



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} mars 2006

SAIZEN 1,33 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable
1 flacon en verre - 1 ampoule en verre de 1 ml : 341 930-8

SAIZEN CLICKEASY 8 mg/1,37 ml, poudre et solvant pour solution injectable en multidose
1 flacon en verre - 1 cartouche en verre de 1,37 ml préassemblés dans un dispositif de reconstitution : 356 761-2

SERONO FRANCE SA

somatropine

Liste I

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

Date des AMM :

SAIZEN 1,33 mg/ml : 03/04/1989 rectifiée le 06/10/05
SAIZEN CLICKEASY 8 mg/1,37 ml : 17/12/1998 rectifiée le 12/10/05

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication « retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel » .

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

somatropine (mammifere/souris/cellules c127)

1.2. Originalité

SAIZEN est la 4^{ème} hormone de croissance à demander l'inscription dans une indication comparable, après MAXOMAT, GENOTONORM et NORDITROPINE.

1.3. Indications

SAIZEN est indiqué pour traiter

- le retard de croissance lié à un déficit ou une absence de sécrétion d'hormone de croissance endogène, chez l'enfant.
- le retard de croissance chez les filles atteintes de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) confirmé par analyse chromosomique.
- le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique (IRC), chez l'enfant prépubère.
- **le retard de croissance (taille actuelle < -2,5 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.**
- Traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance documenté par un test dynamique démontrant le déficit somatotrope. Les patients doivent également remplir les 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 somatotrope doit être confirmé avant de débiter le traitement substitutif par SAIZEN.

Déficit acquis à l'âge adulte :

Les patients doivent présenter un déficit somatotrope secondaire à une atteinte hypothalamique ou hypophysaire et au moins un autre déficit hormonal (excepté la prolactine) et un traitement substitutif adéquat aura dû être instauré, avant de débiter le traitement substitutif par hormone de croissance.

1.4. Posologie

SAIZEN CLICKEASY 8 mg/1,37 ml est destiné à un usage multidose.

SAIZEN 1,33 mg/ml est destiné à un usage unique.

La posologie de SAIZEN doit être adaptée à chaque patient, en fonction de la surface corporelle (m²) ou du poids corporel (kg).

Il est recommandé d'administrer SAIZEN au moment du coucher selon la posologie suivante :

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

La dose quotidienne recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (ou 1 mg/m²/jour correspondant à 0,1 UI/kg/jour ou 3 UI/m²/jour) administrés par voie sous-cutanée.

Durée du traitement :

le traitement est habituellement recommandé jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte.

Le traitement devra être interrompu après la première année si la vitesse de croissance est inférieure à +1 DS. Il devra être interrompu si la taille finale est atteinte (vitesse de croissance < 2 cm/an) et, lorsqu'une confirmation s'avère nécessaire, si l'âge osseux est > 14 ans (filles) ou > 16 ans (garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

Cf. RCP pour les autres indications.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

H : HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES
H01 : HORMONES HYPOPHYSAIRES, HYPOTHALAMIQUES ET ANALOGUES
H01A : HORMONES DE L'ANTE HYPOPHYSE ET ANALOGUES
H01AC : SOMATROPINE ET AGONISTES DE LA SOMATROPINE
H01AC01 : Somatropine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Indication comparable remboursable :

MAXOMAT 4UI (1,3 mg) : Retard de croissance intra-utérin (taille de naissance inférieure ou égale à -2 DS pour le terme) chez les enfants ayant une taille inférieure ou égale à -3 DS (chez les filles âgées de 3 à 8 ans et les garçons âgés de 3 à 10 ans).»

GENOTONORM ET NORDITROPINE : Retard de croissance (taille actuelle inférieure ou égale à - 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.

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : sans objet, NORDITROPINE et GENOTONORM venant d'être inscrits dans cette indication.

Le plus économique en coût de traitement : NORDITROPINE (toutes indications confondues)

Les derniers inscrits : NORDITROPINE et GENOTONORM (JO du 28 avril 2005)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1 Le laboratoire a déposé les résultats de 2 études terminées (GF 4001 et GF 6283) ainsi que le rapport intermédiaire d'une étude prévue pour se terminer en 2011 (IMP 20184), lors de l'obtention de la taille finale des enfants inclus.

Les enfants inclus dans ces études ont été traités par SAIZEN à une posologie supérieure à celle préconisée dans le RCP :

- Etude GF 4001 : 98 enfants ont été traités par SAIZEN pendant 3 ans à la dose de 0,067 mg/kg/jour.
- Etude GF 6283 : 58 enfants ont été randomisés en 2 groupes de traitement : soit traitement continu par SAIZEN à la dose de 0,067 mg/kg/jour, pendant 2 ans, suivi d'une période d'observation de 2 ans, soit traitement discontinu par SAIZEN à 0,067 mg/kg/jour, années 1 et 3, et périodes d'observation les années 2 et 4.
- Etude IMP 20184 : les 91 enfants inclus dans cette étude avaient déjà participé aux études précédentes et étaient traités par SAIZEN à la dose de 0,067 mg/kg/j, soit en continu, soit en discontinu, ou simplement observés sans traitement, en fonction de leur âge osseux.

Du fait des posologies utilisées ne correspondant pas au RCP, les résultats de ces études ne seront pas détaillés.

Tolérance :

Cinq enfants ont arrêté prématurément le traitement au cours des études GF 4001, GF 6283 et IMP 20184.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des infections des voies aériennes supérieures.

Il a été noté de rares cas de diminution de la sensibilité à l'insuline.

3.2 Le laboratoire a également déposé une méta-analyse uniquement publiée sous forme de poster (Crabbé 2005 – ESPE Lyon 2005 – Poster P1-177) et comparant de façon indirecte les résultats de 10 études réalisées chez 469 patients, traités pendant 2 ans ou plus à des doses allant de 0 à 0,067 mg/kg/j. Cette publication ne permet pas de différencier SAIZEN des autres hormones de croissance et ne sera pas détaillée.

Globalement, l'efficacité sur la taille définitive n'a pas été démontrée et les effets psychosociaux n'ont pas été évalués. Il existe une incertitude sur la tolérance à long terme de l'hormone de croissance chez les enfants non déficitaires.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service Médical Rendu (SMR)

Le retard de croissance chez les enfants nés petits n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus peut dégrader la qualité de vie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

D'autres hormones de croissance ont cette indication.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'insuffisance de données concernant l'effet de SAIZEN sur la taille définitive, la composition corporelle définitive, l'amélioration des paramètres psychosociaux ou la qualité de vie des enfants traités, l'appréciation de l'impact de santé publique de cette spécialité est impossible. De plus, il existe une incertitude sur la tolérance à long terme de l'hormone de croissance chez des enfants non déficitaires qui ne permet pas d'exclure un impact négatif en termes de santé publique. En conséquence, il n'existe pas d'intérêt de santé publique attendu pour ces spécialités.

Le service médical rendu par SAIZEN dans cette indication est modéré.

Ce service médical rendu est provisoire et la Commission de la Transparence souhaite ré-évaluer les hormones de croissance ayant une indication similaire, dans les meilleurs délais.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans cette extension d'indication, SAIZEN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités NORDITROPINE et GENOTONORM.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La petite taille ne constitue pas en soi une maladie. La décision de recourir à une supplémentation par hormone de croissance doit être prise avec prudence chez les enfants qui n'ont pas de déficit. 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.

Une partie du gain de taille pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte.

4.4. Population cible

Deux étapes sont nécessaires pour déterminer la population cible dans cette indication :

1. Estimation du nombre d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel (taille de naissance < -2 DS)
 - D'après l'INSEE, le nombre de naissances a été de 792 600 en 2003 en France.
 - Environ 3% des nouveau-nés auraient une taille inférieure à - 2 DS (correspondant au 3^e percentile) Une étude suédoise (Albertsson-Wikland et al, 1994) confirme ce résultat.
2. Estimations du nombre d'enfants n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus
 - La majorité des enfants nés petits pour l'âge gestationnel rattrapent spontanément leur taille dans les deux premières années de vie, seuls 10% garderaient une taille inférieure à 2 DS (avis d'experts).
 - Selon une étude de cohorte française (Hagenau), environ 3% des enfants nés petits pour l'âge gestationnel garderont une taille < - 2,5 DS.
 - On fait donc l'hypothèse que moins de 3% des enfants gardent une taille inférieure ou égale à -3 DS.

Sur ces bases, le nombre de nouveaux cas dans cette indication serait au maximum de 700 enfants chaque année.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable provisoire à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, dans l'attente de la ré-évaluation du SMR des hormones de croissance ayant cette indication ou une indication similaire.

4.5.1. Périmètre de remboursement

La Commission de la Transparence ne recommande le remboursement de l'hormone de croissance dans cette indication que pour les enfants avec retard de croissance (taille actuelle inférieure ou égale à - 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.

SERONO a déjà pris l'engagement, auprès des autorités de santé des différents états membres impliqués dans la procédure de reconnaissance mutuelle, de mettre en place une étude de suivi auprès de 200 enfants nés petits pour l'âge gestationnel, jusqu'à 10 ans après l'arrêt du traitement. L'objectif est d'évaluer les risques de survenue de cancer ou de diabète.

La Commission de la Transparence subordonnera une éventuelle confirmation de son avis favorable, à la mise en place d'une étude de suivi et à ses résultats. Cette étude devrait permettre de décrire :

- les caractéristiques des patients recevant ce traitement
- l'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt
- l'effet sur la croissance et sur la taille définitive des enfants
- la survenue d'effets indésirables

4.5.2. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.3. Taux de remboursement dans cette extension d'indication : 35%

4.5.4. Médicament d'exception :

La Commission de la Transparence souhaite que ces spécialités bénéficient du statut de médicament d'exception dans cette indication.