

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

#### Arrêté du 15 mars 2013 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : AFSS1305972A

La ministre des affaires sociales et de la santé et le ministre délégué auprès du ministre de l'économie et des finances, chargé du budget,

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 13 avril 2005 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;

Vu les avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour GENOTONORM figure en annexe II du présent arrêté.

**Art. 2.** – La fiche d'information thérapeutique relative à GENOTONORM qui figurait en annexe II de l'arrêté du 13 avril 2005 susvisé est abrogée.

**Art. 3.** – 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 ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 15 mars 2013.

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

Pour la ministre et par délégation :

*Le chef de service,  
adjoint au directeur  
de la sécurité sociale,  
F. GODINEAU*

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

*Le ministre délégué  
auprès du ministre de l'économie et des finances,  
chargé du budget,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le chef de service,  
adjoint au directeur  
de la sécurité sociale,  
F. GODINEAU*

## A N N E X E S

## A N N E X E I

(4 inscriptions)

Sont inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux les spécialités suivantes, pour lesquelles la participation de l'assuré est supprimée au titre du premier alinéa de l'article R. 322-2 du code de la sécurité sociale.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont, pour les spécialités visées ci-dessous, celles qui figurent à l'autorisation de mise sur le marché à la date de publication du présent arrêté.

CODE CIP	PRÉSENTATION
34009 497 420 7 3	GENOTONORM 12 mg (somatropine), poudre et solvant en cartouche à double compartiment insérée dans un stylo prérempli GoQuick (B/1) (laboratoires PFIZER)
34009 497 421 3 4	GENOTONORM 12 mg (somatropine), poudre et solvant en cartouche à double compartiment insérée dans un stylo prérempli GoQuick (B/5) (laboratoires PFIZER)
34009 497 418 2 3	GENOTONORM 5,3 mg (somatropine), poudre et solvant en cartouche à double compartiment insérée dans un stylo prérempli GoQuick (B/1) (laboratoires PFIZER)
34009 497 419 9 1	GENOTONORM 5,3 mg (somatropine), poudre et solvant en cartouche à double compartiment insérée dans un stylo prérempli GoQuick (B/5) (laboratoires PFIZER)

Ces spécialités sont prescrites conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

## A N N E X E II

## FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

GENOTONORM (somatropine)

(Laboratoire PFIZER)

1. *Médicament d'exception*

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. art. 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](http://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).

2. *Indications remboursables (\*)*

Chez l'enfant :

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.

Retard de croissance lié à un syndrome de Turner.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.

Retard de croissance (taille actuelle  $\leq -3$  DS et taille parentale 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.

Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.

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.

### 3. 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.

### 4. Modalités d'utilisation (\*\*)

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

Date des AMM :

GENOTONORM 5,3 mg : 11 mars 1991.

GENOTONORM 12 mg : 12 novembre 1992.

GENOTONORM MINIQUEL : 9 juillet 1997.

GENOTONORM stylo prérempli GOQUICK 12 mg et 5,3 mg : 12 mai 2011.

### 5. Stratégie thérapeutique (\*)

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

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

- un diagnostic de déficit en GH dûment prouvé par des explorations appropriées ;
- une taille  $\leq -2$  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 trois 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

#### Enfant non déficitaire en GH

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  $\leq -2$  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 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  $\leq -2$  DS ou ralentissement de la vitesse de croissance  $< 2$  cm/an sur les deux dernières années ;
- âge chronologique  $> 2$  ans ;
- débit de filtration glomérulaire  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ;
- enfants prépubères ou en début de puberté ;
- âge osseux  $< 13$  ans chez la fille et  $< 14$  ans chez le garçon ;
- traitement symptomatique de l'IRC depuis au moins un 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 :

- d'apparition ou d'évolution d'un processus tumoral ;
- de vitesse de croissance sous traitement inférieure à 3 cm/an, quel que soit l'âge ;
- de soudure des épiphyses sur les radiographies ;
- de 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 :

- la taille justifiant l'instauration du traitement  $\leq -3$  DS pour l'âge chronologique ;
- la taille à la naissance inférieure à  $-2$  DS pour l'âge gestationnel ;
- les 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 ;
- la taille  $< -1$  DS par rapport à la taille attendue en fonction de la taille des parents.

Les enfants traités par rhGH seront suivis tous les trois 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 :

- l'apparition ou l'évolution d'un processus tumoral ;
- après la première année de traitement, une vitesse de croissance  $< +1$  DS ;
- la vitesse de croissance  $< 2$  cm/an ;
- la soudure des épiphyses sur les radiographies.

Retard de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi :

Le diagnostic du syndrome de Prader-Willi établi sur des arguments cliniques doit être confirmé par un test génétique.

La prise en charge des enfants ayant un syndrome de Prader-Willi est multiple (endocrinologique, psychologique, orthophonique, ORL, psychomoteur et alimentaire) et doit être coordonnée par un endocrinologue pédiatre.

Les experts recommandent d'instaurer le traitement par rhGH dès le diagnostic en raison de ses effets bénéfiques observés mais non démontrés, sur le développement global de l'enfant. Actuellement les données ne permettent pas de continuer l'utilisation de l'hormone de croissance après l'âge de 16 ans, en l'absence de déficit en rhGH.

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

Le traitement doit être interrompu définitivement en cas d'apparition d'un processus tumoral.

#### 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 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 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 si :

- le déficit est biologiquement prouvé par les tests appropriés ; et
- 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).

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 (IGF 1) normale pour le sexe et l'âge.

Au début du traitement, les patients doivent être évalués tous les un à deux 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 un à deux 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 trois à six mois sans dépasser les doses maximales préconisées par l'AMM.

Les patients doivent être informés des effets indésirables. 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).

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 un à deux mois du poids, de la circonférence taille/hanches, 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.

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 une fois par an et seront également pris en compte pour évaluer l'intérêt de poursuivre le traitement.

#### 6. SMR/ASMR (\*)

La Commission de la transparence a réévalué ces médicaments le 3 octobre 2012. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

## Service médical rendu

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

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

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

Le service médical rendu par les spécialités GENOTONORM 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

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

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

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

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

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

## 7. Prix et remboursement des présentations disponibles

Coût de traitement :

CODE CIP	PRÉSENTATION	PRIX PUBLIC TTC
34009 343 844 1 7	GENOTONORM MiniQuick 0,6 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7)	136,24 €
34009 343 845 8 5	GENOTONORM MiniQuick 0,8 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7)	180,22 €
34009 343 846 4 6	GENOTONORM MiniQuick 1 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7)	222,79 €
34009 343 847 0 7	GENOTONORM MiniQuick 1,2 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7)	265,27 €
34009 343 848 7 5	GENOTONORM MiniQuick 1,4 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7)	307,74 €
34009 343 849 3 6	GENOTONORM MiniQuick 1,6 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7)	350,21 €
34009 343 850 1 8	GENOTONORM MiniQuick 1,8 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7)	392,68 €
34009 343 851 8 6	GENOTONORM MiniQuick 2 mg/0,25 ml (somatropine), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment dans une seringue + aiguille (B/7)	435,16 €
34009 349 755 0 9	GENOTONORM 5,3 mg/1 ml (somatropine) avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment (B/1)	170,80 €
34009 341 996 9 1	GENOTONORM 12 mg/1 ml (somatropine) avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche à double compartiment (B/1)	374,48 €

CODE CIP	PRÉSENTATION	PRIX PUBLIC TTC	PRIX PUBLIC TTC au 1 <sup>er</sup> juin 2013
34009 497 418 2 3	GENOTONORM 5,3 mg (somatropine), poudre et solvant en cartouche à double compartiment insérée dans un stylo prérempli GoQuick (B/1) (laboratoires PFIZER)	180,71 €	170,80 €
34009 497 419 9 1	GENOTONORM 5,3 mg (somatropine), poudre et solvant en cartouche à double compartiment insérée dans un stylo prérempli GoQuick (B/5) (laboratoires PFIZER)	842,43 €	797,42 €
34009 497 420 7 3	GENOTONORM 12 mg (somatropine), poudre et solvant en cartouche à double compartiment insérée dans un stylo prérempli GoQuick (B/1) (laboratoires PFIZER)	393,91 €	374,48 €
34009 497 421 3 4	GENOTONORM 12 mg (somatropine), poudre et solvant en cartouche à double compartiment insérée dans un stylo prérempli GoQuick (B/5) (laboratoires PFIZER)	1844,87 €	1753,47 €

Taux de remboursement : 100 %.

(\*) Cf. avis de la CT du 3 octobre 2012, consultable sur le site de la HAS :  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c\\_5267](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>

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à la Haute Autorité de santé, DEMESP, 2, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex.