

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 11 mai 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : AFSS1611245A

Le ministre des finances et des comptes publics et la ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17 et R. 163-2 à R. 163-14 ;

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 18 mars 2013 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;

Vu l'avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – La fiche d'information thérapeutique relative à UMATROPE qui figurait en annexe I de l'arrêté du 18 mars 2013 susvisé 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 le 11 mai 2016.

*La ministre des affaires sociales
et de la santé,*

Pour la ministre et par délégation :

*La sous-directrice de la politique
des produits de santé et de la qualité
des pratiques et des soins,*

C. CHOMA

*Le ministre des finances
et des comptes publics,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*

T. WANECQ

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,
T. WANECQ*

ANNEXE I

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE UMATROPE (SOMATROPINE)

(Laboratoire LILLY FRANCE)

Médicament d'exception

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. article R. 163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception (www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

1. Indications remboursables (*)

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 prépubère atteint d'une insuffisance rénale chronique.
- Traitement des patients ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX (Short Stature HOmeoboX-Containing gene) confirmé par un test ADN.
- Umatrope est aussi indiqué dans le traitement du retard de croissance (taille actuelle ≤ -3 DS et taille des parents 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 :

Umatrope est indiqué dans le traitement substitutif chez le sujet adulte présentant un déficit en hormone de croissance sévère.

Ces patients sont définis comme présentant un déficit somatotrope sévère acquis à l'âge adulte, secondaire à une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue et associé au minimum à un autre déficit hormonal hypophysaire (excepté le déficit en prolactine). Un seul test dynamique sera pratiqué pour affirmer ou exclure un déficit en hormone de croissance.

Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance (sans maladie hypothalamo-hypophysaire ni antécédent d'irradiation crânienne), deux tests dynamiques sont recommandés, 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. 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.

3. Modalités d'utilisation (**)

Voir RCP (<http://www.ansm.sante.fr/>).

Date de l'AMM : 21 novembre 1995.

4. Stratégie thérapeutique (*)

Déficit en hormone de croissance (GH) de l'enfant

Trois conditions sont nécessaires pour la prescription de la somatropine (rhGH) :

- un diagnostic de déficit en GH dûment prouvé par des explorations appropriées.
- une taille ≤ -2 DS selon les données de référence françaises,
- une vitesse de croissance au cours de l'année écoulée inférieure à la normale pour l'âge (-1 DS) ou < 4 cm/an.

La recherche d'une cause organique au déficit (IRM ou scanner hypophysaire) et d'éventuels déficits hypophysaires associés est une étape importante de la prise en charge initiale du patient.

Suivi du traitement

Il existe des patients non-répondeurs, mais seul le suivi permet de les repérer (aucun facteur prédictif).

Les enfants traités par rhGH seront vus en consultation tous les 3 mois pour évaluer cliniquement l'efficacité de la rhGH et les éventuels effets indésirables (hypertension intracrânienne bénigne, épiphysiolyse en particulier). Une fois par an le spécialiste devra réévaluer l'intérêt de la poursuite du traitement.

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.

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

Le traitement devra être interrompu définitivement :

- en cas d'apparition ou évolution d'un processus tumoral ;

- en cas d'inefficacité du traitement : vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge, après la première année ;
- à la soudure des épiphyses, constatée sur les radiographies.

Retard de croissance associé à un syndrome de Turner

Pour instaurer le traitement par rhGH, le diagnostic de syndrome de Turner doit être confirmé par un caryotype et associé à une taille ≤ -2 DS.

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

Le traitement par rhGH doit s'inscrire dans une prise en charge plus globale du syndrome de Turner comprenant la prise en charge des autres aspects de la maladie : insuffisance ovarienne, problèmes ORL, psychomotricité, vision dans l'espace, malformations cardiaques, etc.

Le traitement hormonal d'induction de la puberté doit être prescrit à l'âge théorique du déclenchement de la puberté.

Une fois par an, le spécialiste devra réévaluer l'intérêt du traitement par rhGH.

Après la première année, le traitement par rhGH est poursuivi si le gain de croissance est d'au moins 2 cm par rapport à l'année précédente.

Le traitement sera arrêté définitivement :

- en cas d'inefficacité du traitement : vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an quel que soit l'âge, après la première année de traitement,
- ou à la soudure des épiphyses sur les radiographies,
- en cas d'apparition d'un processus tumoral.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique

Alors que l'insuffisance rénale entraîne un ralentissement de la croissance, le traitement par rhGH permet une reprise de la croissance et semble présenter un intérêt en termes de préparation à la greffe en accélérant la prise de poids.

Afin de confirmer le retard de croissance et objectiver le ralentissement de la vitesse de croissance, il faut disposer de mesures régulières de la taille au cours des deux dernières années préalablement à l'instauration du traitement.

Le traitement symptomatique de l'insuffisance rénale chronique (correction de la déshydratation, de l'acidose et de l'anémie, prévention de l'ostéodystrophie rénale et optimisation des apports nutritionnels) devra avoir été instauré au moins un an avant l'instauration du traitement par rhGH et sera maintenu pendant toute la durée du traitement. Ces facteurs peuvent ralentir la croissance.

Les critères d'instauration du traitement par la rhGH qui doivent tous être réunis, sont :

- Taille ≤ -2 DS ou ralentissement de la vitesse de croissance < 2 cm/an sur les 2 dernières années,
- Age chronologique > 2 ans
- Débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73 m²,
- Signes pubertaires absents ou minimes,
- Age osseux < 11 ans chez la fille et < 13 ans chez le garçon,
- Traitement symptomatique de l'IRC depuis au moins 1 an.
- Absence de maladie maligne active.

Le gain de croissance après la première année de traitement par rhGH doit avoir été d'au moins 2 cm par rapport à l'année précédant son instauration. Les années suivantes, la vitesse de croissance doit être au moins égale à la moyenne pour l'âge et supérieure à celle objectivée avant traitement. La posologie initiale pourra être augmentée si nécessaire dans les limites de celles préconisées par l'AMM.

Le traitement sera arrêté définitivement en cas de :

- Apparition ou évolution d'un processus tumoral ;
- Vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an, quel que soit l'âge ;
- Soudure des épiphyses sur les radiographies ;
- Transplantation rénale.

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

Les causes organiques ou les traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être recherchés et exclus avant de commencer le traitement par rhGH.

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'instauration du traitement par rhGH qui doivent tous être réunis, sont :

- Taille justifiant l'instauration du traitement ≤ -3 DS pour l'âge chronologique,
- Taille à la naissance inférieure à -2 DS pour l'âge gestationnel,

- 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 < - 1 DS par rapport à la taille attendue en fonction des tailles des parents.

Les enfants traités par rhGH seront suivis tous les 3 mois en consultation dont une fois par an avec le spécialiste pour évaluer l'efficacité de ce traitement et l'intérêt de sa poursuite.

Les critères d'arrêt du traitement sont :

- Apparition ou évolution d'un processus tumoral ;
- Après la première année de traitement, une vitesse de croissance < + 1 DS ;
- Vitesse de croissance < 2 cm/an ;
- Soudure des épiphyses sur les radiographies.

Patients ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX

L'instauration du traitement par rhGH ne doit se faire qu'en présence d'une petite taille $\leq - 2$ DS pour l'âge chronologique associée à des signes cliniques (tels une dysmorphie, des déformations articulaires par exemple) chez des enfants dont le déficit du gène SHOX aura été confirmée par un test génétique.

Une fois par an, le spécialiste devra réévaluer l'intérêt du traitement par hormone de croissance.

Le traitement sera arrêté définitivement en cas de :

- Apparition ou évolution d'un processus tumoral ;
- Après la première année de traitement, une vitesse de croissance < + 1 DS ;
- Vitesse de croissance < 2 cm/an ;
- Soudure des épiphyses sur les radiographies.

Déficit en GH de l'adulte

La recherche d'un déficit en GH de l'adulte ne doit être réalisée que chez les patients avec une pathologie évoquant un déficit somatotrope et ayant obligatoirement :

- soit une pathologie hypothalamo-hypophysaire opérée ou non,
- soit subi un traumatisme crânien,
- soit subi une radiothérapie cérébrale,
- soit eu un déficit somatotrope dans l'enfance.

Il n'y a pas de donnée pour justifier l'instauration d'un traitement par rhGH chez l'adulte de plus de 60 ans.

Le test d'hypoglycémie insulinique et le test de GHRH-arginine sont les tests dynamiques de choix, sachant que ce dernier est moins fiable chez les patients avec un déficit suspecté d'origine hypothalamique. Le test de stimulation au glucagon peut être utilisé en deuxième intention.

Les tests dynamiques chez les patients obèses ou de plus de 50 ans sont en général moins fiables, étant particulièrement susceptibles aux faux positifs. De ce fait, l'utilisation de valeurs seuil adaptés à l'IMC et à l'âge est nécessaire pour établir le diagnostic. La réalisation d'un deuxième test dynamique ou la détection d'un taux d'IGF-1 faible pour l'âge et le sexe augmentent la certitude du diagnostic chez ces patients.

Chez les patients avec un antécédent de déficit somatotrope sévère débuté dans l'enfance suite à des lésions structurelles ou à des anomalies génétiques prouvées, deux épreuves dynamiques sont nécessaires. Néanmoins, la détection d'un taux faible d'IGF-1 (< 2SDS) pour l'âge et le sexe au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance, peut être une condition suffisante pour établir le diagnostic d'un déficit somatotrope sévère chez ces patients.

La présence simultanée d'un déficit dans au moins trois axes pituitaires peut être à elle seule une preuve suffisante du diagnostic.

Le traitement substitutif des autres déficits hormonaux devra être adapté et stable depuis trois mois avant de rechercher puis de traiter un déficit somatotrope.

Le traitement par rhGH est justifié seulement si toutes les conditions suivantes sont remplies :

- les résultats des tests biologiques appropriés (ci-dessus) sont en dessous des seuils validés pour établir un diagnostic de déficit somatotrope sévère.
- le patient a une détérioration marquée de la qualité de vie (fatigabilité, difficulté à l'effort) ainsi qu'une modification de la composition corporelle (adiposité abdominale avec augmentation du rapport taille/hanches).
- si le déficit somatotrope a débuté à l'âge adulte, il doit être associé à au moins un autre déficit hormonal dûment diagnostiqué (hormis l'hypoprolactinémie)

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

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 1 à 2 mois ; la dose de rhGH doit être adaptée en fonction de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF-1. La dose minimale efficace devra être utilisée.

L'instauration du traitement avec des doses faibles associées à l'augmentation progressive tous les 1 à 2 mois permet de réduire la survenue d'effets indésirables.

En fonction des résultats et de la tolérance, la posologie pourra être augmentée en l'espace de 3 à 6 mois sans dépasser les doses maximales préconisées par l'AMM.

Les patients doivent être informés des effets indésirables (cf. RCP). En cas d'effets indésirables persistants, les posologies doivent d'abord être diminuées, puis l'arrêt du traitement devra être discuté.

La somatotropine est contre indiquée en cas de processus tumoral évolutif.

Dans le cas d'un antécédent 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 rhGH.

Dans les autres cas d'antécédent tumoral et avant d'instaurer un traitement substitutif, il convient de s'assurer de la non reprise du processus évolutif par une période de surveillance préalable à l'instauration du traitement, dont la durée est à déterminer avec les oncologues et/ou les neurochirurgiens et en faisant appel à l'imagerie (IRM).

Il est rappelé que l'administration de rhGH à des patients non-déficitaires (ou avec un diagnostic incertain) ou le non-respect de la posologie et la surveillance du taux d'IGF-1, peuvent être associés à une iatrogénie importante, les niveaux supra-physiologiques de GH pouvant être associés notamment à l'apparition d'un diabète ou des troubles cardiaques. Le profil de tolérance de la somatotropine dans ces situations reste largement méconnu.

Suivi du traitement

Il n'existe toujours pas de critère validé pour évaluer l'efficacité de la rhGH chez l'adulte. L'amélioration est essentiellement subjective (amélioration de la qualité de vie, diminution de la fatigabilité...).

Les patients traités par la GH doivent cependant être régulièrement suivis avec recueil tous les 1 à 2 mois du poids, de la circonférence-taille/hanche, de la pression artérielle jusqu'à ce que les doses optimales de rhGH soient stabilisées. A partir de ce moment, les visites peuvent être semestrielles.

Les fonctions surrénalienne et thyroïdienne doivent être surveillées pendant le traitement.

Chez les patients diabétiques il n'est pas exclu un effet sur la tolérance au glucose et une surveillance de l'efficacité des traitements normo-glycémisants doit être de mise.

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.

Lorsqu'il est décidé de traiter par GH un déficit secondaire à une lésion intracrânienne, les patients devront être suivis régulièrement 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 vérifiés au moins 1 fois par an et seront également pris en compte pour évaluer l'intérêt de poursuivre le traitement.

5. SMR/ASMR (*)

La Commission de la transparence a réévalué ces médicaments le 17 juin 2015. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

Service médical rendu

Le service médical rendu par les spécialités UMATROPE chez les enfants ayant un déficit en GH est important.

Le service médical rendu par les spécialités UMATROPE chez les adultes ayant un déficit en GH est modéré.

Le service médical rendu par les spécialités UMATROPE chez les enfants ayant un syndrome de Turner, une insuffisance rénale chronique est important.

Le service médical rendu par les spécialités UMATROPE chez les enfants ayant un déficit du gène SHOX est modéré.

Le service médical rendu par les spécialités UMATROPE 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 et dont le retard de croissance (taille actuelle) est inférieur ou égal à -3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS, est faible.

Amélioration du service médical rendu

UMATROPE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du syndrome de Turner, de l'insuffisance rénale chronique (7 décembre 2011).

UMATROPE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique chez l'enfant né petit pour l'âge gestationnel et du déficit en gène SHOX (7 décembre 2011).

Auparavant, la commission de la transparence s'était prononcée dans les autres indications :

UMATROPE apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le déficit de l'enfant (9 octobre 1996)

UMATROPE apporte une amélioration du service médical rendu modeste (ASMR III) dans le déficit de l'adulte (31 mai 2000).

6. Prix et remboursement des présentations disponibles

Coût de traitement :

N° CIP	PRÉSENTATION	PPTTC en euros
34009 342 159 3 3	UMATROPE 12 mg/3 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose, poudre en cartouche + 3,15 ml de solvant en seringue (B/1)	369,43
34009 342 160 1 5	UMATROPE 24 mg/3 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose, poudre en cartouche + 3,15 ml de solvant en seringue (B/1)	719,30
34009 342 158 7 2	UMATROPE 6 mg/3 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche multidose, poudre en cartouche + 3,15 ml de solvant en seringue (B/1)	188,37

Taux de remboursement : 100 %.

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...).

(*) Cf. avis de la CT du 03/10/2012, consultable sur le site de la HAS :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux ? cid=c_5267

(**) Cf RCP :

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

consultables sur la base de données publique des médicaments : <http://www.medicaments.gouv.fr>

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à : Haute Autorité de santé, DEMESP, 5, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex.