants du même âge.

Chez les enfants traités par GH, un gain statural significatif est observé la première année, moins net la deuxième année, comme ce qui a été observé dans les autres indications de l'hormone de croissance ; on dispose de peu de données sur les tailles adultes après traitement par GH.

L'effet sur la croissance semble moins marqué lorsque les enfants sont dialysés. La réponse thérapeutique est inversement corrélée à la clairance de la créatinine au moment de l'instauration du traitement. Il n'a pas été mis en évidence d'accélération significative de la maturation osseuse.

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

Les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ont une taille inférieure aux chiffres de référence pour une durée de gestation donnée. La limite retenue correspond à moins 2 déviations standards (-2 DS) des courbes de référence.

Chez ces enfants, dans la majorité des cas, la croissance postnatale est marquée par une accélération leur permettant dès la fin de la 2^e année de contrôler leur retard. Cependant, 10 à 20 % d'entre eux, selon les études, gardent un handicap statural avec une taille inférieure à -2 DS par rapport à la moyenne de la population.

Chez les enfants n'ayant pas rattrapé leur retard statural à l'âge de 3 ans, la constitution d'une série historique a établi que les tailles adultes des enfants non traités dont la taille avant la puberté est $< -2,5$ DS sont très nettement en dessous de la zone normale. La taille adulte est d'environ 158 cm chez le garçon et 146 cm chez la fille.

Des incertitudes sur la taille définitive demeurent car il peut exister une accélération de la maturation osseuse au cours du traitement et un ralentissement de la croissance après son arrêt, conduisant à une perte staturale d'environ 0,25 DS dans l'année suivant l'arrêt, chez un certain nombre d'enfants.

Il faut souligner que, chez les enfants non déficitaires, le bénéfice du traitement par hormone de croissance n'est pas démontré en termes d'amélioration de la taille définitive. De plus, il existe chez ces mêmes enfants des incertitudes sur la tolérance à long terme d'un tel traitement.

Compte tenu de ces incertitudes, l'hormone de croissance n'est remboursée dans cette indication que pour les enfants dont la taille au moment de l'instauration du traitement est inférieure ou égale à -3 DS.

3.2. Déficit somatotrope chez l'adulte

Parmi les causes de déficit somatotrope chez l'adulte, les pathologies tumorales occupent la première place. Les adénomes hypophysaires sont les plus fréquents. La plupart des déficits idiopathiques isolés en GH de l'enfance ne persistent pas à l'âge adulte. Une sécrétion normale d'hormone de croissance est retrouvée chez 70 à 80 % des patients réévalués après la puberté. En cas d'insuffisance antéhypophysaire, même si celle-ci est correctement substituée sur les axes thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope, des symptômes attribués au déficit en GH non substitué persistent.

Le déficit somatotrope de l'adulte induit une modification de la composition corporelle avec une augmentation de la masse grasse essentiellement au niveau abdominal, une diminution de la masse maigre et de la masse musculaire, une fatigabilité accrue et une diminution de la densité osseuse. Les études épidémiologiques rétrospectives mettent en évidence une augmentation de l'incidence de la mortalité par maladie cardiovasculaire chez les patients souffrant d'insuffisance antéhypophysaire globale malgré les traitements hormonaux substitutifs habituels. Cependant, la place réelle du déficit somatotrope dans cette diminution de l'espérance de vie n'est pas connue.

Le traitement par GH modifie la composition corporelle avec augmentation de la masse maigre et diminution de la masse grasse. Ceci se traduit par une réduction du rapport taille/hanche ainsi que du pli cutané. De plus, les patients traités ont rapporté une amélioration subjective de leur capacité physique et de leur résistance à l'effort. Les premiers jours ou semaines peuvent être marqués par une discrète prise de poids et par la survenue d'œdèmes malléolaires liés à la rétention hydrosodée que provoque le traitement par GH.

Le traitement par GH semble améliorer modestement le profil lipidique. L'évolution de la glycémie et de l'insulinémie est très variable d'une étude à l'autre. Les études actuellement disponibles ne permettent pas d'évaluer l'effet du traitement par la GH vis-à-vis du risque athéromateux et sur la mortalité des patients ayant un déficit en GH.

Le traitement par GH pendant douze mois augmente de façon modérée la densité minérale osseuse. Il existe peu d'études évaluant l'effet du traitement par GH sur l'incidence des fractures.

On ne dispose pas de données à long terme sur l'efficacité et la tolérance du traitement par l'hormone de croissance.

4. Modalités d'utilisation

Le traitement doit être instauré à l'hôpital par des spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

Tous les ans, l'intérêt du traitement doit être réévalué à l'hôpital par ces mêmes spécialistes.

Le renouvellement de la prescription initiale à la même posologie est possible, dans les périodes intermédiaires, par tout médecin.

Il existe des cas de patients non répondeurs, pour lesquels aucun facteur prédictif n'a actuellement été identifié tant chez l'enfant que chez l'adulte.

Pour permettre un meilleur suivi des patients, le changement d'hormone de croissance n'est pas recommandé au cours du traitement, sauf si le prescripteur hospitalier qui a initié le traitement l'estime justifié.

L'arrêt du traitement est impératif en cas d'apparition ou d'évolution d'un processus tumoral.

Spécificité de l'enfant : le traitement par GH ne permettant pas d'améliorer la croissance des patients dont les épiphyses sont soudées, il est important de bien peser la décision d'instauration du traitement par hormones stéroïdiennes sexuelles.

Le respect des mentions légales actualisées de l'AMM est essentiel. Les parents et/ou les familles doivent être informés de la survenue possible de certains effets indésirables et les patients soumis à une surveillance médicale régulière.

4.1. Mise sous traitement

Le spécialiste habilité doit s'assurer que le patient répond aux critères de mise sous traitement ; l'absence de contre-indications doit être vérifiée ; la spécialité prescrite doit posséder l'indication requise.

4.1.1. Chez l'enfant

4.1.1.1. Retard de croissance lié à un déficit somatotrope :

Deux conditions sont nécessaires pour l'attribution du traitement :

- taille ≤ -2 DS selon les données de référence françaises ;
- vitesse de croissance au cours de l'année écoulée inférieure à la normale pour l'âge (-1 DS) ou < 4 cm/an.

De plus, le diagnostic du déficit en GH doit être dûment prouvé par des explorations appropriées. La sécrétion de GH étant variable dans le nyctémère, un seul dosage est insuffisant pour affirmer le déficit en GH.

Deux épreuves de stimulation distinctes doivent être effectuées à des dates différentes dont au moins une couplée : insuline/arginine, glucagon/propranolol, glucagon/betaxolol, clonidine/betaxolol. Il est recommandé d'utiliser, dans les dosages, comme étalon une GH recombinante (1 mg = 3 UI). Les résultats sont exprimés en mUI/l (ou en $\mu\text{g/l}$). L'ensemble des données permet de conclure à :

- un déficit complet en GH : 2 épreuves < 10 mUI/l ($3,3 \mu\text{g/l}$) ;
- une éventualité d'un déficit partiel : pics entre 10 et 20 mUI/l ($3,3 \mu\text{g/l}$ à $6,6 \mu\text{g/l}$) ;

Un seul test ayant entraîné une réponse de GH > 20 mUI/l ($6,6 \mu\text{g/l}$) doit faire écarter le diagnostic de déficit somatotrope.

En cas de déficit partiel associé à une surcharge pondérale > 20 %, les résultats des tests de stimulation de la GH sont faussement abaissés et difficilement interprétables. Le diagnostic repose sur le dosage d'IGF1 : un résultat normal voire supérieur à la normale exclut le diagnostic de déficit en GH associé à une obésité et invite à pratiquer une réévaluation environ six mois après restriction calorique et perte pondérale.

En cas de déficit partiel associé à une petite taille d'un ou des deux parents, la décision de traitement par la GH repose outre sur la taille (-2 DS) et la vitesse de croissance au cours de l'année écoulée (< -1 DS pour l'âge ou < 4 cm/an), sur l'âge osseux et sur la taille prédite à l'âge adulte (inférieure à la taille cible).

La recherche d'une cause (IRM ou scanner hypophysaire) et de déficits hypophysaires associés est une étape importante de la démarche.

En cas d'antécédents de leucémie ou de tumeur, il est fortement conseillé d'attendre un an de rémission avant la mise en route du traitement.

4.1.1.2. Retard de croissance associé à un syndrome de Turner

Le diagnostic est fondé sur le caryotype. Celui-ci permet de définir les anomalies de nombre et/ou de structure concernant le chromosome X.

Il n'y a pas de limite inférieure d'âge de mise sous traitement mais la limite supérieure de mise sous traitement est un âge osseux de 12 ans.

Un traitement substitutif estrogénique devra être instauré tardivement à posologie progressive afin de ne pas perdre le bénéfice induit par la GH.

4.1.1.3. Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique

Lorsque le traitement conservateur ne suffit pas à maintenir une vitesse de croissance adéquate pour l'âge, le traitement par la GH peut être indiqué. La fonction rénale, déterminée par la mesure de la clairance de la créatinine, doit être inférieure à 60 ml/mn/1,73 m² (normale 120 ± 20 ml/mn/1,73 m²).

Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance aura due être suivie au préalable pendant un an avant de mettre en route le traitement.

Les critères d'attribution du traitement hormonal par la GH sont :

- taille ≤ - 2 DS selon les données de référence françaises ;
- vitesse de croissance au cours de l'année écoulée inférieure à la normale pour l'âge (1 DS) ;
- âge chronologique > 2 ans ;
- âge osseux < 11 ans chez la fille et < 13 ans chez le garçon ;
- signes pubertaires absents ou minimes.

Le traitement symptomatique dit conservateur de l'insuffisance rénale chronique (correction de la déshydratation et de l'acidose, prévention de l'ostéodystrophie rénale et optimisation des apports nutritionnels) devra avoir été instauré au préalable (au moins un an) et sera maintenu pendant toute la durée du traitement par hormone de croissance.

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

La décision de recourir à un traitement de supplémentation par hormone de croissance doit être prise avec prudence chez les enfants qui ne sont pas carencés. Les effets à long terme de l'exposition à des quantités supra-physiologiques d'hormone de croissance sont en effet très incomplètement connus. Les effets pathologiques d'un excès d'hormone de croissance sont bien connus chez l'adulte. La stimulation de la production d'IGF 1, cytokine capable de stimuler la croissance des tumeurs, ne doit pas être négligée.

Les autres causes ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être exclus avant de commencer le traitement.

La stimulation de la croissance chez les enfants ne peut se faire qu'avant soudure des épiphyses.

L'expérience d'un début de traitement juste avant la puberté chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé de commencer le traitement juste avant la puberté.

Les critères d'attribution du traitement par GH sont :

- taille de naissance inférieure à - 2 DS pour l'âge gestationnel ;
- taille au moment de l'instauration du traitement ≤ - 3 DS pour l'âge chronologique ;
- enfants 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 ;
- taille parentale ajustée < - 1 DS.

4.1.2. Chez l'adulte

Le traitement par hormone de croissance ne doit pas être systématique chez les sujets ayant des critères biologiques de déficit en hormone de croissance.

Il n'y a pas de données permettant de recommander d'initier le traitement par la GH chez l'adulte de plus de 60 ans.

Les explorations ne doivent être réalisées que chez les patients avec une pathologie évoquant un déficit somatotrope et ayant obligatoirement :

- soit une pathologie hypothalamo-hypophysaire opérée ou non ;
- soit subi une radiothérapie céphalique ;
- soit eu un déficit somatotrope dans l'enfance.

Il n'est pas nécessaire de rechercher un déficit somatotrope chez les patients porteurs d'un micro-adénome hypophysaire (taille inférieure à 1 cm de diamètre) à moins qu'un autre déficit antéhypophysaire (excepté le déficit en prolactine) ne soit présent.

Le traitement substitutif des autres déficits hormonaux devra être adapté et stable depuis trois mois. Une valeur plasmatique de GH isolément basse ne permet pas de prouver le déficit somatotrope.

Le diagnostic de déficit somatotrope doit être confirmé à l'âge adulte. Le critère nécessaire est un pic de GH inférieur à 10 mUI/l (3,3 µg/l) lors du test de stimulation de l'hormone de croissance par l'hypoglycémie insulinique, en dehors de ses contre-indications.

Le test d'hypoglycémie provoquée par l'injection intraveineuse d'insuline avec obtention d'une glycémie ≤ à 0,40 g/l (2,2 mmol/l) permet de distinguer le déficit somatotrope de la réduction de sécrétion de GH qui accompagne généralement le vieillissement ou l'obésité.

Ce test doit être réalisé dans des services d'endocrinologie habitués à sa réalisation. Il est contre-indiqué chez les patients ayant des signes électrocardiographiques ou des antécédents de cardiopathie ischémique et/ou atteints d'épilepsie. Dans ces cas, on utilisera un autre test de stimulation.

D'autres explorations peuvent être nécessaires selon les particularités cliniques du patient.

4.1.2.1. Déficit somatotrope acquis pendant l'enfance

Les déficits isolés en GH de l'enfance doivent être réévalués de manière particulière. Chez ces patients, le déficit en GH de l'adulte est moins probable. Dans ces cas, deux tests de stimulation de la GH sont nécessaires, à savoir le test d'hypoglycémie insulinique et un second test (test à la GHRH, test couplé : GHRH-arginine, GHRH-ornithine, glucagon-betaxolol, glucagon-propranolol), sauf en cas de taux bas d'IGF-1 (< -2 DS) qui est considéré comme un test.

4.1.2.2. Déficit somatotrope 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 antéhypophysaire associé (excepté le déficit en prolactine) et correctement substitué (dans ce cas, un seul test de stimulation de la GH peut suffire).

Le traitement doit être réservé aux patients ayant satisfait aux critères ci-dessus et ayant une détérioration marquée de la qualité de vie ainsi qu'une modification de la composition corporelle (adiposité abdominale avec augmentation du rapport taille/hanches).

Avant d'entreprendre un traitement substitutif par la GH, tous les déficits hypophysaires doivent être correctement substitués. Cette attitude évidente en cas de déficit thyroïdienne (L-thyroxine) et corticotrope (acétate d'hydrocortisone) doit également s'appliquer au déficit gonadotrope (stéroïdes sexuels) en l'absence de contre-indication.

L'objectif du traitement est d'obtenir un bénéfice maximal en limitant les effets secondaires. Il est recommandé de débiter le traitement par des posologies faibles de l'ordre de 0,15 à 0,30 mg/j en sous-cutané.

L'objectif du traitement est d'obtenir une concentration d'insuline-like growth factor I (IGF1) normale pour le sexe et l'âge.

Au début du traitement, les patients doivent être évalués tous les un à deux mois, cliniquement et par un dosage d'IGF1 ; la dose de GH doit être adaptée en fonction de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF1. La dose minimale efficace devra être utilisée. L'instauration du traitement avec des doses faibles associée à l'augmentation progressive tous les un à deux mois permet de réduire la survenue d'effets secondaires. En fonction des résultats et de la tolérance, la posologie pourra être augmentée en l'espace de trois à six mois sans dépasser les doses maximales de l'AMM.

Les patients doivent être informés des effets secondaires survenant fréquemment : œdèmes des membres, arthralgies et myalgies, rigidité des extrémités, paresthésies. Ces symptômes sont habituellement transitoires et dose-dépendants. Les posologies doivent être diminuées en cas de symptômes persistants.

En cas de processus tumoral, en l'absence de diagnostic précis sur la pathologie tumorale ou si la tumeur est cliniquement connue pour récidiver fréquemment, il est déconseillé d'instaurer le traitement par la GH. Dans les autres cas et avant d'instaurer un traitement substitutif, il convient de s'assurer de la non-reprise du processus évolutif par un suivi préalable dont la fréquence et la durée sont à déterminer avec les oncologues et/ou les neurochirurgiens, grâce à l'imagerie (IRM).

4.2. Suivi du traitement

4.2.1. Chez l'enfant

4.2.1.1. Généralités

Les enfants traités par GH seront suivis tous les trois à six mois en consultation avec au minimum un examen clinique (taille, poids, pression artérielle, vitesse de croissance, signes pubertaires...). L'âge osseux sera déterminé tous les ans, surtout autour des âges de la puberté.

Du fait de l'effet de l'hormone de croissance sur le métabolisme glucidique, les patients doivent être surveillés par dosage de la glycémie à jeun tous les ans.

Une hypothyroïdie peut se révéler au décours du traitement ; non traitée, elle peut interférer avec la réponse au traitement par GH. Un contrôle annuel de la fonction thyroïdienne (T4 libre) doit être réalisé et, si nécessaire, un traitement substitutif sera instauré.

En cas de déficit corticotrope, il faut utiliser les doses minimales efficaces d'hydrocortisone.

Un traitement concomitant par glucocorticoïde (famille de la prednisolone, corticoïdes inhalés à fortes doses, pommades aux corticoïdes) peut inhiber l'effet sur la croissance du traitement par la GH et est à éviter dans la mesure du possible.

En cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est recommandé d'effectuer un fond d'œil afin de rechercher un éventuel œdème papillaire et éliminer une hypertension intracrânienne bénigne. Ce diagnostic peut amener à interrompre le traitement par GH.

La décision de poursuivre le traitement doit être prise au cas par cas, en fonction de l'observance, de la tolérance au traitement et du rattrapage statural.

Chez l'enfant, des réactions cutanées transitoires au point d'injection sont fréquentes.

Les patients atteints de troubles endocriniens, y compris ceux relatifs à un déficit en GH, présentent un risque accru d'épiphysiolyse. Tout enfant atteint de claudication ou de douleur de la hanche ou du genou, au cours du traitement par l'hormone de croissance, sera soumis à un examen clinique et radiologique approprié.

La posologie doit être adaptée tous les trimestres en fonction du poids ou de la surface corporelle de l'enfant.

4.2.1.2. Cas particuliers selon les indications

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope :

Lorsque le déficit somatotrope est secondaire à une lésion intracrânienne, des explorations radiologiques (IRM) devront être réalisées régulièrement, en collaboration avec les oncologues et/ou les neurochirurgiens, afin de dépister une éventuelle progression ou rechute.

Chez les patients ayant un panhypopituitarisme, l'équilibre des traitements substitutifs associés devra être contrôlé régulièrement.

Le gain de croissance après la première année de traitement doit avoir été d'au moins 2 cm par rapport à l'année précédant la mise sous traitement pour conclure à l'efficacité. Les années suivantes, la vitesse de croissance doit être au moins égale à la moyenne pour l'âge chronologique et/ou pour l'âge osseux et meilleure qu'avant traitement.

Retard de croissance associé à un syndrome de Turner :

Le traitement est poursuivi si le gain de croissance la première année est d'au moins 2 cm par rapport à l'année précédente. Les années suivantes, la vitesse de croissance doit être :

≥ 4,5 cm/an jusqu'à 12 ans ;

≥ 3 cm/an lorsque l'âge osseux a atteint ou dépassé 12 ans.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique :

Bien que la diminution de la filtration glomérulaire ne semble pas modifiée par la GH, la fonction rénale doit être surveillée pour dépister une dégradation excessive. Le gain de croissance après la première année de traitement doit avoir été d'au moins 2 cm par rapport à l'année précédant la mise sous traitement. Les années suivantes, la vitesse de croissance doit être au moins égale à la moyenne pour l'âge et meilleure qu'avant traitement. La posologie initiale pourra être augmentée si nécessaire.

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

Le schéma d'administration doit être adapté à chaque patient.

La posologie habituellement recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (1 mg/m² de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte.

Un suivi systématique des prescriptions sera réalisé auprès des patients traités par NORDITROPINE. Le médecin devra participer au recueil des données mises en place par le laboratoire NOVO NORDISK, en collaboration avec la Commission de la Transparence, dans les secteurs ambulatoire et hospitalier.

4.2.2. Chez l'adulte

Il n'existe pas actuellement de critère validé pour évaluer l'efficacité du traitement chez l'adulte. L'amélioration est essentiellement subjective.

Un suivi systématique des prescriptions sera réalisé auprès des patients nouvellement traités par NORDITROPINE. Le médecin traitant devra participer au recueil des données mis en place par le laboratoire NOVO NORDISK, en collaboration avec l'Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments dans les secteurs ambulatoire et hospitalier.

Les patients traités par la GH doivent bénéficier d'un examen clinique (poids, circonférence-taille/hanche, pression artérielle) tous les un ou deux mois jusqu'à obtention des doses optimales. Quand le traitement est stabilisé, un ou deux visites par an suffisent.

Une appréciation de la qualité de vie ainsi que des paramètres de composition corporelle, en les comparant aux données de l'examen avant traitement, permet de décider de la poursuite du traitement.

Lorsque le déficit est secondaire à une lésion intracrânienne, les patients devront être examinés régulièrement (suivi par IRM) afin de dépister une éventuelle progression ou une récurrence. Toute récurrence ou progression de la tumeur implique l'arrêt du traitement.

L'observance et les résultats du traitement substitutif des déficits antéhypophysaires associés doivent être vérifiées au moins une fois par an.

L'expérience d'un traitement au long cours par l'hormone de croissance chez l'adulte est limitée.

4.3. Arrêt définitif du traitement

4.3.1. Chez l'enfant

Dans tous les cas :

- apparition ou évolution d'un processus tumoral ;
- vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge ;
- âge osseux > 15 ans ou taille > 170 cm chez le garçon et > 13 ans ou taille > 160 cm chez la fille.

Ces deux derniers critères d'arrêt du traitement pourront être discutés en cas de déficit sévère en hormone de croissance, si le potentiel statural génétique n'est pas atteint.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique :

Transplantation rénale.

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

Apparition ou évolution d'un processus tumoral.

Selon le RCP, le traitement devra être interrompu après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à + 1 DS.

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

4.3.2. Chez l'adulte

Il n'existe pas de critère d'arrêt du traitement par la GH chez l'adulte. Dans les études, 12 à 35 % des patients arrêtent le traitement après douze mois et 75 % à vingt-quatre mois. La nécessité d'injections sous-cutanées quotidiennes est une des raisons principales de ces interruptions de traitement.

5. Conditions d'utilisation

Ces spécialités sont à manipuler en respectant des conditions rigoureuses d'asepsie.

La solution injectable de NORDITROPINE SIMPLEX 5-10-15 mg est présentée sous forme de cartouche de 1,5 ml prête à l'emploi et ne nécessite pas de reconstitution.

Ces présentations d'hormones de croissance peuvent entraîner de rares réactions d'hypersensibilité et des réactions locales au site d'injection.

Elles sont administrées soit à l'aide de seringues, soit à l'aide de stylos auto-injecteurs. Les cartouches pour stylo ne doivent être utilisées qu'avec le stylo conçu pour chaque présentation.

Conservation : durée maximale et précautions particulières.

	AVANT RECONSTITUTION et/ou 1 ^{re} utilisation		APRÈS RECONSTITUTION et/ou 1 ^{re} utilisation		
	Durée maximale	Précautions	Durée maximale	Précautions	
NORDITROPINE SIMPLEX 5 mg/1,5 ml	2 ans	Entre +2 et +8 °C Dans l'emballage	28 jours ou 21 jours	Entre +2 et +8 °C Température ≤ 25 °C	Dans le stylo
NORDITROPINE SIMPLEX 10 mg/1,5 ml	2 ans		28 jours	Entre +2 et +8 °C	Dans le stylo
NORDITROPINE SIMPLEX 15 mg/1,5 ml	2 ans				

6. Mise en garde des prescripteurs

Les prescripteurs doivent être mis en garde sur le fait que le rapport bénéfice/effets indésirables n'est évalué que pour les indications thérapeutiques retenues par l'AMM. L'utilisation des hormones de croissance dans des situations qui n'ont aucune justification en pratique médicale n'est pas dénuée de risques et soulève des réserves au plan de l'éthique.

Le corps médical doit être conscient des risques liés à ce détournement d'usage.

7. Spécifications économiques et médico-sociales

7.1. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

Renouvellement de la prescription initiale à la même posologie (même posologie par kg ou par m² pour l'enfant), dans les périodes intermédiaires, possible par tout médecin.

Le pharmacien d'officine doit s'assurer que la qualification du prescripteur apparaissant sur l'ordonnance initiale hospitalière est conforme ; lors du renouvellement de prescription, il s'assure de la présentation de l'ordonnance hospitalière datée de moins d'un an.

7.2. Conditions de prise en charge

Taux de remboursement : 100 %.

La prescription doit être rédigée sur une ordonnance de médicament d'exception, dans le respect des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement mentionnées dans cette fiche.

7.3. Coût du traitement

Les hormones de croissance sont des médicaments très onéreux qui ne doivent être utilisés qu'après estimation individuelle du bénéfice thérapeutique attendu.

	CODE CIP	CONDITIONNEMENT	PRIX PUBLIC (euros)
NORDITROPINE SIMPLEX 5 mg/1,5 ml, cartouche	34009 353 086 2 7	B/1	169,62
NORDITROPINE SIMPLEX 10 mg/1,5 ml, cartouche	34009 353 089 1 7	B/1	323,60
NORDITROPINE SIMPLEX 15 mg/1,5 ml, cartouche	34009 353 093 9 6	B/1	476,32

7.4 Médicaments comparables

	ENFANT								ADULTE
	Lié à un déficit en hormone de croissance	Associé à un syndrome de Turner	Lié à une insuffisance rénale chez l'enfant prépubère	Lié à une insuffisance rénale chez l'enfant pubère	Associé à un syndrome de Prader-Willi	Associé à un déficit du gène SHOX	Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel	Retard de croissance intra-utérin	Déficit en hormone de croissance
Génotonorm ®	+	+	+	+	+	Non	+	Non	+
Maxomat ®	+	+	Non	Non	Non	Non	Non	+	Non
Norditropine ®	+	+	+	Non	Non	Non	+	Non	+
Nutropinaq ®	+	+	+	Non	Non	Non	Non	Non	+
Saizen ®	+	+	+	Non	Non	Non	Non	Non	+
Umatrope ®	+	+	+	Non	Non	+	Non	Non	+
Zomacton ®	+	+	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Omnitrope ®	+	+	+	+	+	Non	+	Non	+

Laboratoire titulaire de l'AMM et exploitant : NOVO-NORDISK Pharmaceutique SAS.

Toute remarque ou demande d'information complémentaire doit être adressée à : HAS, DEMESP, service de l'évaluation des médicaments, 2, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis - La Plaine Cedex.