

## **FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE**

### **MÉDICAMENT D'EXCEPTION**

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. Article R163-2 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).

### **OMNITROPE**

Laboratoire SANDOZ

DCI	somatropine
-----	-------------

## **01 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

Traitemen 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.

## 02 CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE\*\*

---

### 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.

## 03 MODALITES D'UTILISATION\*\*

---

Voir RCP (Voir RCP (<http://www.ema.europa.eu/>)

Date des AMM : 19/09/2007 et 20/04/2007

## 04 STRATEGIE THERAPEUTIQUE\*

---

### 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  $\leq -2$  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 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 précédent 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 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 constatée 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 2 dernières années,
- Age chronologique  $> 2$  ans,
- Débit de filtration glomérulaire  $< 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ ,
- Enfants prépubères ou en début de puberté,
- Age osseux  $< 13$  ans chez la fille et  $< 14$  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 précédent 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  $\leq - 3$  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.

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 (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'IGF1. 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).

## 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.

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 récidive. Toute récidive 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.

## 05 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 OMNITROPE chez les enfants ayant un déficit en GH est important.

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

Le service médical rendu par les spécialités OMNITROPE 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 OMNITROPE 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**

OMNITROPE 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).

OMNITROPE 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 indications du déficit de l'enfant et de l'adulte par un ASMR global dans toutes les indications :

OMNITROPE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité GENOTONORM (3 janvier 2007).

## 06 PRIX ET REMBOURSEMENT DES PRESENTATIONS DISPONIBLES

### Coût de traitement

Nom et Dose	Voie d'administration	Conditionnement	Code CIP	Prix TTC ou CTJ ou cure
OMNITROPE 10mg/1,5ml, solution injectable	Sous cutanée	B/1 cartouche de 1,5 ml	CIP : 382 944-3	
OMNITROPE 10mg/1,5ml, solution injectable	Sous cutanée	B/5 cartouches de 1,5 ml	CIP : 382 946-6	
OMNITROPE 10mg/1,5ml, solution injectable	Sous cutanée	B/10 cartouches de 1,5ml	CIP : 382 947-2	
OMNITROPE 5mg/1,5ml, solution injectable	Sous cutanée	B/1 cartouche de 1,5 ml	CIP : 380 548-3	
OMNITROPE 5mg/1,5ml, solution injectable	Sous cutanée	B/5 cartouches de 1,5 ml	CIP : 380 550-8	
OMNITROPE 5mg/1,5ml, solution injectable	Sous cutanée	B/10 cartouches de 1,5ml	CIP : 380 551-4	
OMNITROPE 15mg/1,5ml, solution injectable	Sous cutanée	B/1 cartouche en verre de 1,5 ml	CIP : 216 877-8	
OMNITROPE 15mg/1,5ml, solution injectable	Sous cutanée	B/5 cartouches en verre de 1,5 ml	CIP : 216 878-4	
OMNITROPE 15mg/1,5ml, solution injectable	Sous cutanée	B/10 cartouches en verre de 1,5ml	CIP : 216 879-0	

Le coût de traitement est renseigné par la DSS.

### Taux de remboursement

Le taux de remboursement est renseigné par la DSS.

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

\*\* Cf RCP :

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à :

**Haute Autorité de santé – DEMESP**

2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex