

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION Réunion n° 5 du 18 septembre 1996 Réunion n° 6 du 9 octobre 1996

UMATROPE 4 UI, 16 UI, lyophilisat et solution pour usage parentéral (SC et IM), flacon B/1 (1)
UMATROPE 18 UI, 36 UI, 72 UI, lyophilisat et solution pour usage parentéral (SC et IM), cartouche B/1
Lab. LILLY
Somatotropine (DCI)
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.

Date de l'AMM: 16 août 1988 (4 UI), 17 décembre 1991 (16 UI), 21 novembre 1995 (18, 36, 72 UI), rectificatifs des 17 décembre 1991, 9 janvier 1992, 13 novembre 1995 et 5 juillet 1996.
Caractéristiques de la demande

Modification des conditions de prescription et de délivrance.

Extension des indications thérapeutiques : déficit somatotrope de l'adulte.

Nouvelles présentations : 18, 36 et 72 UI en cartouche pour stylo.

Sécurité sociale (liste des médicaments remboursables et collectivités) - les présentations 4 UI et 16 UI en flacon sont déjà agréées aux collectivités.

I. - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AMM

Principe actif

Le principe actif de UMATROPE, la somatotropine, est une hormone de croissance biosynthétique qui reproduit exactement la séquence de l'hormone somatotrope naturelle. Elle est produite par une souche d'E.Coli dont le génome a été modifié en incluant le plasmide codant de l'hormone de croissance.

Il s'agit d'un polypeptide à 191 acides aminés dont l'activité exprimée en UI ne doit pas être < 3 UI pour 1 mg de somatotropine anhydre.

Forme galénique

Les présentations 18 UI et 36 UI en cartouche sont adaptées à des stylos auto-injecteurs ; les présentations 4 UI et 16 UI en flacon sont administrées à l'aide de seringues.

Toutes les présentations sont additionnées d'un conservateur, le métacrésol, susceptible d'entraîner de rares réactions allergiques et parfois douloureuses au point d'injection.

Conditions d'utilisation

UMATROPE ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni par le laboratoire.

La solution reconstituée reste stable 14 jours (flacons) et 21 jours (cartouches), à une température entre + 2 °C et + 8 °C.

Propriétés pharmacologiques

Les principaux effets de la somatotropine sont induits par l'intermédiaire de la somatomédine C ou *insulin like growth* factor (IGF ()). La somatotropine stimule la croissance cellulaire du squelette et des tissus mous en augmentant leur index mitotique. Elle est indispensable à la croissance post-natale par stimulation de la croissance longitudinale des os.

Au niveau métabolique, par un effet direct, l'hormone de croissance (GH)

- a une action anabolisante sur la masse protéique corporelle ; elle augmente donc la masse musculaire ;

- stimule la libération d'acides gras des adipocytes et favorise la production d'énergie grâce aux réserves grasses corporelles;

- favorise le stockage du glycogène et diminue l'oxydation du glucose. Son action hyperglycémiant contribue à maintenir stable la glycémie lors d'exercices physiques prolongés.

La GH exerce également des effets sur le métabolisme hydrominéral : elle augmente l'absorption intestinale du calcium et la calciurie, sans modification de la calcémie ; elle augmente la phosphatémie ; elle favorise la rétention de sodium et du potassium. Elle a, en outre, un effet lactogène et augmente, par ailleurs, la contraction du ventricule gauche et le débit cardiaque.

Données de pharmacocinétique

Environ 80 % du produit sont absorbés après injection sous-cutanée.

La cinétique plasmatique est semblable à celle de l'hormone naturelle. En dose unique, la concentration maximale dans le plasma est obtenue après 3 à 4 heures. Les concentrations plasmatiques et l'aire sous la courbe sont proportionnelles à la dose. En administration répétée, la courbe de concentration plasmatique au 7^e jour de traitement est superposable à celle du 1^{er} jour de traitement.

(1) Ces spécialités sont des médicaments d'exception dont la fiche d'information thérapeutique a été publiée et modifiée par arrêtés des 5 février et 6 novembre 1997 au Journal officiel de la République française le 11 février et 19 novembre 1997.

Indications thérapeutiques

a) Chez l'enfant.

UMATROPE est indiquée pour le traitement à long terme des enfants atteints d'insuffisance de croissance liée à un déficit en hormone de croissance normale endogène.

UMATROPE est également indiquée pour le traitement de la petite taille chez les enfants atteints du syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique.

b) 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

- déficit 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 UMATROPE 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 et mode d'administration

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 0,5 à 0,7 UI/kg de poids corporel et par semaine, en injection sous-cutanée ou intramusculaire, soit environ 12 UI/ml à 20 UI/m² par semaine. Cette dose hebdomadaire doit être répartie en 6 à 7 injections, le soir de préférence ;

- les patients atteints du syndrome de Turner: la posologie recommandée est de 0,8 à 0,9 UI/kg de poids corporel et par semaine, soit environ 24 à 28 UI/m² par semaine. Cette dose hebdomadaire doit être répartie en 6 à 7 injections, le soir de préférence. Les sites d'injection sous-cutanée doivent varier afin d'éviter une lipoatrophie ;

- les adultes atteints d'un déficit somatotrope : la dose recommandée pour débiter le traitement est de 0,125 UI/kg par semaine administrée à raison d'une injection sous-cutanée quotidienne. La dose doit être augmentée progressivement en fonction des besoins du patient jusqu'à un maximum de 0,25 UI/kg par semaine.

Les effets secondaires, de même que la détermination du taux d'IgFI sérique, serviront de guide pour augmenter la posologie. La dose minimale efficace devra être utilisée, et les besoins peuvent diminuer avec l'âge.

II. - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Classement dans la classification ATC

Code ATC: HO 1 AC01 1.

H	: Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
H01	: Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
H01AC	: Hormones de l'antéhypophyse et analogues
HO 1 AC	: Somatotropine et analogues
H01 AC01	: Somatotropine

Classement dans la nomenclature ACP

Nomenclature ACP: HC2P1.

H	: Hormones
C2	: Déficit en somathormone et/ou retard de croissance
PI	: Hormones somatotropes

Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont toutes les hormones de croissance biosynthétiques.

Médicaments de comparaison

Ce sont toutes les hormones de croissance biosynthétiques, indication par indication pour ce qui les concerne.

III. - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance

Analyse des essais cliniques et données comparatives

La démonstration de l'efficacité de l'hormone de croissance se fonde sur des études cliniques ouvertes conduites chez des enfants âgés en moyenne de 7 à 10 ans. Les critères utilisés pour apprécier l'efficacité ont été : l'accélération de la vitesse de croissance (VC) et le rattrapage statural à moyen terme (1 à 3 ans de traitement) par rapport à la croissance normale (5 à 6 cm/an) dans la tranche d'âge étudiée.

L'AMM a été accordée en 1988 sur la base d'un essai ouvert multicentrique sur 18 patients montrant un gain statural de $0,55 \text{ DS} \pm 0,44$ sur 12 mois, pour une posologie moyenne de $0,48 \text{ UI/kg/semaine}$. L'âge osseux est resté stable.

Un essai multicentrique ouvert ultérieur a été conduit aux USA sur 309 enfants, à cette même posologie. La vitesse de croissance (VC) en, cm/an est passée de $3,8 \pm 1,8$ cm à

- $8,9 \pm 2,2$ cm la 1^{re} année (188 enfants);

- $7,1 \pm 1,1$ cm la 2^e année (147 enfants);

- $6,3 \pm 1,2$ cm la 3^e année (64 enfants).

Les études cliniques montrent un rattrapage statural particulièrement net la 1^{re} année, plus réduit ensuite.

La constitution de séries historiques montre qu'en l'absence de traitement substitutif par la GH, la taille adulte de ces enfants se situerait entre 130 et 150 cm chez les garçons et entre 130 et 140 cm chez les filles. La taille finale moyenne des enfants traités par GH est en moyenne de 161 cm chez le garçon et 150 cm chez la fille, ce qui les rapproche de la normalité. Toutefois la dispersion des résultats montre l'existence de variations inter-individuelles. La mise en évidence de facteurs prédictifs permettrait de mieux cerner les répondeurs.

Des études récentes ont mis en évidence l'intérêt de recommander le traitement par GH au plus jeune âge possible, dès que le diagnostic est établi avec certitude : les enfants traités avant l'âge de 3 ans ont une taille proche de la moyenne après 9 ans de traitement. Par ailleurs, la mise en place de nouveaux essais cliniques permettant de mieux définir les posologies d'attaque et d'entretien, de préciser les durées utiles de traitement, pourrait conduire à optimiser encore davantage le traitement.

L'administration par voie SC est en faveur d'une meilleure biodisponibilité et d'une vitesse de croissance supérieure par rapport à la voie 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 6 ou 7 jours/7.

La tolérance générale de l'hormone de croissance est considérée comme bonne. Des anticorps anti-hormone de croissance ont été retrouvés chez un petit nombre de patients, sans influence sur la croissance.

Service médical rendu

La croissance post-natale résulte de facteurs génétiques, environnementaux et/ou endocriniens. Dans ce dernier cas, le déficit en GH peut être congénital ou résulter de la destruction de l'hypophyse par une tumeur, une irradiation ou un traumatisme obstétrical. Il doit être évoqué chez tout enfant de < 2 ans, né avec une taille normale dont la vitesse de croissance est ralentie ou ayant des signes d'hypopituitarisme, ou chez tout enfant de > 2 ans dont la vitesse de croissance est ralentie, en l'absence d'orientation plus évidente. Dans plus de 70 % des cas (et 100 % des déficits partiels), aucune cause décelable n'est identifiable. Le diagnostic repose sur la réalisation de 2 tests de stimulation à la GH. Un seul test ayant entraîné une réponse de GH > 20 μ UI/ml permet d'écarter le diagnostic.

Le déficit en hormone de croissance conduit au « nanisme » hypophysaire dont les conséquences familiales et sociales aboutissent souvent à une véritable exclusion.

Le handicap est particulièrement sévère.

La substitution d'hormones biosynthétiques à l'hormone extractive humaine a permis l'instauration de traitements à dose efficace sans risque de contamination infectieuse humaine. Il existe, toutefois, des effets indésirables potentiels liés au profil pharmacologique de la GH, qui nécessitent une surveillance médicale régulière des enfants pendant le traitement. En outre, la survenue de risques induits encore méconnus ne peut être écartée ; il serait recommandé de tenir un registre des enfants traités.

Le traitement par hormone de croissance constitue le seul recours pour améliorer la taille de ces enfants.

Sa place dans la stratégie thérapeutique est particulièrement importante.

Amélioration du service médical rendu

Le traitement substitutif par hormone de croissance est le seul recours pour améliorer la taille des enfants ayant un déficit somatotrope avec un bon rapport efficacité/tolérance. Il en résulte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) pour la prise en charge thérapeutique de ces enfants, cela d'autant plus que le déficit en hormone de croissance est profond.

Stratégie thérapeutique

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 somatotrope.

La précocité du traitement paraît être un facteur important du résultat sur la taille définitive. Le suivi des enfants traités confirme que la poursuite du traitement permet le maintien du gain statural même si le rattrapage n'est en général plus significatif à partir de la 3^e année de traitement.

Retard de croissance dans le syndrome de Turner

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Des études internationales réalisées chez des enfants dont l'âge chronologique était en majorité > 10 ans montrent une augmentation de la VC qui passe à 5,9 cm la 1^{re} année et 3,9 cm la 2^e année.

Des gains staturaux supérieurs ont été observés chez des patients traités plus précocement et plus longtemps.

Le gain final moyen est de l'ordre de 5 à 6 cm. Toutefois, les doses utilisées ont été souvent inférieures à celles retenues ultérieurement par l'AMM et l'âge de mise sous traitement, en général plus tardif qu'actuellement.

Des études en cours laissent présager de meilleurs résultats sur la croissance avec une posologie plus élevée, sans influence significative sur la maturation osseuse, permettant d'espérer une taille finale de 150 cm, voire plus.

Des anomalies de la tolérance aux glucides ont été observées avec l'hormone de croissance. Une hypertension intracranienne bénigne accompagnée de céphalées, troubles visuels et oedème papillaire a été signalée. Celle-ci régresse à l'arrêt du traitement mais réapparaît lorsque la GH est réintroduite.

Service médical rendu

Le syndrome de Turner est caractérisé par une anomalie de nombre et/ou de structure qui porte sur le chromosome X. Il se caractérise, chez la fillette, par l'association d'un syndrome dysmorphique, d'une dysgénésie gonadique et d'une petite taille. Le diagnostic est fondé sur le caryotype, mais certains signes d'appel peuvent être visibles à l'échographie à partir du 2^e trimestre de la grossesse.

Le retard de croissance peut être présent dès la naissance. Il s'accroît progressivement pour atteindre - 2 DS vers 5-6 ans et -4 DS à l'âge de 12-13 ans. 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.

Le handicap est particulièrement sévère.

Le traitement par la GH exogène repose sur le renforcement de l'effet de la GH endogène. Il nécessite une dose nettement plus élevée que dans le traitement du déficit en GH.

L'efficacité est bien documentée avec un gain de croissance particulièrement net la 1^{ère} année mais qui tend à diminuer les années suivantes. La poursuite du traitement a un effet favorable sur la taille définitive. Le gain final actuellement établi est de l'ordre de 6 cm en moyenne, mais ce chiffre pourrait être amélioré avec les nouvelles posologies.

Le traitement par hormone de croissance constitue actuellement le seul recours pour améliorer la croissance de ces enfants dont la petite taille est particulièrement handicapante, avec un bon rapport efficacité/tolérance.

Malgré les risques psychologiques liés à certains échecs thérapeutiques, la place de l'hormone de croissance dans la stratégie thérapeutique du syndrome de Turner est indiscutable.

Amélioration du service médical rendu

Même si la taille définitive reste en moyenne \leq 150 cm chez les répondeurs, l'amélioration du service médical rendu est importante (niveau II).

Stratégie thérapeutique

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.

Déficit somatotrope de l'adulte

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Des études randomisées en double aveugle versus placebo d'une durée de 6 mois, suivie de 6 mois en ouvert, ou de 12 mois en ouvert, ont été réalisées :

- d'une part, chez des patients déficitaires depuis l'enfance ;
- d'autre part, chez des patients ayant un déficit acquis à l'âge adulte, secondaire à un processus tumoral hypophysaire, les autres déficits hormonaux associés étaient substitués.

Les principaux paramètres étudiés ont été :

- des critères cliniques : répartition masse musculaire/masse grasse, aptitude à l'effort ;
- contenu minéral osseux, lipoprotéines ;
- des paramètres de qualité de vie mesurés au moyen de l'échelle NHP (Nottingham Health Profile) qui comprend notamment les dimensions « énergie », « sommeil », « émotivité », « moindre isolement social ».

Des études réalisées il ressort que le traitement substitutif par hormone de croissance :

- tend à normaliser la répartition masse musculaire/masse grasse ;
- a un effet positif significatif sur l'augmentation de la densité minérale osseuse sans démonstration de l'effet antifracturaire ;
- augmente de façon minimale l'HDL cholestérol ;
- améliore d'une manière significative la qualité de vie, lorsque le déficit est acquis à l'âge adulte.

Outre les effets indésirables attendus (augmentation de la glycémie à jeun, mise en évidence d'anticorps anti-GH), il a été noté principalement des oedèmes, de rares syndromes du canal carpien, des arthralgies, une diminution de la pression artérielle et une accélération de la fréquence cardiaque.

Service médical rendu

Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est une réalité biologique et clinique. Les patients concernés sont soit des enfants ayant présenté un déficit complet en GH devenus adultes, soit des adultes dont le déficit a été acquis après l'adolescence, généralement secondaire à une tumeur de la région hypophysaire (le plus souvent bénigne) et à son traitement.

Le déficit complet en GH permet de mettre en évidence, à l'âge adulte, un syndrome caractérisé par des troubles métaboliques responsables d'anomalies lipidiques et une diminution importante de la qualité de vie, liée à une diminution de la force musculaire (vitalité réduite, isolement social).

L'efficacité du traitement est notable sur la normalisation de la masse corporelle et certains paramètres de qualité de vie, mais aucune donnée objective ne permet de conclure à une action favorable en terme de morbidité ; en particulier l'effet préventif sur les risques cardiovasculaires et osseux n'a été évalué que sur des marqueurs indirects.

Par ailleurs, le traitement des autres déficits n'est pas évalué de façon critique, en particulier la part qui revient aux autres traitements substitutifs hormonaux (L-thyroxine, corticostéroïdes, stéroïdes sexuels), à des doses mal adaptées ou à l'absence de compliance à ces traitements.

Enfin le bénéfice escompté doit être mis en balance avec la lourdeur du traitement (injections quotidiennes) et avec certains effets indésirables inhérents à la GH ainsi qu'au risque potentiel non évalué d'accélération d'un processus tumoral, lié à une élévation de l'IGF-1.

En conséquence, l'apport thérapeutique de la GH chez l'adulte est en l'état actuel insuffisamment documenté et sa place dans la stratégie thérapeutique reste incertaine.

En l'état actuel du dossier, le service médical rendu n'a pas été jugé suffisant pour justifier la prise en charge de cette indication. L'avis de la Commission a été émis à la suite d'un vote dont les résultats sont les suivants

- avis favorable à l'inscription : 5 ;
- avis défavorable à l'inscription : 7 ;
- abstention : 2.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Avis défavorable à la prise en charge par les organismes sociaux dans l'indication : déficit somatotrope de l'adulte.

Avis favorable dans toutes les autres indications de l'AMM : retard de croissance lié à un déficit somatotrope ; petite taille dans le syndrome de Turner.

Les conditionnements proposés sont adaptés, à l'exception de UMATROPE 72 UI, cartouche pour stylo. En effet, 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, la Commission de la transparence émet un avis défavorable à l'inscription de la présentation 72 UI.

Des conditions de prescription restreinte ont été définies par l'AMM avec prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux pédiatres et/ou endocrinologues hospitaliers. Compte tenu du risque de survenue d'effets indésirables graves, liés aux propriétés pharmacologiques de la GH, et de la possibilité d'effets indésirables méconnus, la Commission de la transparence recommande un suivi approprié de pharmacovigilance. Une information médicale et une surveillance médicale régulière des enfants à long terme sont nécessaires.

Afin d'éviter le risque de dérive d'utilisation et de dépenses injustifiées, un statut de médicament d'exception pourra être envisagé.

Taux de remboursement: 65 %.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

Réunion n° 13 du 22 janvier 1997

UMATROPE 4 UI, 16 UI, lyophilisat et solution pour usage parentéral (SC et IM), flacon B/1
UMATROPE 18 UI, 36 UI, lyophilisat et solution pour usage parentéral (SC et IM), cartouche B/1
Lab. LILLY

Lors du nouvel examen par la Commission des fiches d'information thérapeutique relatives aux spécialités à base d'hormones de croissance, il a été décidé de porter à 100 % le taux de remboursement de ces spécialités.

Le taux de 65 % figurant dans l'avis émis en date des 18 septembre et 9 octobre 1996 est modifié en conséquence.