

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**GENOTONORM, NORDITROPINE, NUTROPINAQ, OMNITROPE, SAIZEN, UMATROPE, ZOMACTON**

(somatotropine), hormone de croissance synthétique

Maintien de l'avis favorable au remboursement chez l'enfant non déficitaire en hormone de croissance

Progrès thérapeutique mineur dans l'insuffisance rénale chronique, le syndrome de Turner et le syndrome de Prader-Willi

Pas d'avantage clinique démontré dans le déficit du gène SHOX et chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA)

L'essentiel

- ▶ Sept spécialités d'hormone de croissance (GH) synthétique ont l'AMM chez l'enfant dans une ou plusieurs situations en l'absence de déficit en GH (*voir tableau*) : syndrome de Turner, insuffisance rénale chronique, enfants nés petits pour l'âge gestationnel n'ayant pas rattrapé ce retard à l'âge de 4 ans ou plus (SGA), syndrome de Prader-Willi, déficit du gène SHOX.
- ▶ Le gain de taille obtenu avec la GH est de faible amplitude et la démonstration de cette efficacité est de faible niveau de preuve.
- ▶ L'intérêt clinique de la GH est faible dans le SGA, modéré dans le déficit en gène SHOX et important dans le syndrome de Turner, le syndrome de Prader-Willi et l'insuffisance rénale chronique.
- ▶ Dans toutes les situations cliniques, le risque de surmortalité observé chez des adultes majoritairement déficients ayant été traités par GH dans l'enfance doit rendre la prescription prudente.

Place de l'hormone de croissance dans les différentes pathologies

- **Cinq pathologies** où il n'y a pas de déficit en GH sont concernées par un traitement par hormone de croissance. Cette prescription n'est qu'un des aspects de la prise en charge multidisciplinaire de ces pathologies.
 - L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une maladie très rare chez l'enfant. Ses conséquences menacent le pronostic vital (anémie, hyperkaliémie, acidose métabolique, troubles du métabolisme phosphocalcique, complications osseuses et cardiovasculaires). Le retard de croissance staturale est un aspect spécifique à l'enfant et doit être pris en charge avant la greffe.
 - Le syndrome de Turner est une maladie génétique rare qui s'accompagne, outre d'une petite taille, de différents troubles, notamment cardiovasculaires.
 - Le syndrome de Prader-Willi est une maladie génétique rare qui associe retard de croissance, difficultés d'apprentissage, troubles du comportement et obésité. Seuls 20 à 30 % de ces patients ne sont pas déficients en GH.
 - La mutation du gène SHOX s'accompagne d'une petite taille (de sévérité clinique très variable) et de déformations osseuses.
 - Les enfants nés petits pour l'âge gestationnel n'ayant pas rattrapé ce retard à l'âge de 4 ans (SGA) ont une petite taille isolée d'origine inconnue. La GH ne peut être prise en charge que chez les enfants particulièrement petits (taille < -3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS).
- Dans tous les cas, **le bon usage des hormones de croissance** est le suivant :
 - Prescription restreinte aux seules indications de l'AMM
 - Respect strict des posologies
 - Arrêt du traitement après 1 an si la vitesse de croissance reste < 1 DS ou < 2 cm par an (non répondeurs)
 - Réévaluation systématique du traitement après 1 à 2 ans, lorsque le recul sur l'évolution de la croissance est suffisant.

Données cliniques

- Une méta-analyse ayant étudié l'effet de la GH, principalement sur la taille finale, a montré, par rapport à l'absence de traitement :
 - dans le syndrome de Turner, un gain sur la taille finale de +1,15 SDS [0,73 ; 1,57] ;
 - dans l'IRC, un gain de taille en fin d'essai avant la greffe rénale de +0,73 SDS [0,33 – 1,12], mais l'effet sur la taille finale n'est pas disponible ;
 - dans le syndrome de Prader-Willi, un gain de taille en fin d'essai de +1,00 SDS [0,33 – 1,67], mais l'effet sur la taille finale n'est pas disponible ;
 - chez les enfants SGA, un gain sur la taille finale de + 0,6 SDS [0,23 ; 0,97] ;
 - dans le déficit en gène SHOX, un gain de taille en fin d'essai de +0,90 SDS [0,35 – 1,45], mais l'effet sur la taille finale n'est pas disponible.
- Les résultats des études observationnelles vont dans le même sens.
- En termes de tolérance, un risque de surmortalité associé à la GH chez des adultes traités par GH dans l'enfance, majoritairement pour un déficit en GH, a été évoqué dans une étude observationnelle, avec une relation effet-dose. Des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir conclure avec un niveau de preuve suffisant.

Conditions particulières de prescription

- Prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans des services spécialisés en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

Intérêt des médicaments

- Le service médical rendu* par ces spécialités n'est important que dans le syndrome de Turner, l'insuffisance rénale chronique et le syndrome de Prader-Willi.
Il est modéré chez les enfants ayant un déficit du gène SHOX.
Il est faible dans le SGA.
- Ces spécialités apportent 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.
Elles n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique dans le SGA et dans le déficit en gène SHOX.
- Avis favorable au maintien du remboursement en ville et de la prise en charge à l'hôpital.

Indications chez l'enfant des différentes spécialités à base de somatropine

	Déficit en hormone de croissance	Syndrome de Turner	Insuffisance rénale (enfant prépubère)	Insuffisance rénale (enfant pubère)	Syndrome de Prader-Willi	Déficit du gène SHOX	SGA
GÉNOTONORM	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui
NORDITROPINE	oui	oui	oui	non	non	non	oui
NUTROPINAQ	oui	oui	oui	non	non	non	non
OMNITROPE	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui
SAIZEN	oui	oui	oui	non	non	non	oui
UMATROPE	oui	oui	oui	non	non	oui	oui
ZOMACTON	oui	oui	non	non	non	non	non

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

