



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 18 SEPTEMBRE 2019

*somatropine*  
GENOTONORM et GENOTONORM MINQUICK  
NORDITROPINE  
NUTROPINAQ  
UMATROPE

Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription

#### ► L'essentiel

*Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement du déficit en hormone de croissance (GH) chez l'adulte.*

Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données.
Indication concernée	Traitement du <u>déficit en hormone de croissance (GH) chez l'adulte.</u>
Conclusion	<p>La Commission estime que les données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de ses avis précédents du :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 22 juillet 2015 pour GENOTONORM,</li> <li>- 2 décembre 2015 pour NORDITROPINE,</li> <li>- 21 janvier 2015 pour NUTROPINAQ,</li> <li>- 17 juin 2015 pour UMATROPE.</li> </ul> <p>En conséquence, le service médical rendu par ces spécialités <u>reste modéré</u> dans le traitement substitutif chez l'adulte ayant un déficit en hormone de croissance.</p>

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de l'examen des spécialités à base de somatropine (ou hormone de croissance, GH) GENOTONORM, NORDITROPINE, NUTROPINAQ et UMATROPE suite au dépôt des résultats des analyses complémentaires des études post-inscription, concernant l'utilisation des hormones de croissance chez l'adulte ayant un déficit en GH.

### ► Déficit en GH chez l'adulte

Le déficit en GH à l'âge adulte peut être lié soit à un déficit de l'enfant qui se prolonge à l'âge adulte, soit, plus fréquemment, à un déficit acquis après l'adolescence, idiopathique ou secondaire à une tumeur de l'hypophyse (l'adénome est la cause la plus fréquente) ou de la région hypophysaire ou plus rarement à un traumatisme crânien sévère. Le déficit en GH est fréquemment associé à d'autres déficits hormonaux.

Cliniquement, les adultes atteints de déficit en GH présentent des anomalies métaboliques et lipidiques, une modification de la composition corporelle (augmentation de la masse grasse et diminution de la masse maigre), une diminution la densité osseuse et une diminution de la force musculaire. Ils présentent également une atteinte psychosociale avec en particulier asthénie psychique et physique.

L'objectif du traitement par l'hormone de croissance est d'avoir une action sur la qualité de vie, la composition corporelle, les facteurs lipidiques et le risque cardiovasculaire.

D'après les recommandations internationales<sup>1,2</sup>, le déficit en GH est défini biologiquement et ne doit pas être recherché en dehors d'un contexte clinique évocateur.

Un seul test de stimulation en faveur d'un déficit est généralement suffisant pour établir le diagnostic. Les patients qui ont trois déficits ou plus en hormone hypophysaire et un taux d'IGF1 abaissé ont 97% de risque d'être déficitaire en GH et n'ont pas besoin d'un test de stimulation pour la confirmation du diagnostic.

La prescription de somatropine est encadrée par une Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

### ► Rappel des résultats d'efficacité initiaux

En 1996, lors des demandes d'inscription des premières spécialités à base de somatropine (GENOTONORM et NORDITROPINE) dans l'indication du déficit de l'adulte, des études randomisées en double aveugle versus placebo avaient été réalisées sur des durées maximales de 12 mois. Elles avaient été complétées par des études ouvertes chez des patients adultes atteints de déficit de différentes étiologies (déficit depuis l'enfance ou acquis à l'âge adulte) et substitués pour les autres atteintes hypophysaires si nécessaire.

Les conclusions étaient que « l'efficacité du traitement par somatropine est notable sur la normalisation de la composition de la masse corporelle et certains paramètres de qualités de vie mais aucune donnée objective ne permet de conclure à une action favorable en termes de morbidité ; en particulier l'effet préventif sur les risques cardiovasculaires et osseux n'a été évalué que sur des marqueurs indirects. Par ailleurs, le traitement des autres déficits n'est pas évalué de façon critique, en particulier la part qui revient aux autres traitements substitutifs hormonaux (L-thyroxine, corticostéroïdes, stéroïdes sexuels) à des doses mal adaptées ou à l'absence de compliance à ces traitements. Enfin, le bénéfice escompté doit être mis en balance avec la lourdeur du traitement (injections quotidiennes) et avec certains effets indésirables inhérents à la

---

<sup>1</sup> Ho KK Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007;157:695-700.

<sup>2</sup> Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 ;96:1587-1609.

GH ainsi qu'au risque potentiel non évalué d'accélération d'un processus tumoral, lié à une élévation de l'IGF-1 ».

La commission de la Transparence (CT) avait ainsi rendu un avis défavorable au remboursement et sollicité de nouvelles données d'efficacité et de tolérance dans cette indication.

En 2000, après examen par la CT, les 3 spécialités UMATROPE, GENOTONORM et NORDITROPINE ont été proposées au remboursement avec un SMR modéré et une ASMR III. La CT a alors demandé à tous les laboratoires concernés, qu' « **un suivi longitudinal de tout patient adulte soit mis en place dès l'instauration du traitement** »<sup>3</sup>. Cette demande a également été formulée pour les deux spécialités inscrites ultérieurement dans cette indication (SAIZEN en 2002<sup>4</sup> et NUTROPINAQ en 2004<sup>5</sup>).

### ► Etudes post-inscription

En réponse à la demande de la Commission, les laboratoires ont mis en place des études observationnelles de suivi à 5 ans des patients traités par hormone de croissance. Les patients ont été inclus dans ces études à partir de 2003, pour les spécialités les plus anciennes (GENOTONORM, NORDITROPINE, UMATROPE et SAIZEN) et à partir de 2005 pour NUTROPINAQ.

Une étude a été réalisée pour chaque spécialité par les différents laboratoires, avec des critères de jugement similaires mais un recueil et un plan d'analyse spécifiques. Ces études ne prévoyaient pas de mesure de la qualité de vie des patients traités.

Pour les spécialités GENOTONORM, NORDITROPINE, NUTROPINAQ et UMATROPE les résultats de ces études ont été analysés en 2015, lors des derniers avis de renouvellement d'inscription<sup>6,7,8,9</sup>.

La Commission a considéré que les résultats fournis ne permettaient pas de s'assurer que la prescription de ces spécialités était systématiquement réalisée en conformité avec la FIT<sup>10</sup> en raison notamment d'un manque d'information concernant :

- les raisons de non réalisation du test de stimulation d'hypoglycémie insulinique,
- le nombre de patients avec un diagnostic confirmé par d'autres tests,
- la réalisation du dosage d'IGF-1 pour l'adaptation des doses.

La Commission s'est également interrogée sur les motifs d'arrêts de traitement et particulièrement les arrêts consécutifs à une inefficacité ou une intolérance du traitement.

**La Commission a donc souhaité connaître plus en détail les éléments ci-dessous concernant l'utilisation de la somatotropine dans le déficit en GH chez l'adulte :**

<sup>3</sup> Avis de la commission de la Transparence du 31 mai 2000 concernant les spécialités NORDITROPINE, UMATROPE et GENOTONORM.

<sup>4</sup> Avis de la commission de la Transparence du 15 mai 2002 concernant la spécialité SAIZEN. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/saizen\\_eit\\_ri.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/saizen_eit_ri.pdf)

<sup>5</sup> Avis de la commission de la Transparence du 15 septembre 2004 concernant la spécialité NUTROPINAQ. Disponible en ligne : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031621.pdf>

<sup>6</sup> Avis de la commission de la Transparence du 22 juillet 2015 concernant la spécialité GENOTONORM. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2057637/fr/genotonorm](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2057637/fr/genotonorm)

<sup>7</sup> Avis de la commission de la Transparence du 2 décembre 2015 concernant la spécialité NORDITROPINE. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2598132/fr/norditropine-simplexx-nordiflex](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2598132/fr/norditropine-simplexx-nordiflex)

<sup>8</sup> Avis de la commission de la Transparence du 21 janvier 2015 concernant la spécialité NUTROPINAQ. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2013177/fr/nutropinaq](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2013177/fr/nutropinaq)

<sup>9</sup> Avis de la commission de la Transparence du 30 juillet 2015 concernant la spécialité UMATROPE. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2048961/fr/umatrope](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2048961/fr/umatrope)

<sup>10</sup> Les FIT pour les spécialités à base de somatotropine sont similaires et disponibles aux liens suivants :

- GENOTONORM : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1334814/fr/genotonorm-genotonorm-miniquick](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1334814/fr/genotonorm-genotonorm-miniquick).
- NUTROPINAQ : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/nutropinaq\\_2013\\_fit.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/nutropinaq_2013_fit.pdf).
- UMATROPE : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/umatrope\\_2013\\_fit.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/umatrope_2013_fit.pdf).

- « les situations dans lesquelles les spécialités concernées sont prescrites sans qu'un déficit en somatropine n'ait été objectivé par le biais d'un test de stimulation et les motifs du recours à des tests autres que le test d'hypoglycémie insulinaire (test de première intention) le cas échéant ;
- l'utilisation du dosage d'IGF-1 pour l'adaptation des doses (et les raisons de sa non-utilisation ou de la non-adaptation des doses le cas échéant) ;
- les caractéristiques des patients arrêtant leur traitement, les motifs d'arrêt et les facteurs prédictifs ».

En réponse à cette demande, les laboratoires ont fourni une nouvelle analyse des résultats finaux des études post-inscription réalisées dans cette indication, objet de cet avis.

## 02 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Suite à la demande de données complémentaires de la Commission concernant l'utilisation de la somatropine dans le déficit en GH chez l'adulte, les laboratoires ont fourni une nouvelle analyse des résultats finaux des études post-inscription réalisées dans cette indication, en conditions réelles d'utilisation.

### 02.1 GENOTONORM : étude KIMS

#### ► Méthode

L'étude KIMS est une étude de cohorte, prospective, multicentrique, de suivi des patients adultes traités par GENOTONORM en France dont la méthode a fait l'objet d'un examen par la Commission<sup>6</sup>.

#### ► Résultats

##### Population incluse

Au total, 340 patients ont été inclus entre avril 2003 et avril 2006, et ont été suivis pendant 5 ans (jusqu'en avril 2011). Parmi eux, 198 patients (58%) avaient un déficit apparu à l'âge adulte. Près de 99% des 340 patients inclus (n=336) ont bénéficié d'un test de stimulation pour le diagnostic du déficit en GH, et le test d'hypoglycémie insulinaire était utilisé dans la majorité des cas (76% des cas). Quatre patients (1%) n'ont pas eu de test de stimulation pour le diagnostic.

##### Objectivation du déficit en somatropine

###### Absence de test de stimulation

Parmi les 4 patients n'ayant eu aucun test de stimulation, 2 avaient une étiologie congénitale. Le 3<sup>ème</sup> patient avec un déficit apparu pendant l'enfance présentait un pan-hypopituitarisme associé à un taux d'IGF-1 proche de -2 DS. Le dernier patient, dont le déficit était apparu à l'âge adulte, avait un pan-hypopituitarisme (≥ 3 déficits hormonaux associés au déficit en GH) associé à un taux d'IGF-1 < - 2DS.

###### Non réalisation du test de stimulation d'hypoglycémie insulinaire en 1<sup>ère</sup> intention

Les motifs de non réalisation d'un test de stimulation d'hypoglycémie insulinaire en 1<sup>ère</sup> intention n'ont pas été renseignés. Le laboratoire a réalisé des analyses complémentaires en fonction de variables d'intérêt qui pourraient expliquer la réalisation d'un autre test de stimulation.

Parmi les 80 patients n'ayant pas bénéficié d'un test de stimulation d'hypoglycémie insulinaire en 1<sup>ère</sup> intention, il apparaît que :

- la majorité des patients étaient en surpoids ;
- 49% avaient un taux d'IGF-1 < -2 DS au moment du diagnostic ;
- 54% avaient un déficit apparu pendant l'enfance ;
- 93% avaient au moins un autre déficit hormonal, dont 78% ≥ 3 déficits ;

- 79% présentaient un déficit en GH acquis ; pour 79% d'entre eux le déficit était lié à une tumeur ;
- 26% avaient un déficit congénital ;
- 9% avaient des antécédents de radiothérapie et 27,5% des antécédents de chirurgie + radiothérapie.

Les principaux tests utilisés en 1<sup>ère</sup> intention à la place du test d'hypoglycémie insulinique ont été : test à la GHRH-arginine (n=17), test au glucagon-propranolol (n=20) ou d'autres tests non précisés (n=29).

### Utilisation du dosage d'IGF-1 pour l'adaptation des doses

La proportion des patients avec des valeurs d'IGF-1 au-dessus de la norme (+2SDS) a varié de 0% à 10% au cours du suivi. Le recueil de l'utilisation du dosage d'IGF-1 pour adapter les doses n'était pas prévu au protocole de l'étude. Au cours du suivi, 99 patients (29%) ont eu au moins une fois un taux d'IGF-1 > +2 DS et 74 patients (22%) un taux d'IGF-1 < -2 DS. Le pourcentage de patient ayant un taux d'IGF-1 > +2 DS a diminué au cours du suivi et concernait moins de 10% des patients après 3 ans de suivi. A l'inverse, la proportion de patients présentant un taux d'IGF-1 < -2DS est restée supérieure à 10%, majoritairement chez des patients ayant déjà un taux très bas lors du diagnostic (posant la question de la non adhésion au traitement pour ces patients).

### Arrêt de traitement

Au cours du suivi, le traitement par GENOTONORM a été arrêté par 90 (27%) patients après une durée médiane de 21,5 mois (Q1=10 mois ; Q3=35 mois). Les principaux motifs d'arrêt évoqués étaient l'inefficacité (27 patients) et/ou la survenue d'un événement indésirable (27 patients). Le motif d'arrêt n'était pas précisé pour 29 patients dont 4 qui avaient arrêté GENOTONORM pour être traité par une autre spécialité à base de GH.

L'arrêt faisait suite à une décision du patient dans près de la moitié des cas (43 patients). L'analyse complémentaire réalisée par le laboratoire en fonction de l'âge du patient lors du diagnostic a mis en évidence que la majorité des arrêts étaient survenus chez des patients dont le déficit avait été diagnostiqué après l'âge de 30 ans.

## 02.2 NORDITROPINE

### ► Méthode

Il s'agit d'une étude de suivi, prospective, multicentrique, de suivi des patients adultes ayant un déficit en hormone somatotrope et traité par NORDITROPINE en France, dont la méthode a fait l'objet d'un examen par la Commission<sup>7</sup>.

### ► Résultats

#### Population incluse

Au total, 328 patients ont été inclus dans 84 centres entre 2003 et 2006 et 118 ont été suivis pendant au moins 5 ans. Près de 53% des 328 patients inclus ont eu 2 tests de stimulation pour le diagnostic du déficit en GH, et le test d'hypoglycémie insulinique était utilisé dans près de la moitié des cas (48%).

#### Objectivation du déficit en somatotropine

##### Absence de test de stimulation

Parmi les 36 patients n'ayant eu aucun test de renseigné, 3 avaient un déficit apparu à l'âge adulte et 33 un déficit apparu pendant l'enfance (dont 42% étaient déjà traités à l'inclusion dans le registre).

##### Non réalisation du test de stimulation d'hypoglycémie insulinique en 1<sup>ère</sup> intention

Le test de stimulation réalisé en première intention a été le test de tolérance à l'insuline pour 56% des patients et les tests à la GHRH ou au glucagon chez environ 20% des patients.

Au total, 128 patients (39%) ont eu un test autre que le test de stimulation par hypoglycémie insulinique. Le recours à un autre test que le test de stimulation d'hypoglycémie insulinique

semblait plus fréquent chez les patients âgés de plus de 60 ans et chez les patients ayant un taux d'IGF-1 au diagnostic < - 2 DS (ITT : 48% des patients ; GHRH : 60,5% ; glucagon : 57%).

Les tests au GHRH et au glucagon semblaient plus souvent réalisés chez les patients en surpoids et/ou obèses. De plus, les patients ayant eu un test par GHRH en première intention semblaient plus fréquemment traités pour des maladies cardiovasculaires ou un syndrome métabolique à l'inclusion.

### **Utilisation du dosage d'IGF-1 pour l'adaptation des doses**

La proportion des patients avec des valeurs d'IGF-1 au-dessus de la norme (> 2 DS) a varié de 0% à 10% au cours du suivi. Le recueil de l'utilisation du dosage d'IGF-1 pour adapter les doses n'était pas prévu au protocole de l'étude. Au cours du suivi, 77 (24%) patients ont eu au moins une fois un taux d'IGF-1 > +2 DS et 166 patients (52%) un taux d'IGF-1 < -2 DS. Parmi les 22 patients pour lesquels les doses ont été adaptées dans les 6 mois suivant un dosage en IGF-1 et pour lesquels les données étaient disponibles, tous avaient un taux d'IGF-1 compris entre -2 et +2 DS dont 3 entre -1 et +1 DS au moment de l'ajustement.

### **Arrêt de traitement**

Au cours du suivi, le traitement a été arrêté par 85 (26%) patients après une durée médiane de 21 mois [0 à 58 mois]. L'arrêt faisait suite à une décision du patient dans 56% des cas (45 patients). Les principaux motifs d'arrêt ont été : la survenue d'événements indésirables (35 patients), l'inefficacité du traitement (22 patients) et « autres » motifs (mauvaise observance selon le médecin, choix du patient, ...) (26 patients). Aucune modification de traitement pour une autre spécialité à base de somatropine n'a été rapportée. Les patients dont le diagnostic avait été réalisé moins de 10 ans avant l'instauration du traitement ont plus souvent interrompu leur traitement, notamment à cause de son inefficacité.

## **02.3 NUTROPINAQ**

### **► Méthode**

Il s'agit d'une étude de cohorte, prospective, multicentrique, de suivi des patients adultes traités par NUTROPINAQ en France, dont la méthode a fait l'objet d'un examen par la Commission<sup>8</sup>.

### **► Résultats**

#### **Population incluse**

Au total, 204 patients ont été inclus entre avril 2005 et décembre 2013 et 79 patients ont été suivis pendant 5 ans. Parmi les patients inclus, 172 (84%) avaient un déficit apparu à l'âge adulte, et 12% avaient déjà été traités dans l'enfance. Près de 88% des patients ont eu au moins un test de stimulation avec mesure du pic de GH pour le diagnostic du déficit en GH et le test d'hypoglycémie insulinique était utilisé dans plus de la moitié des cas (53%).

#### **Objectivation du déficit en somatropine**

##### Absence de test de stimulation

Parmi les 26 patients n'ayant eu aucun test de stimulation, 12 avaient un déficit apparu pendant l'enfance dont 2 avaient un taux d'IGF-1 < -2 DS associé à au moins 3 déficits hormonaux en plus du déficit en GH.

##### Non réalisation du test de stimulation d'hypoglycémie insulinique en 1<sup>ère</sup> intention

Parmi les 71 patients ayant eu un autre test que le test de stimulation par hypoglycémie insulinique en 1<sup>ère</sup> intention, 8 avaient un déficit apparu pendant l'enfance et 13 patients avaient un taux d'IGF-1 < -2 DS associé à au moins 3 déficits hormonaux en plus du déficit en GH. Au total, 7 patients prenaient un traitement antidiabétique. Quinze patients ont eu deux tests de stimulation mais l'étude ne prévoyait pas le recueil du motif pour lequel un autre test que le test d'hypoglycémie insulinique était réalisé.

### Utilisation du dosage d'IGF-1 pour l'adaptation des doses

Près de 92% des 143 patients pour lesquels la dose de GH a été modifiée au cours du suivi ont eu un dosage d'IGF-1 dans les 6 mois précédant et/ou suivant le changement de la dose. Parmi les 48 patients (24%) ayant présenté au moins une fois un taux d'IGF-1 > +2 DS au cours du suivi, 19 patients ont eu leur dose de GH modifiée dans les 6 mois suivant le dosage d'IGF-1. Parmi les 21 patients (10%) ayant présenté un taux d'IGF-1 < -2 DS, 10 patients ont eu leur dose modifiée dans les 6 mois suivant le dosage d'IGF-1.

### Arrêt de traitement

Au cours du suivi, le traitement a été arrêté par 96 (47%) patients après une durée moyenne de 24 mois. Les principaux motifs d'arrêt prématuré ont été : l'inefficacité (28 patients) et la survenue d'un événement indésirable (24 patients). L'analyse complémentaire réalisée par le laboratoire a mis en évidence que les patients âgés de plus de 50 ans (58%) ou traités par antidépresseurs et anxiolytiques (58%), par hypolipémiants (60%) ou traitements cardiovasculaires (59%) semblent avoir plus fréquemment arrêté leur traitement. Le nombre de patients ayant arrêté le traitement pour une autre hormone de croissance n'a pas été recueilli dans l'étude.

## 02.4 UMATROPE : étude HypoCCS

### ► Méthode

L'étude HypoCCS est une étude de cohorte, prospective, multicentrique, de suivi des patients adultes atteints d'un déficit somatotrope qu'ils soient traités ou non par UMATROPE en France, dont la méthode a fait l'objet d'un examen par la Commission<sup>9</sup>.

### ► Résultats

#### Population incluse

Au total, 347 patients ont été inclus et suivis entre août 2003 et septembre 2012 dont 89 ont été suivis pendant 5 ans. Parmi eux, 233 patients (67%) avaient un déficit somatotrope apparu à l'âge adulte. Environ 91% des 347 patients inclus (n=317) ont eu au moins un test de stimulation de réalisé pour le diagnostic du déficit en GH, et le test d'hypoglycémie insulinaire était utilisé dans la majorité des cas (67%).

#### Objectivation du déficit en somatotropine

##### Absence de test de stimulation

Au total, 30 patients (9%) n'ont pas eu de test de stimulation pour le diagnostic du déficit en somatotropine. Parmi eux, 30% (n=9) avaient un déficit apparu pendant l'enfance et 47% un déficit apparu à l'âge adulte (n=14). Le laboratoire a réalisé des analyses complémentaires en fonction de variables d'intérêt qui pourraient expliquer l'absence de test de stimulation. Au total, 87% des 30 patients concernés avaient un déficit en GH diagnostiqué dans l'enfance associé à une maladie génétique, une comorbidité contre-indiquant le test de stimulation d'hypoglycémie insulinaire (comme une coronaropathie notamment après 50 ans, une comitialité mal contrôlée ou un diabète, des antécédents de tumeur cérébrale ou hypophysaire et de radiothérapie) ou un panhypopituitarisme (≥ 3 déficits en plus du déficit en GH). Parmi les 4 patients sans variables d'intérêt identifiées, 2 avaient un diagnostic d'origine congénitale.

##### Non réalisation du test de stimulation d'hypoglycémie insulinaire en 1<sup>ère</sup> intention

Parmi les 85 patients ayant eu un autre test que le test de stimulation par hypoglycémie insulinaire en 1<sup>ère</sup> intention, 53 (62%) avaient un déficit apparu à l'âge adulte. Les motifs de non réalisation d'un test de stimulation d'hypoglycémie insulinaire en 1<sup>ère</sup> intention n'ont pas été renseignés. Les principaux tests utilisés en 1<sup>ère</sup> intention à la place du test d'hypoglycémie insulinaire ont été : test à la GHRH-arginine (n=18), test au glucagon-propranolol (n=24) ou d'autres tests non précisés (n=49).

### Utilisation du dosage d'IGF-1 pour l'adaptation des doses

Le cahier d'observation ne prévoyait pas de recueillir les dosages d'IGF-1 lors des changements de dose (seul le dernier dosage d'IGF-1 et la posologie prescrite à la visite étaient reportés).

Au cours du suivi, 53 patients (15%) ont eu une valeur d'IGF-1 > +2DS et 64 patients (18%) une valeur d'IGF-1 < -2DS. Les données individuelles disponibles pour chaque patient, mettent en évidence des fluctuations importantes du taux d'IGF1, y compris en l'absence de toute modification de la dose de GH prescrite.

### Arrêt de traitement

Dans cette étude, un patient était considéré en arrêt définitif s'il n'était pas traité au moment de sa dernière visite dans l'étude (visite réalisée au maximum dans les 5,5 ans suivant la mise sous traitement). La durée moyenne de traitement jusqu'à l'arrêt définitif a été de 26 mois. Au total, 106 patients (31%) ont arrêté définitivement le traitement au cours de suivi. Parmi eux, 33% (n=76) avaient un déficit apparu à l'âge adulte. Les raisons d'arrêt de traitement ont été documentées pour 33% des patients. Les principaux motifs d'arrêt ont été une inefficacité (6 patients) et la survenue d'un événement indésirable (11 patients). Parmi les patients ayant arrêté définitivement leur traitement par UMATROPE, 8 (7,5%) ont ensuite été traités par une autre spécialité à base de GH.

## 02.5 Résumé & discussion

Suite à la demande de données complémentaires de la Commission concernant l'utilisation de la somatropine dans le déficit en GH chez l'adulte, les laboratoires des spécialités GENOTONORM, NORDITROPINE, NUTROPINAQ et UMATROPE ont fourni une nouvelle analyse des résultats finaux des études post-inscription réalisées dans cette indication.

La demande de la Commission avait pour objectif de disposer d'informations complémentaires concernant :

- les raisons de non réalisation du test de stimulation d'hypoglycémie insulinique (test de première intention) avant l'instauration du traitement,
- l'utilisation du dosage d'IGF-1 pour l'adaptation des doses,
- les motifs d'arrêts de traitement.

Les analyses complémentaires soumises par les laboratoires ont permis de répondre à la demande de la Commission de la transparence. Ces analyses ont objectivé que la majorité des prescriptions d'hormones de croissance chez l'adulte était réalisée en conformité avec les recommandations en vigueur. Elles ont notamment mis en évidence que :

- le test de stimulation d'hypoglycémie insulinique était majoritairement réalisé en première intention (de 56% à 76%) avant l'instauration du traitement et que la majorité des situations dans lesquelles ce test n'est pas réalisé correspondent essentiellement aux situations pour lesquelles ce test n'est pas recommandé ou est contre-indiqué (déficit en GH posé dans l'enfance associé à une maladie génétique, coronaropathie, comitialité mal contrôlée, diabète, antécédents de tumeur cérébrale ou hypophysaire, antécédents de radiothérapie, pan-hypopituitarisme...);
- l'adaptation des doses en pratique courante est réalisée en fonction du contexte clinique, intégrant le dosage d'IGF-1 mais en tenant compte de sa grande variabilité intra-individuelle au cours du temps (indépendamment de toute modification de dose);
- les arrêts de traitement semblent faire suite à une décision concertée avec le patient (suite à une inefficacité ou un événement indésirable) dans un contexte de prise en charge complexe (associant souvent plusieurs déficits endocriniens et nécessitant une injection quotidienne pour le patient) et de bénéfices attendus difficilement objectivables (concernant essentiellement la qualité de vie chez l'adulte).

Pour rappel, la somatropine ne peut être utilisée que dans les indications strictes de l'AMM. La plus grande prudence reste de mise quant à la décision d'instauration et au suivi du traitement par rh-GH. La décision de traiter doit s'appuyer sur les critères de la FIT<sup>10</sup> et les posologies doivent

toujours être respectées. L'intérêt du traitement doit être réévalué régulièrement. Chez l'adulte, il n'existe pas de critère validé pour évaluer l'efficacité du traitement. Le bénéfice attendu est essentiellement subjectif (impact sur la qualité de vie, diminution de la fatigabilité...).

## **03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de ses avis précédents du :**

- 22 juillet 2015 pour GENOTONORM,
- 2 décembre 2015 pour NORDITROPINE,
- 21 janvier 2015 pour NUTROPINAQ,
- 17 juin 2015 pour UMATROPE.

**En conséquence, le service médical rendu par ces spécialités reste modéré dans le traitement substitutif chez l'adulte ayant un déficit en hormone de croissance.**

## 04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

### 4.1.1 GENOTONORM

Calendrier d'évaluation	Date d'examen par la Commission : 18 septembre 2019 Date d'adoption : 18 septembre 2019
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<p><u><a href="#">GENOTONORM MINIQUICK 0,6 mg, poudre et solvant pour solution injectable</a></u> B/7 cartouches de 0,6 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 844 1 7)</p> <p><u><a href="#">GENOTONORM MINIQUICK 0,8 mg, poudre et solvant pour solution injectable</a></u> B/7 cartouches de 0,8 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 845 8 5)</p> <p><u><a href="#">GENOTONORM MINIQUICK 1 mg, poudre et solvant pour solution injectable</a></u> B/7 cartouches de 1 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 846 4 6)</p> <p><u><a href="#">GENOTONORM MINIQUICK 1,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable</a></u> B/7 cartouches de 1,2 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 847 0 7)</p> <p><u><a href="#">GENOTONORM MINIQUICK 1,4 mg, poudre et solvant pour solution injectable</a></u> B/7 cartouches de 1,4 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 848 7 5)</p> <p><u><a href="#">GENOTONORM MINIQUICK 1,6 mg, poudre et solvant pour solution injectable</a></u> B/7 cartouches de 1,6 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 849 3 6)</p> <p><u><a href="#">GENOTONORM MINIQUICK 1,8 mg, poudre et solvant pour solution injectable</a></u> B/7 cartouches de 1,8 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 850 1 8)</p> <p><u><a href="#">GENOTONORM MINIQUICK 2 mg, poudre et solvant pour solution injectable</a></u> B/7 cartouches de 2 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 851 8 6)</p> <p><u><a href="#">GENOTONORM 5,3 mg, poudre et solvant pour solution injectable</a></u> B/1 cartouche de 5,3 mg de poudre et 1 ml de solvant (CIP : 34009 349 755 0 9) B/1 cartouches à double compartiment et insérée dans 1 stylo pré-rempli GoQuick (CIP : 34009 497 418 2 3) B/5 cartouches à double compartiment et insérée dans 1 stylo pré-rempli GoQuick (CIP : 34009 497 419 9 1)</p> <p><u><a href="#">GENOTONORM 12 mg, poudre et solvant pour solution injectable</a></u> B/1 cartouche de 12 mg et de 1 ml de solvant (CIP : 34009 341 996 9 1) B/1 cartouche à double compartiment et insérée dans 1 stylo pré-rempli GoQuick (CIP : 34009 497 420 7 3) B/5 cartouches à double compartiment et insérée dans 1 stylo pré-rempli GoQuick (CIP : 34009 497 421 3 4)</p>
Demandeur	Laboratoire PFIZER PFE FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)

AMM	Dates initiales (Procédure de reconnaissance mutuelle) : - GENOTONORM MINIQUEL : 09/07/1997 - GENOTONORM 12 mg : 18/11/1992 - GENOTONORM 5,3 mg : 11/03/1991
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle est 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. Médicament d'exception : <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui
Classification ATC	H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H01 Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues H01A Hormones de l'ante hypophyse et analogues H01AC Somatotropine et analogues H01AC01 Somatotropine

#### 4.1.2 NORDITROPINE

Calendrier d'évaluation	Date d'examen par la Commission : 18 septembre 2019 Date d'adoption : 18 septembre 2019
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<a href="#">NORDITROPINE SIMPLEXX 5 mg/1,5 ml, solution injectable B/1 (CIP : 3 4009 353 086 2 7)</a> <a href="#">NORDITROPINE SIMPLEXX 10 mg/1,5 ml, solution injectable B/1 (CIP : en 3 4009 353 089 1 7)</a> <a href="#">NORDITROPINE SIMPLEXX 15 mg/1,5 ml, solution injectable B/1 (CIP : 3 4009 353 093 9 6)</a> <a href="#">NORDITROPINE NORDIFLEX 5 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli B/1 (CIP : 34009 363 967 1 5)</a> <a href="#">NORDITROPINE NORDIFLEX 10 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli B/1 (CIP : 3 4009 363 968 8 3)</a> <a href="#">NORDITROPINE NORDIFLEX 15 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli B/1 (CIP : 3 4009 363 969 4 4)</a>
Demandeur	Laboratoire NOVO NORDISK
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Dates initiales (procédure de reconnaissance mutuelle) : - NORDITROPINE NORDIFLEX : 18/08/2004 - NORDITROPINE SIMPLEXX : 19/01/2000
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes et services endocrinologie, maladies métaboliques et pédiatrie Médicament d'exception : <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui
Classification ATC	H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H01 Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues H01A Hormones de l'ante hypophyse et analogues H01AC Somatotropine et analogues H01AC01 Somatotropine

### 4.1.3 NUTROPINAQ

Calendrier d'évaluation	Date d'examen par la Commission : 18 septembre 2019 Date d'adoption : 18 septembre 2019
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<a href="#">NUTROPINAQ 10 mg/2 ml (30 UI), solution injectable</a> <a href="#">B/1 cartouche en verre de 2 ml (CIP : 34009 364 062 2 3)</a> <a href="#">B/3 cartouches en verre de 2 ml (CIP : 34009 274 192 4 9)</a>
Demandeur	Laboratoire IPSEN PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/03/2004
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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. Médicament d'exception : <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui
Classification ATC	H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H01 Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues H01A Hormones de l'ante hypophyse et analogues H01AC Somatotropine et analogues H01AC01 Somatotropine

### 4.1.4 UMATROPE

Calendrier d'évaluation	Date d'examen par la Commission : 18 septembre 2019 Date d'adoption : 18 septembre 2019
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<a href="#">UMATROPE 6 mg/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable</a> <a href="#">B/1 (CIP : 34009 342 158 7 2)</a> <a href="#">UMATROPE 12 mg/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable</a> <a href="#">B/1 (CIP : 34009 342 159 3 3)</a> <a href="#">UMATROPE 24 mg/3 ml, poudre et solvant pour solution injectable</a> <a href="#">B/1 (CIP : 34009 342 160 1 5)</a>
Demandeur	Laboratoire LILLY FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 21/11/1995
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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. Médicament d'exception : <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> Oui
Classification ATC	H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H01 Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues H01A Hormones de l'ante hypophyse et analogues H01AC Somatotropine et analogues H01AC01 Somatotropine